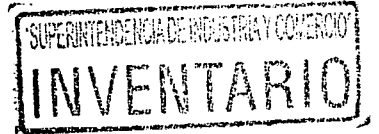




Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-54926

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMAS SOLIDAS DE ACIDO (S)-2-AMINO-3-(2-AMINO-6-((R)-

2,2,2-TRIFLUORO-1-(3'-METOXIBIFENIL-4-IL)ETOXI)

PIRIMIDIN-4-IL)FENIL)PROPANOICO Y METODOS PARA SU USO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO

THE WOODLANDS, TEXAS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

22. BOGOTÁ, D.C.,

C.C. 35.456.344 de Usaquén

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054926- -00000-0000

Fecha: 2010-05-07 17:04:24

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 106

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.
Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Dirección: 8800 Technology Forest Place,
The Woodlands,
Texas 77381,
Estados Unidos de América

Domicilio: The Woodlands,
Texas,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

Cual

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

35.456.344

Cual

T.P

23.555

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. Shinya LIMURA

16213 Travis Square,
Princeton Junction,
New Jersey 08550,
Estados Unidos de América
2. Hui-Yin LI

161 Thompson Drive,
Hockessin,
Delaware 19707,
Estados Unidos de América
3. Qiuling SONG

67 Montague Road,
Newark,
Delaware 19713,
Estados Unidos de América
4. Wenxue WU

53 Zaitz Farm Road,
Princeton Junction,
New Jersey 08550,
Estados Unidos de América
5. Matthew Mangzhu ZHAO

1 Whittier Street,
Edison,
New jersey 08820,
Estados Unidos de América

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/079042

Publicación Internacional No. WO 2009/048864 A1

Fecha: 07 de octubre de 2008

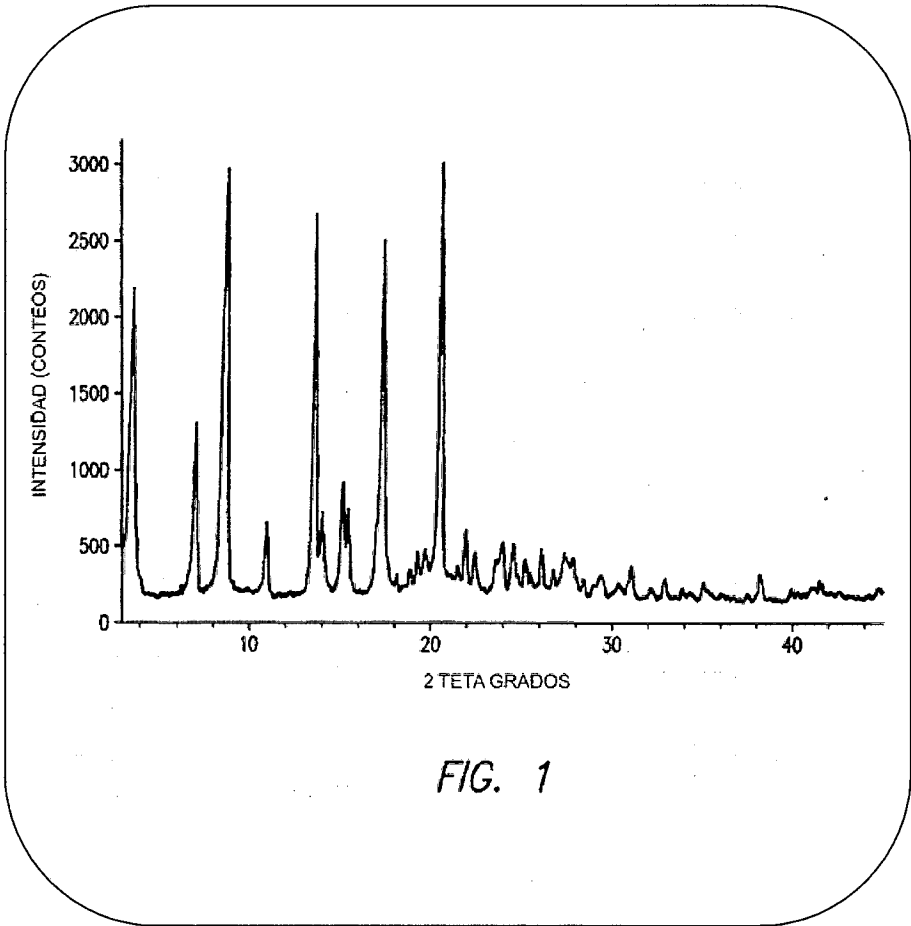
Fecha: 16 de abril de 2009

6
Título (54)
FORMAS SÓLIDAS DE ÁCIDO (S)-2-AMINO-3-(4-(2-AMINO-6-((R)-2,2,2-TRIFLUORO-1-(3'-METOXIBIFENIL-4-IL)ETOXI)PIRIMIDIN-4-IL)FENIL)PROPANOICO Y MÉTODOS PARA SU USO

7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 237/034</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>US</u>	<u>08 de octubre de 2007</u>	<u>60/978,303</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>10-32,567</u>		Fecha: <u>26 de abril de 2010</u>
	Comprobante de pago No.: <u>10-32,573</u>		Fecha: <u>26 de abril de 2010</u>
	Comprobante de pago No.: <u>10-32,574</u>		Fecha: <u>26 de abril de 2010</u>
10 Anexos:			
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.			
☒ Comprobante de pago por 21 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$546.000.oo.			
☒ Documento que acredita 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 efectuado por la IPEA.			
☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12			
☐ 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.			
☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
FIRMA : *Luiz Clemencia de Paez*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

9

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/048864 A1

Descripción:

Páginas 28 en el idioma original

Páginas 41 en español

Reivindicaciones: Número (s) 31

Figuras: Número (s) 4

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**



The State of Texas
Secretary of State

Not for use within the United States of America.

This Apostille only certifies the signature, the capacity of the signer and the seal or stamp it bears.
It does not certify the content of the document for which it was issued.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

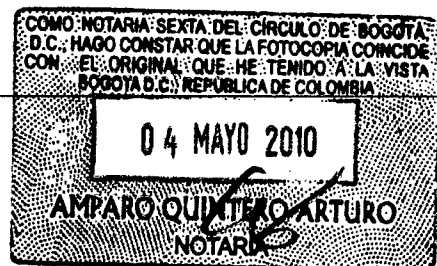
1. Country: United States of America
- This public document
2. has been signed by STACEY L ALSTON
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Texas
4. and bears the seal/stamp of STACEY L ALSTON, Notary Public, State of Texas, Commission Expires: 07-15-12

CERTIFIED

5. at Austin, Texas
6. on July 22, 2009
7. by the Secretary of State of Texas
8. Certificate No. N-707246
9. Seal
10. Signature:



Hope Andrade
Secretary of State
ST/tl



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.

domiciliado (s) en/of 8800 Technology Forest Place, The

Woodlands, Texas 77381, United States of America

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65.620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso. Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, exercise or not jurisdiction, especially those administrative, administrative-judicial and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service



7

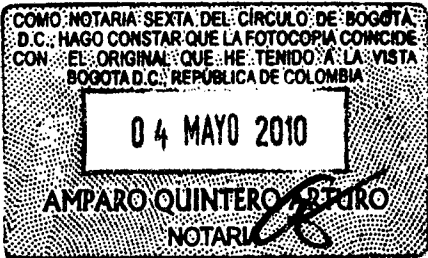
comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, podamos sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14 of July 2009
en/in The Woodlands, Texas, USA

por/by Max Bachrach, Ph.D., J.D.
Associate General Counsel, Patents

Firma/Signature Max Bachrach



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 _____ ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado de

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL ---

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los _____ días del mes de _____
de 200 _____ compareció(eron) ante mí,

Quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en
representación de la Sociedad/compañía denominada

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que es una Sociedad/Compañía

legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del
Estado de

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.)

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

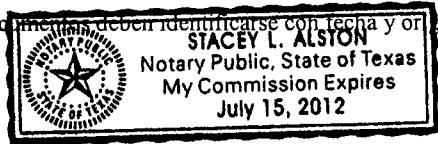
Ciudad _____

Estado _____

Hoy _____ de 200 _____

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL ---

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen



NOTARIAL SEAL

© CAVELIER ABOGADOS
WPC17128 / ID 153176

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 _____ before me, a Notary Public or Attesting Official of

personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

On this 14th day of July
200 9 appeared before me **Max Bachrach, Ph.D., J.D.,**
Associate General Counsel, Patents

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named
Lexicon Pharmaceuticals, Inc.

I certify:

1. That I have seen the following documents: * **Representation
and Power of Attorney, dated _____ of July, 2009 at The
Woodlands, Texas, United States of America**

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That **Lexicon Pharmaceuticals, Inc.** is a
Corporation/Company legally
constituted and in existence in accordance with the laws of the
State of **Delaware, United States of America**

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is **8800
Technology Forest Place, The Woodlands, Texas 77381-1160,
United States of America**

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of
Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set
forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) **Max Bachrach, Ph.D., J.D.**
Associate General Counsel, Patents

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney

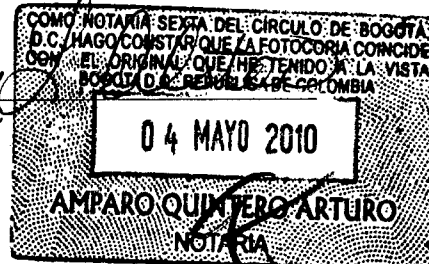
City **The Woodlands**

State **Texas, United States**

This 14th day of July 200 9

* Documents must be identified with date and origin

Stacey
NOTARY PUBLIC



9

TRADUCCIÓN OFICIAL No.09/019 de un documento escrito en inglés y español, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio del Interior y Justicia, por Resolución No. 323 de 1980 Se traduce un documento de Representación y Poder con autenticación Notarial y Apostilla No. N-707246 para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

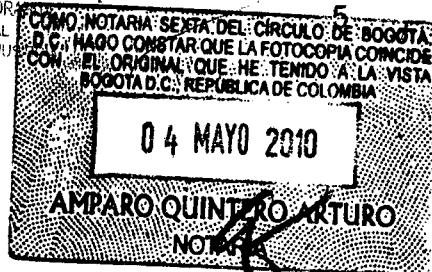
CAVELIER
ABOGADOS 181
Edificio Siski Carrera 4ª. No. 72-35
Bogotá, 8 Colombia.
REPRESENTACION Y PODER
Yo (nosotros), Abajo Firmado(s)

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.,
Domiciliado(s) en/de 8800 Technology Forest Place,
The Woodlands, Texas 77381,
Estados Unidos de América

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa.65620 and GERMAN MARIN tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º. Del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestro) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Nootario u otro Funcionario Público en Colombia, o por notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cuando en

TRADUCCION OFICIAL No. 09.019

HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUST.



ese momento el ejercicio de la representación por el primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso. Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, *ejercen o no jurisdicción*, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos, contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos paromuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y Firmado hoy/Given and Signed this 14th day of July, 2009

En/in The Woodlands, Texas, USA
 Por/By Max Bachrach, PhD., J.D
 Asesor Legal General, Patentes
 Firma/Signature Max Bachrach

© CAVELIER ABOGADOS
 wpc1718/ID.153176

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)
 NOTARIO PUBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO

[Handwritten Signature]

TRADUCCION OFICIAL No. 009/019
 HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
 INTERPRETE OFICIAL
 RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
 04 MAYO 2010
 AMPARO QUINTANA ARTURO
 NOTARIA

22

(Sello preimpreso del Estado de Texas)

SECRETARIA DE ESTADO

Esta Apostilla solo certifica la firma, la calidad del firmante y el Sello o estampilla que lleva. No certifica el contenido del documento para el cual fue expedida

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre, 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. Ha sido suscrito por STACEY L. ALSTON

3. Obrando en calidad de Notario Público, Estado de Texas

y lleva el sello/estampilla de STACEY L. ALSTON, Notario Público,

4. Estado de Texas, Comisión Expira: 07-15-12

Certificada

5. En Austin, Texas

6. el 22 de Julio, 2009

7. Por el Secretario de Estado de Texas

8. Certificado No. N-707246

9. SELLO

10. Firma

(Firmado) Hope Andrade

SECRETARIO DE ESTADO

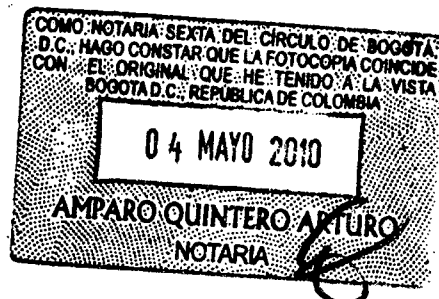
ST/tl

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina

Para su confrontación y a la cual me remito.

Colo- 17128-841-001-1

Hilda Aguilera de Piedrahita
TRADUCCION OFICIAL No. 009-09
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

021110

2009 AGO 20 A 8:45

RICARDO AGUILERA
CUALQUIER APOYO DEL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

AL SEÑALADO
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

04 MAYO 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 April 2009 (16.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/048864 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 237/34 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(74) Agent: BACHRACH, Max; Lexicon Pharmaceuticals, Inc., 8800 Technology Forest Place, The Woodlands, TX 77381 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/079042

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

(22) International Filing Date: 7 October 2008 (07.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/978,303 8 October 2007 (08.10.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 8800 Technology Forest Place, The Woodlands, TX 77381 (US).

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): IIMURA, Shinya [JP/US]; 10132 Maple Leaf Drive, Lawrenceville, New Jersey 08648 (US). LI, Hui-yin [US/US]; 161 Thompson Drive, Hockessin, Delaware 19707 (US). SONG, Qiuling [CN/US]; 67 Montague Road, Newark, Delaware 19713 (US). WU, Wenxue [US/US]; 53 Zaitz Farm Road, Princeton Junction, New Jersey 08550 (US). ZHAO, Matthew Mangzhu [US/US]; 1 Whittier Street, Edison, NJ 08820 (US).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: SOLID FORMS OF (S)-2-AMINO-3-(4-(2-AMINO-6-((R)-2,2,2-TRIFLUORO-1-(3'-METHOXYBIPHENYL-4-YL)ETHOXY)PYRIMIDIN-4-YL)PHENYL)PROPANOIC ACID AND METHODS OF THEIR USE

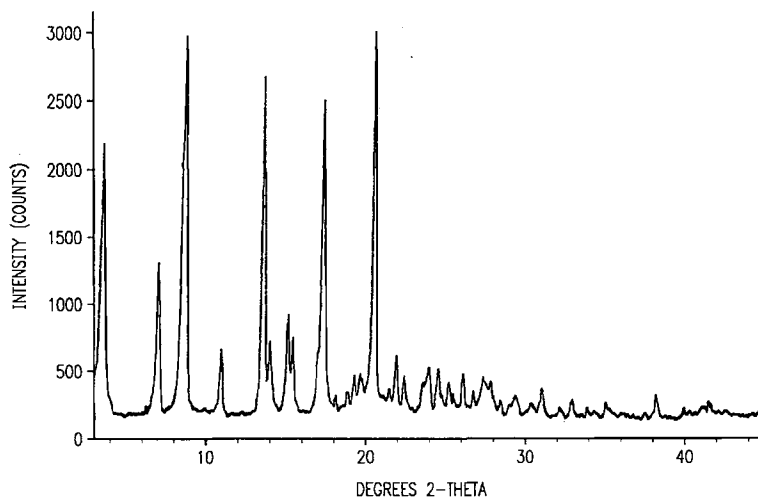


FIG. 1

(57) Abstract: Solid forms of (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid and salts thereof are disclosed.

WO 2009/048864 A1

f3

SOLID FORMS OF (S)-2-AMINO-3-(4-(2-AMINO-6-((R)-2,2,2-TRIFLUORO-1-(3'-METHOXYBIPHENYL-4-YL)ETHOXY)PYRIMIDIN-4-YL)PHENYL)PROPANOIC ACID AND METHODS OF THEIR USE

This application claims priority to U.S. provisional application no. 60/978,303,
5 filed October 8, 2007, the entirety of which is incorporated herein by reference.

1. FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to solid forms of (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid and salts thereof.

10 **2. BACKGROUND OF THE INVENTION**

Different solid forms of the same compound can have substantially different properties. For example, the amorphous form of a drug may exhibit different dissolution characteristics and different bioavailability patterns than its crystalline form(s), properties which can affect how the drug must be administered to achieve optimal effect.

15 Amorphous and crystalline forms of a drug may also have different handling properties (e.g., flowability, compressibility), dissolution rates, solubilities and stabilities, all of which can affect the manufacture of dosage forms. Consequently, access to multiple forms of a drug is desirable for a variety of reasons. Moreover, regulatory authorities (e.g., the U.S. Food and Drug Administration) may require the identification of all solid
20 forms of a new drug substance before approving products containing it. A. Goho, Science News 166(8):122-123 (2004).

Compounds may exist in one or more crystalline forms, but the existence and characteristics of those forms cannot be predicted with any certainty. In addition, no standard procedure exists for the preparation of all possible polymorphic forms of a
25 compound. And even after one polymorph has been identified, the existence and characteristics of other forms can only be determined by additional experimentation. *Id.*

3. SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is directed, in part, to solid forms of the tryptophan hydroxylase inhibitor (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-
30 yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid and pharmaceutically acceptable salts thereof. Particular solid forms are crystalline.

One embodiment of the invention encompasses pharmaceutical compositions comprising the solid forms described herein.

4. BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Certain aspects of the invention may be understood with reference to the attached
5 figures.

Figure 1 is an X-ray diffraction pattern of a crystalline solid form of anhydrous (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid tosylate. The diffractogram was obtained using a Rigaku MiniFlex diffractometer (Cu K α radiation).

10 Figure 2 is an X-ray diffraction pattern of a crystalline solid form of (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid tosylate monohydrate. The diffractogram was obtained using a Bruker D8 Advance diffractometer (Cu K α radiation).

Figure 3 is an FT-Raman spectrum of a crystalline solid form of (S)-2-amino-3-(4-
15 (2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid tosylate monohydrate. The spectrum was obtained using a Bruker RFS100 spectrometer (1064 nm excitation).

Figure 4 is an X-ray diffraction pattern of a crystalline solid form of (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-
20 yl)phenyl)propanoic acid tosylate dihydrate. The diffractogram was obtained using a Rigaku MiniFlex diffractometer (Cu K α radiation).

5. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention is directed, in part, to solid (*e.g.*, crystalline) forms of (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-
25 yl)phenyl)propanoic acid, and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compound is an inhibitor of tryptophan hydroxylase. When administered to animals, the compound decreases peripheral serotonin levels, and may be used to treat a wide range of diseases and disorders. *See* U.S. patent application nos. 11/638,677, filed December 12, 2006, and 60/946,246, filed June 26, 2007.

30 This invention is also directed to dosage forms comprising solid forms of (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid, and to methods of their use.

LS

5.1. Definitions

Unless otherwise indicated, the phrases “disease or disorder mediated by peripheral serotonin” and “disease and disorder mediated by peripheral serotonin” mean a disease and/or disorder having one or more symptoms, the severity of which are affected
5 by peripheral serotonin levels.

Unless otherwise indicated, the terms “manage,” “managing” and “management” encompass preventing the recurrence of the specified disease or disorder in a patient who has already suffered from the disease or disorder, and/or lengthening the time that a patient who has suffered from the disease or disorder remains in remission. The terms
10 encompass modulating the threshold, development and/or duration of the disease or disorder, or changing the way that a patient responds to the disease or disorder.

Unless otherwise indicated, the terms “prevent,” “preventing” and “prevention” contemplate an action that occurs before a patient begins to suffer from the specified disease or disorder, which inhibits or reduces the severity of the disease or disorder. In
15 other words, the terms encompass prophylaxis.

Unless otherwise indicated, a “prophylactically effective amount” of a compound is an amount sufficient to prevent a disease or condition, or one or more symptoms associated with the disease or condition, or to prevent its recurrence. A prophylactically effective amount of a compound means an amount of therapeutic agent, alone or in
20 combination with other agents, which provides a prophylactic benefit in the prevention of the disease or condition. The term “prophylactically effective amount” can encompass an amount that improves overall prophylaxis or enhances the prophylactic efficacy of another prophylactic agent.

Unless otherwise indicated, a “therapeutically effective amount” of a compound is
25 an amount sufficient to provide a therapeutic benefit in the treatment or management of a disease or condition, or to delay or minimize one or more symptoms associated with the disease or condition. A therapeutically effective amount of a compound means an amount of therapeutic agent, alone or in combination with other therapies, which provides a therapeutic benefit in the treatment or management of the disease or condition. The
30 term “therapeutically effective amount” can encompass an amount that improves overall therapy, reduces or avoids symptoms or causes of a disease or condition, or enhances the therapeutic efficacy of another therapeutic agent.

Unless otherwise indicated, the terms "treat," "treating" and "treatment" contemplate an action that occurs while a patient is suffering from the specified disease or disorder, which reduces the severity of the disease or disorder or one or more of its symptoms, or retards or slows the progression of the disease or disorder.

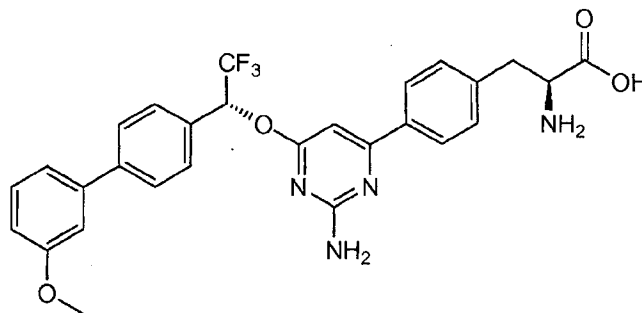
5 Unless otherwise indicated, the term "include" has the same meaning as "include, but are not limited to," and the term "includes" has the same meaning as "includes, but is not limited to." Similarly, the term "such as" has the same meaning as the term "such as, but not limited to."

10 Unless otherwise indicated, one or more adjectives immediately preceding a series of nouns is to be construed as applying to each of the nouns. For example, the phrase "optionally substituted alkyl, aryl, or heteroaryl" has the same meaning as "optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl."

It should also be noted that any atom shown in a drawing with unsatisfied valences is assumed to be attached to enough hydrogen atoms to satisfy the valences. In addition, chemical bonds depicted with one solid line parallel to one dashed line encompass both single and double (*e.g.*, aromatic) bonds, if valences permit. Structures that represent compounds with one or more chiral centers, but which do not indicate stereochemistry (*e.g.*, with bolded or dashed lines), encompasses pure stereoisomers and mixtures (*e.g.*, racemic mixtures) thereof. Similarly, names of compounds having one or more chiral centers that do not specify the stereochemistry of those centers encompass pure stereoisomers and mixtures thereof.

5.2. Solid Forms

This invention is directed to solid forms of (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid:



25 and salts thereof. Particular salts are crystalline. Specific salts include tosylate and maleate salts.

17

One embodiment of the invention encompasses anhydrous and hydrated crystalline forms of (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate tosylate.

A particular form of this compound is (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate tosylate anhydrate, having a melting point of about 241°C as determined by DSC (onset temperature). In this context, the term "about" means $\pm 5.0^\circ\text{C}$. This form provides an X-ray diffraction (XRPD) pattern containing peaks at one or more of about 3.5, 7.0, 8.6, 10.9, 13.5, 14.0, 15.1, 17.3 and/or 20.5 degrees 2θ . In this context, the term "about" means ± 0.3 degrees. As those skilled in the art are well aware, the relative intensities of peaks in a XRPD pattern of a crystalline material can vary depending on how the sample is prepared and how the data is collected. With this in mind, an example of a XRPD pattern of this crystalline form is provided in Figure 1.

Another form of this compound is (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate tosylate monohydrate having a melting point of about 221°C as determined by DSC (onset of an endothermic peak having a maximum at about 227°C). In this context, the term "about" means $\pm 5.0^\circ\text{C}$. This form provides an XRPD pattern containing peaks at one or more of about 3.6, 8.2, 8.7, 13.1, 14.5, 17.5, 18.0, 19.9 and/or 21.4 degrees 2θ . In this context, the term "about" means ± 0.3 degrees. An example of a XRPD pattern of this crystalline form is provided in Figure 2. Figure 3 provides an example of a Raman spectrum of this form.

Another form of this compound is (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate tosylate dihydrate having a melting point of about 238°C as determined by DSC (onset of an endothermic peak having a maximum at about 242°C). In this context, the term "about" means $\pm 5.0^\circ\text{C}$. This form provides an XRPD pattern containing peaks at one or more of about 8.6, 9.0, 17.2, 17.8, 18.6, 21.6, 25.2 and/or 26.9 degrees 2θ . In this context, the term "about" means ± 0.3 degrees. An example of an XRPD pattern of this form is provided in Figure 4.

Another embodiment of this invention encompasses anhydrous and hydrated forms of (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate maleate.

18

This invention encompasses solids that are mixtures of both amorphous and crystalline forms. Certain such solids comprise crystalline (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid or a pharmaceutically salt thereof in an amount of at least about 50, 75, 80, 85, 90, 95 or 99 weight percent.

Crystalline salts of (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid can be prepared by heating a solution comprising the compound and a pharmaceutically acceptable acid, reducing the solubility of the resulting salt, and isolating the crystalline salt. In one embodiment, the solution is in THF/water. In a particular method, the THF/water solution is heated to about 40-60 °C. Then, crystallization of the salt is effected by adding an anti-solvent (*e.g.*, acetonitrile) to the hot solution, which is then allowed to cool.

5.3. Methods of Treatment

This invention encompasses a method of inhibiting tryptophan hydroxylase (TPH), which comprises contacting TPH with a compound of the invention (*i.e.*, a compound disclosed herein). In a particular method, the TPH is the TPH1 isoform. In another, the TPH is the TPH2 isoform. In a particular method, the inhibition is *in vitro*. In another, the inhibition is *in vivo*.

This invention encompasses methods of treating, preventing and managing various diseases and disorders mediated by peripheral serotonin, which comprise inhibiting TPH1 activity in a patient in need of such treatment, prevention or management.

Particular diseases and disorders include carcinoid syndrome and gastrointestinal diseases and disorders. Examples of specific diseases and disorders include abdominal pain (*e.g.*, associated with medullary carcinoma of the thyroid), anxiety, carcinoid syndrome, celiac disease, constipation (*e.g.*, constipation having an iatrogenic cause, and idiopathic constipation), Crohn's disease, depression, diabetes, diarrhea (*e.g.*, bile acid diarrhea, enterotoxin-induced secretory diarrhea, diarrhea having an iatrogenic cause, idiopathic diarrhea (*e.g.*, idiopathic secretory diarrhea), and traveler's diarrhea), emesis, functional abdominal pain, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS), lactose intolerance, MEN types I and II, Ogilvie's syndrome, Pancreatic Cholera Syndrome,

pancreatic insufficiency, pheochromocytoma, scleroderma, somatization disorder, and Zollinger-Ellison Syndrome.

In particular methods of the invention, the treatment, management and/or prevention of a disease or disorder is achieved while avoiding adverse effects associated with alteration of central nervous system (CNS) serotonin levels. Examples of such adverse effects include agitation, anxiety disorders, depression, and sleep disorders (e.g., insomnia and sleep disturbance).

5.4. Pharmaceutical Compositions

This invention encompasses pharmaceutical compositions and dosage forms comprising solid form of the invention. Pharmaceutical compositions and dosage forms of this invention may optionally contain one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients. Certain pharmaceutical compositions are single unit dosage forms suitable for oral, topical, mucosal (e.g., nasal, pulmonary, sublingual, vaginal, buccal, or rectal), parenteral (e.g., subcutaneous, intravenous, bolus injection, intramuscular, or intraarterial), or transdermal administration to a patient. Examples of dosage forms include, but are not limited to: tablets; caplets; capsules, such as soft elastic gelatin capsules; cachets; troches; lozenges; dispersions; suppositories; ointments; cataplasms (poultices); pastes; powders; dressings; creams; plasters; solutions; patches; aerosols (e.g., nasal sprays or inhalers); gels; liquid dosage forms suitable for oral or mucosal administration to a patient, including suspensions (e.g., aqueous or non-aqueous liquid suspensions, oil-in-water emulsions, or a water-in-oil liquid emulsions), solutions, and elixirs; liquid dosage forms suitable for parenteral administration to a patient; and sterile solids (e.g., crystalline or amorphous solids) that can be reconstituted to provide liquid dosage forms suitable for parenteral administration to a patient.

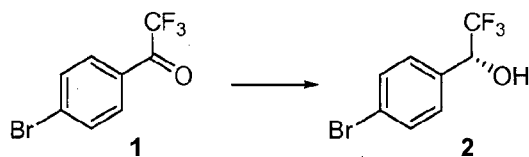
The formulation should suit the mode of administration. For example, oral administration may require enteric coatings to protect the active ingredient from degradation within the gastrointestinal tract. In another example, the active ingredient may be administered in a liposomal formulation to shield it from degradative enzymes, facilitate transport in circulatory system, and/or effect delivery across cell membranes to intracellular sites.

The composition, shape, and type of dosage forms of the invention will typically vary depending on their use. For example, a dosage form used in the acute treatment of a disease may contain larger amounts of one or more of the active ingredients it comprises

than a dosage form used in the chronic treatment of the same disease. Similarly, a parenteral dosage form may contain smaller amounts of one or more of the active ingredients it comprises than an oral dosage form used to treat the same disease. These and other ways in which specific dosage forms encompassed by this invention will vary from one another will be readily apparent to those skilled in the art. *See, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

6. **EXAMPLES**

6.1. **Preparation of (R)-1-(4-Bromophenyl)-2,2,2-trifluoroethanol**



This compound was prepared based on a literature procedure (Ohkuma, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, 120:13529-13530 (1998)). To a 1 L high pressure vessel was charged 4-bromo-trifluoroacetophenone (**1**, Wilmington PharmaTech, Delaware, 100.0 g, 395 mmol), potassium *tert*-butoxide (1 M solution in 2-methyl-2-propanol, 5.0 ml, 10.0 mmol, 0.025 eq), and catalyst [(*trans*)-RuCl₂[(*R*)-Xyl-P-Phos][(R)-DIAPEN] (Johnson Matthey, New Jersey, 200 mg, 0.16 mmol, 0.04% mol). The mixture was dissolved in anhydrous 2-propanol (175 ml) and the entire vessel was purged with argon by 3 vacuum-thaw cycles. The reaction mixture was then purged with hydrogen by 3 vacuum-thaw cycles. The reaction was carried out under 60 psi hydrogen atmosphere. After 24 hours of stirring and no more hydrogen consumption, the reaction was deemed complete by GC-MS analysis (no more starting ketone). The contents of the reaction vessel were transferred to a round bottom flask with MeOH rinsing (3 x 20 ml), and concentrated under reduced pressure until no more solvent was distilling off. The resulting orange-brown oil was then dissolved in heptane (1000 ml) and washed with water (2 x 100 ml), brine (100 ml) and dried over sodium sulfate. To the dried organic layer was added Darco® activated charcoal (20 g) and Hyflo® Super Cel (20 g) and the mixture was heated at 70°C for 1 hours. The mixture was filtered hot to give a light yellow solution. The filtrate was concentrated under reduced pressure with heating (~ 50 – 60°C) until no more solvent was distilling. The resulting yellow oil was dissolved in 60°C warm heptane (350 ml) and allowed to stir while cooling. As the temperature cooled to room temperature, white solid began to precipitate. After 4 hours of stirring, the solids were

filtered and dried to give the titled product (63.5 g, 63%, >99% *ee*) as a white powder.
 m.p.: 56.7°C. $[\alpha] = -30.1$ (c1.09, ethanol). GC-MS (CI): $MH^+ = 255.8$. ^1H NMR ($CDCl_3$)
 δ 7.58 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.00 (m, 1H), 2.62 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR
 ($CDCl_3$): δ 133.2, 132.2, 129.5, 125.7, 124.3 (q, $J = 282$ Hz), 72.6 (q, $J = 32$ Hz). ^{19}F
 5 NMR ($CDCl_3$): δ -78.5 (d, $J = 5.6$ Hz).

6.2. Preparation of (S)-1-(4-Bromophenyl)-2,2,2-trifluoroethanol

Using a procedure similar to the above example, the title compound was prepared using catalyst [(*trans*)- $RuCl_2[(S)\text{-Xyl-P-Phos}][(S)\text{-DIAPEN}]$] (Johnson Matthey, New Jersey).

10 6.3. Preparation of (R)-2,2,2-Trifluoro-1-(p-tolyl)ethanol

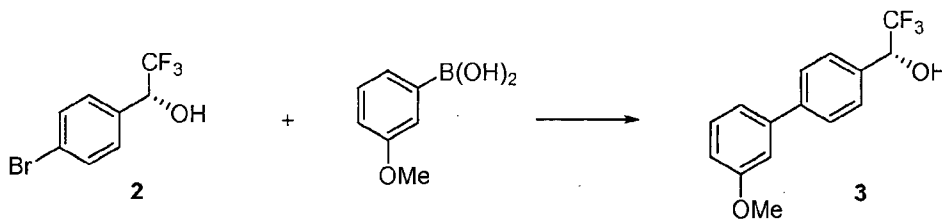


Similarly, 2,2,2-trifluoro-1-(p-tolyl)ethanone was hydrogenated using catalyst [(*trans*)- $RuCl_2[(R)\text{-Xyl-P-Phos}][(R)\text{-DIAPEN}]$] to give the title compound. m.p.: 44.2°C.
 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.00 (dq, $J_1 = 6.6$
 15 Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

6.4. Preparation of (S)-2,2,2-Trifluoro-1-(p-tolyl)ethanol

Similarly, the title compound was prepared using catalyst [(*trans*)- $RuCl_2[(S)\text{-Xyl-P-Phos}][(S)\text{-DIAPEN}]$].

6.5. Preparation of (R)-2,2,2-Trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethanol



20

To a stirred solution of (*R*)-1-(4-bromophenyl)-2,2,2-trifluoroethanol (**2**, 69g, 0.27 mol, > 99% *ee*), 3-methoxy phenylboronic acid (Matrix, 51 g, 0.34 mol, 97% purity), and bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (0.95g, 0.5% mol) in ethanol (560 ml) was added a solution of potassium carbonate (112 g, 0.81 mol) in water (140 ml) under

22

nitrogen. The resulting mixture was heated at 75°C for 1 hour and deemed complete by GC-MS or TLC. After reaction mixture was cooled to 40°C, it was filtered through a pad of Celite, washed with methanol (3x100 ml). The filtrate was diluted with 100 ml of water and concentrated. The resulting syrup was dissolved in 700 ml of ethyl acetate and washed with 1 N sodium hydroxide (2x100 ml), water (2x100 ml) and brine (1x100 ml). The organic layer was heated with activated carbon (14 g) and Hyflo Super Cel (14 g) at 60°C for 1 hours. This mixture was filtered hot and washed with ethyl acetate (100 ml) and then concentrated to a syrup. This syrup was immediately dissolved in 1% ethyl acetate/heptane (700 ml) and stirred for 4 hours. The resulting slurry was filtered and dried to give the title compound as a white crystalline solid (**3**, 68 g, 89% yield, >99% ee).

In an alternative crystallization method, the crude product syrup/solid (10 g) was dissolved in MTBE (10 ml) and diluted with heptane (200 ml). The solution was concentrated to about 70 ml under reduced pressure. This mixture was stirred at room temperature overnight and the resulting slurry was filtered and dried to give the title compound (**3**, 8.8 g) as a white crystalline solid. m.p.: 107.6°C. $[\alpha]_D^{25} = -31.85$ (c 1.067, ethanol). LC-MS (ESI): $MH^+ = 283.1$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.66 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.82 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.63 (br s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 160.3, 142.6, 142.2, 133.5, 130.3, 128.3, 127.8, 124.8 (q, $J = 282$ Hz), 120.1, 113.4, 113.3, 73.0 (q, $J = 32$ Hz), 55.7. ^{19}F NMR ($CDCl_3$): δ -78.3 (d, $J = 6.4$ Hz). Residual palladium: 11 ppm. Anal. Calcd for $C_{15}H_{13}F_3O_2$: C, 63.83; H, 4.64. Found: C, 63.78; H, 4.60.

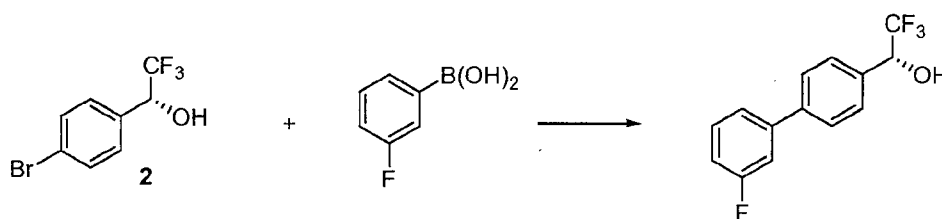
6.6. Preparation of (R)-2,2,2-Trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethanol

A 22-L, round-bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a thermocouple attached to a temperature controller, and a condenser with a nitrogen line was charged with compound **2** (1.00 kg, 1 wt, 3.92 mol) and ethanol (4.5 L, 4.5 vol). The mixture was sparged with nitrogen for 10 minutes and $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (12.6 g, 0.0126 wt, Strem) was added. Following additional sparging with nitrogen, a solution of K_2CO_3 (1.63 kg, 3 equiv) in water (2 vol) was added. The mixture was heated to 75 °C under nitrogen and then approximately 20% of a solution of 3-methoxy phenylboronic acid (715 g, 4.70 mol, 1.2 equiv, Usun) in ethanol (4.5 vol) was added via a peristaltic pump. After 20 minutes, an in-process control (IPC) sample was taken and showed that the boronic acid had been consumed. This process was repeated until all of the boronic acid was added. After

stirring for a further 20 minutes, HPLC analysis showed that the reaction was complete. The heat was switched off and at 69 °C, water (3.6 vol) was added. The reaction mixture was then filtered at 50 °C through a pad of celite (Celpure P300, 0.15 wt., Sigma) and the filter cake was washed with methanol (2 × 2.5 vol). The filtrate was concentrated under reduced pressure at 40–45 °C to 5 vol. The slurry was then transferred to a separatory funnel and MTBE (10 vol) was added. The mixture was then washed with a 50% solution of sodium hydroxide (0.6 vol). After stirring, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with MTBE (1.5 vol). The organic extracts were combined and washed with water (1 vol) followed by 20% aqueous sodium chloride (1 vol) to provide 11.9 volumes of organic product solution. The solution was transferred to a reactor, treated with a slurry of Darco G-60 (0.3 wt) in MTBE (1 vol) and heated to 50°C. After 90 minutes, the mixture was filtered through a pad of Celpure P300 (0.15 wt) and washed with MTBE (2 × 3 vol).

The filtrate (14.8 vol) was transferred to a reactor and distilled under vacuum at 45°C to remove MTBE. The filtrate was reduced to 6.7 volumes over 2.5 hours and then heptane (3.15 vol) was added. The solution was further distilled at 50°C to 6.7 vol over 1 hour and then additional heptane (3.15 vol) was added. The solution was concentrated to 6.7 vol at 55 °C over 1.5 hours and then heptane was added (3.15 vol). Precipitation was observed immediately and the distillation was continued under vacuum at 60°C. After 2.5 hours, the distillation was stopped (7 vol remaining), the heat was switched off and the batch was cooled overnight to ambient temperature. The batch was filtered at 24°C and washed with heptane (1.5 vol). The solids were dried at room temperature under vacuum over the weekend to provide 799.7 g of **3** as a white solid [72% yield, >99% (AUC)].

25 **6.7. Preparation of (R)-2,2,2-Trifluoro-1-(3'-fluorobiphenyl-4-yl)ethanol**

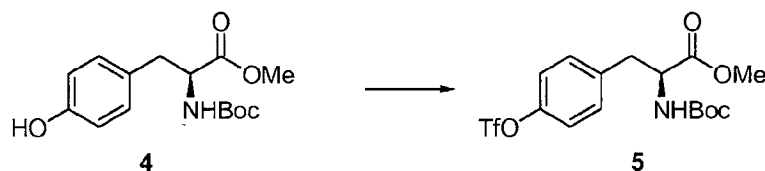


Similar to the above procedure, the title compound was prepared from (R)-1-(4-bromophenyl)-2,2,2-trifluoroethanol (**2**) and 3-fluorophenylboronic acid. ¹H NMR

24

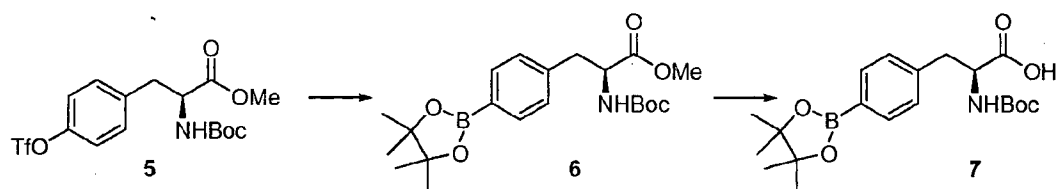
(CDCl₃): δ 7.62(d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.82 (q, J = 5.1 Hz, 1H).

6.8. Preparation of (S)-Methyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-(trifluoromethylsulfonyloxy)phenyl)propanoate



This compound was prepared based on a literature procedure (Shieh, *et al. J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 379-381). To a solution of Boc-Tyr-OMe (4, Bachem, California, 100 g, 0.34 mol) and N-methylmorpholine (51 g, 1.5 eq) in dichloromethane (1000 ml) was added triflic anhydride (100 g, 1.05 eq) over 2 hours at -5 to -15°C. The resulting red solution was stirred at -10°C for 10 minutes. HPLC analysis showed complete disappearance of starting material. The reaction was quenched with 10% citric acid (500 ml). The organic layer was washed with 10% citric acid (500 ml) followed by water (500 ml). The resulting light pink solution was concentrated under reduced pressure to 200 ml. This was diluted with acetonitrile (600 ml) and further concentrated to a 200 g solution. This solution was used in the next step without further purification. Estimated yield was 98% by stripping a sample to dryness to give a low melting pale yellow solid. LC-MS (ESI): MH^+ = 428.0, MNH_4^+ = 445.0. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.16 (m, 4H), 4.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.10 (dd, J_1 = 5.7 Hz, J_2 = 13.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J_1 = 6.3 Hz, J_2 = 13.6 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 172.3, 155.4, 149.0, 137.4, 131.5, 121.7, 119.1 (q, J = 321 Hz), 80.54, 54.62, 52.7, 38.3, 28.6. ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -73.4.

6.9. Preparation of (S)-2-(Tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoic Acid



This ester compound 6 was prepared based on a literature procedure (Firooznia, *et al., Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 213-216). Bis(pinacolato)diboron (90 g, 1.1 eq),

25

potassium acetate (63 g, 2 eq), tricyclohexylphosphine (2.3 g, 2.5% mol), and palladium acetate (0.72 g, 1 mol%) were mixed in acetonitrile (950 ml) and the resulting mixture stirred at room temperature for 5 minutes. The above triflate (**5**) solution (190 g, 0.32 mol) was added and the resulting mixture was heated at 80°C for 1 hour and cooled.

- 5 HPLC showed complete consumption of the starting material. The reaction mixture was quenched with aqueous potassium bicarbonate solution (57 g in 475 ml water) and resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was filtered through a pad of 20 μ cellulose to remove palladium black. A sample of the organic layer was concentrated and purified by column chromatography (gradient: 1:10 to 10 1:4 ethyl acetate/hexanes) to give the ester compound **6** as a clear oil. LC-MS (ESI): $MH^+ = 406.2$, $MNH_4^+ = 423.2$, $M_2H^+ = 811.5$, $M_2NH_4^+ = 428.5$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (s, 12H).

- The above organic layer of **6** was stirred with aqueous lithium hydroxide solution 15 (23 g in 500 ml water) at room temperature for 30 minutes. The pH of the resulting slurry was adjusted to about 10 with 6 N hydrochloric acid and filtered. The cake was washed with water (200 ml). Acetonitrile was removed from the filtrate under reduced pressure to give an aqueous slurry (950 ml, additional water was added during distillation). The slurry was filtered through a pad of 20 μ m cellulose and washed with water (200 ml).
- 20 The filtrate was washed with MTBE (500 ml) and rediluted with 700 ml MTBE. The mixture was acidified to pH about 4.5 with 6 N hydrochloric acid. The organic layer was washed with water (500 ml) and concentrated under reduced pressure to the titled product (**7**) as a brown oil (206 g, 95% yield based on estimated purity by NMR). The crude product was used directly in the following step. LC-MS (ESI): $MH^+ = 392.2$, $MNH_4^+ =$ 25 409.2 , $M_2H^+ = 783.4$, $M_2NH_4^+ = 800.4$. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.95 (br s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (s, 12H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 175.8, 155.7, 139.7, 135.4, 129.2, 84.2, 80.5, 54.5, 38.3, 28.7, 25.2.

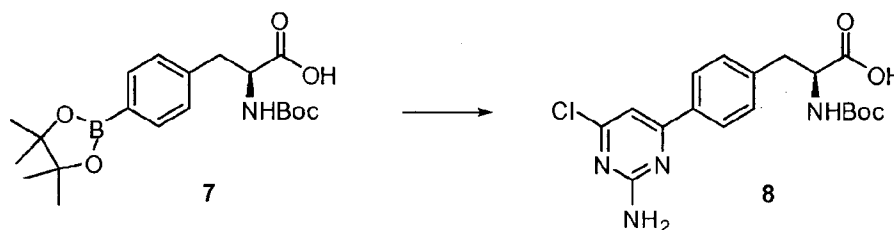
- Compound **7** was also isolated by crystallization. For example, the above MTBE 30 solution of **7** was dried with anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to about 1.0 vol under vacuum. Heptane (2.5 vol) was added and concentrated to about 1.5 vol under vacuum. Heptane (4.2 vol) was added slowly at 36~42°C followed by cooling slowly to 5~10°C.

The resulting slurry is filtered, washed by heptane, and dried under vacuum at 20-30°C to give the product 7 in about 76% yield.

6.10. Alternative Crystallization of (S)-2-(Tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoic Acid

- 5 A 1 L jacketed three-necked round bottom flask with mechanical stirrer, rubber septum with temperature probe, and gas bubbler was charged with 100 ml of an ethanol solution containing 50.88 g 7. The solution was set stirring under nitrogen, diluted with 35 ml ethanol, then with 50 ml 2-propanol, and was heated to ~60°C. Then, 250 ml water were added to reach the cloudy point and the turbid solution was held at ~60°C for 75
- 10 minutes followed by cooling to ~10°C over ~1.5 hours. After 45 minutes, the mixture was biphasic and was diluted with an additional 30 ml 2-propanol. The mixture was stirred under nitrogen at 10°C overnight and the resulting white fine suspension was filtered. The collected solids were washed with 100 ml 9:1 water:2-propanol and were dried *in vacuo* at ~50-60°C to give 39.88g 7 as a chalky white powder (78% recovery).
- 15 The solid was in the filtrate was filtered and dried to afford 4.51 g of a pale yellow granular solid. HPLC suggested this material was mostly the boronic acid.

6.11. Preparation of (S)-3-(4-(2-Amino-6-chloropyrimidin-4-yl)phenyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic Acid



- 20 The above crude compound 7 (0.32 mol) was dissolved in ethanol (800 ml) and resulting solution was concentrated under reduced pressure to about 700 ml and diluted with ethanol (1300 ml). To this solution was added 2-amino-4,6-dichloropyrimidine (74 g, 1.4 eq), bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (2.3 g, 1 mol%), and aqueous potassium bicarbonate solution (97 g, 3 eq, 380 ml water). This mixture was heated at
- 25 75-80°C for 2 hours, at which time HPLC analysis showed complete consumption of the starting material. Ethanol was removed from the filtrate under reduced pressure to give an aqueous slurry (600 ml, additional water was added during distillation). The slurry was filtered and washed with 200 ml water. The cake was dried at 50°C under vacuum to give recovered 2-amino-4,6-dichloropyrimidine as a tan solid (30 g, 41% of original

2+

charge). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.58 (br s, 2H), 6.84 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 162.8, 160.9, 107.5. The filtrate was washed with ethyl acetate (400 ml) and diluted with 3:1 THF/MTBE (600 ml). The mixture was acidified to pH about 3.5. The organic layer was washed with brine (300 ml) and concentrated to give the crude product **8** as a red oil (180 g). This oil was redissolved in THF (300 ml), polish-filtered, and washed with THF (100 ml). The filtrate was diluted with isopropanol (400 ml) and the mixture was distilled atmospherically to about 300 ml. More isopropanol (400 ml) was added and distillation continued until the volume reached about 500 ml. The mixture was then cooled over 1 hour to 45°C and held for 2 hours before it was cooled to room temperature over 1 hours. After an additional hour, the slurry was filtered, washed with isopropanol (150 ml), and dried at 50°C under vacuum to give the product **8** as a light pink solid (46.2 g, 37% yield from Boc-Tyr-OMe, **4**). Purity: 93.4% by HPLC. Chiral purity: >99% ee. Chiral analysis was performed on the corresponding methyl ester derivative, which was prepared using trimethylsilyldiazomethane. An analytical pure sample was obtained by column chromatography (gradient 1:20 to 1:10 methanol/dichloromethane). LC-MS (ESI) MH⁺ = 393.1, MH⁺ + acetonitrile = 434.1, M₂H⁺ = 785.3. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.60 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (br s, 2H), 3.09 (dd, *J*₁ = 4.4 Hz, *J*₂ = 13.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J*₁ = 10.5 Hz, *J*₂ = 13.8 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 173.4, 165.8, 163.5, 161.0, 155.4, 141.4, 134.0, 129.4, 126.8, 104.4, 78.0, 54.8, 36.2, 28.1. Anal. Calcd for C₁₈H₂₁ClN₄O₄: C, 55.03; H, 5.39; N, 14.26. Found: C, 54.76; H, 5.65; N, 14.09.

HPLC analysis of the above mother liquor against a standard solution of compound **8** showed additional 38 g product **8** (30% yield from Boc-Tyr-OMe, **4**). Product **8** was also partially recovered by further concentration of the mother liquor to give a total yield of 60% from Boc-Tyr-OMe, **4**.

6.12. Preparation of (S)-3-(4-(2-Amino-6-chloropyrimidin-4-yl)phenyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic Acid

A 22-L, round-bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a thermocouple attached to a temperature controller, and a condenser with a nitrogen line was charged with compound **7** (850 g, 1 wt, 2.17 mol), 2-amino-4,6-dichloropyrimidine (712.3 g, 2 equiv, Usun), and ethanol (13.6 L, 16 vol). The slurry was sparged with nitrogen for 10 min; then (Ph₃)₂PdCl₂ (18.3 g, 0.021 wt, Strem) was added and nitrogen sparging was continued for 10 minutes. A solution of potassium bicarbonate (783 g, 3.6 equiv) in

water (3.2 L, 3.7 vol) was then charged to the reactor whereupon gas evolution was observed. The mixture was heated to 75°C for a total of 11.5 hours and then cooled to 45°C overnight. HPLC analysis after 9.5 h at 75°C indicated that there were about 3.0% of 7 remaining (by conversion). The reaction was cooled to 45°C and stirred overnight
5 whereupon HPLC analysis indicated that there was <1.0% of 7 remaining.

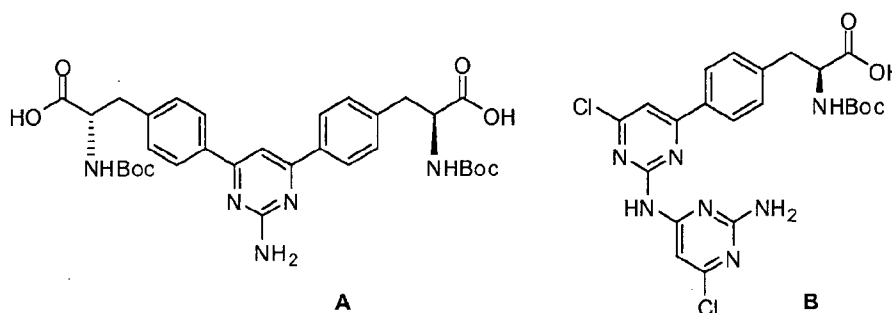
The batch was then distilled under reduced pressure at 45°C over a period of 15 hours to afford 4–5 L of a yellow slurry. The batch was then allowed to cool overnight. Water was added (3 vol) and after heating to 45°C, distillation was continued for 1 hours until no more distillate was collected. The vacuum was released and water (3 vol) was
10 added to the batch. After allowing to settle, the batch was filtered through a slurry of cellulose powder (20 micron, 0.2 wt.) in water (1 vol). Water (2 vol) was added to the remaining solids/slurry in the reactor and this was filtered through a sintered glass funnel. This filtrate was then further filtered through the cellulose pad to afforded 11.2 L of product solution (13.2 vol).

15 The solution was then transferred to a separatory funnel containing EtOAc (3.3 vol). After stirring and separating, the aqueous phase was transferred to a 22-L reactor and then a solution of PBu₃ (212 ml, 0.25 vol, 97%) in EtOAc (3.5 vol) was charged to the reactor. The solution was heated at 50°C for 2.5 hours. Additional EtOAc (3.3 vol) was added to the reactor and the contents were charged to a separatory funnel and the two
20 phases separated. The aqueous phase (41°C) was charged back to the separatory funnel and washed with additional EtOAc (3.3 vol). The two phases were separated and then the aqueous phase was charged to a 22-L reactor and heated to 45°C. Heptane (5 vol) was added to the reactor, the contents of the reactor were transferred to a separatory funnel and the two phases were separated. The aqueous phase (11.2 L, 13.2 vol) was charged to
25 the 22-L reactor, diluted to 14 vol with water and then a slurry of Darco G-60 (0.2 wt) in water (1 vol) was charged to the reactor. The mixture was heated to 60°C and stirred at 60°C for 2 hours. The heat was switched off and the batch was stirred over the weekend. The batch was filtered through a pad of Celpure P300 (0.2 wt, Sigma) and washed with water (2 × 1.2 vol).

30 A 22-L, round-bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a thermocouple attached to a temperature controller, and pH probe attached to a pH meter was charged with citric acid (127.5 g, 0.15 wt) and water (2 vol). The solution was heated to 40°C and the pH of the solution was adjusted to 4.0 with a 2 M solution of sodium hydroxide. A solution of citric acid (40 wt%, 2 L) was charged to an addition funnel and was attached

to the reactor. The basic solution of **8** was then transferred via peristaltic pump through an in-line filter to the citric acid solution and the pH was maintained at pH 4.0 with the 40% citric acid solution. Once the addition was complete, the batch was heated to 60°C and stirred for 2 hours. The batch was then cooled overnight and the solids were filtered at 29°C. The cake was washed with water (2 × 2.5 vol) and then dried at 45–50 °C for 24 hours to provide 720 g of **8** (84% yield) with a purity of 85.9% (AUC).

6.13. Purification of (S)-3-(4-(2-Amino-6-chloropyrimidin-4-yl)phenyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic Acid



10

When prepared as described above, the captioned compound **8** typically contains about 6% of the diacid impurity **A** and about 4% amination product **B**. While compound **8** can be used in its crude form, it can be purified using the approaches described below.

Method 1. To a 3-necked 250 ml RB flask was added crude **8** (10.0 g, 25.4 mmol, 90% pure, with 6% **A** and 4% **B**), *i*-PrOH/toluene (1:1, 80 ml / 80 ml, 8x / 8x) and *tert*-butylamine (13.4 ml, 5.0 equiv). The resulting mixture was stirred and heated at 78°C for 1 hour and then slowly cooled to 0°C, and stirred for another hour. The solids were collected by filtration and the cake was washed with 20 ml of *i*-PrOH /toluene (1:3). The cake was dried under vacuum to constant weight to provide the desired *tert*-butylamine salt of **8** as a pale yellow solid (8.8 g, 74% yield, 94% pure, 3% **A**, 3% **B**).

To a 3-necked 250 ml RB flask was added the *tert*-butylamine salt of **8** (20.0 g, 42.9 mmol) and followed by H₂O / THF / toluene (400 ml / 200 ml / 160 ml, 20x / 10x / 8x). The resulting mixture was heated to 60°C and slowly added 6M HCl until pH of the mixture reached 4.0. The mixture was cooled to room temperature and the organic layer was separated. The organic layer was washed with H₂O (100 ml, 5x) and concentrated by rotary evaporating to around 160 ml of overall volume. The solids were collected by filtration and the cake was washed with 20 ml of toluene. The cake was dried under

vacuum to constant weight to provide **8** as a pale yellow solid (15.0 g, 89% yield, 94% pure, 3% **A**, 3% **B**).

Method 2. To a 3-necked 250 ml RB flask was added crude **8** (20.0 g, 42.9 mmol, 90% pure, with 6% **A** and 4% **B**) and followed by THF / toluene (200 ml / 160 ml, 10x / 8x). The resulting mixture was heated to 60°C for 1 hour and cooled to room temperature. THF was removed by rotary evaporating to around 160 ml of overall volume. The solids were collected by filtration and the cake was washed with 20 ml of toluene. The cake was dried under vacuum to constant weight to provide **8** as a pale yellow solid (11.8 g, 70% yield, 92.8% pure, 6.0% **A**, 1.3% **B**).

To a 3-necked 250 ml RB flask was added the above **8** (10.0 g, 25.4 mmol) and *tert*-butylamine (13.4 ml, 5 equiv) followed by *i*-PrOH / toluene (1:1, 80 ml / 80 ml, 8x / 8x). The resulting mixture was heated to clear (78 °C) for 1 hour, slowly cooled to 0°C, and stirred at 0°C for another 1 hour. The solids were collected by filtration and the cake was washed with 20 ml of *i*-PrOH / toluene (1:3). The cake was dried under vacuum to constant weight to provide the *tert*-butylamine salt of **8** as a pale yellow solid (9.7 g, 82% yield, 96% pure, 3.3% **A**, 0.6% **B**).

To a 3-necked 250 ml RB flask was added the *tert*-butylamine salt of **8** (20.0 g, 42.9 mmol) and followed by H₂O / THF / toluene (400 ml / 200 ml / 160 ml, 20x / 10x / 8x). The resulting mixture was heated to 60°C and slowly added 6M HCl until pH of the mixture reached 4.0. The mixture was cooled to room temperature and the aqueous layer was separated. The organic layer was washed with H₂O (100 ml, 5x) and concentrated by rotary evaporating to around 160ml of overall volume. The solids were collected by filtration and the cake was washed with 20 ml of toluene. The cake was dried under vacuum to constant weight to provide **8** as a pale yellow solid (15 g, 88% yield, 96% pure, 3.3% **A**, 0.5% **B**).

Method 3. To a 3-necked 3 L RB flask was added the aqueous solution of the potassium salt containing ~50 g **8** (90 %, 6 % **A**, 4 % **B**, all normalized AUC) and followed by THF / toluene (500 ml / 400 ml, 10x / 8x). The resulting mixture was heated to 60°C and slowly added 6M HCl until pH of the mixture reached 4.0. The mixture was cooled to room temperature and the aqueous layer was separated. The organic layer was washed with H₂O (250 ml, 5x) and concentrated by rotary evaporating to around 400ml of overall volume to afford a slurry of **8** in ~8x toluene.

To a 3-necked 3 L RB flask was added the slurry (in 8x toluene, 400 ml) and *tert*-butylamine (67 ml, 5.0 equiv) followed by *i*-PrOH (400 ml, 8x). The resulting mixture

was heated at 78°C for 1 hour, cooled to 0°C, and stirred at 0°C for another 1 hour. The solids were collected by filtration and the cake was washed with 100 ml of *i*-PrOH / toluene (1:3). The cake was dried under vacuum to constant weight to provide the *tert*-butylamine salt of **8** as a pale yellow solid (42.4 g, 72% yield, 95% pure, 3.2% A, 1.9% B).

To a 3-necked 250 ml RB flask was added the *tert*-butylamine salt of **8** (42.4 g, 91.0 mmol) and followed by H₂O / THF / toluene (1000 ml / 500 ml / 400 ml, 20x / 10x / 8x). The resulting mixture was heated to 60°C and slowly added 6M HCl until pH reached 4.0. The mixture was cooled to room temperature. The organic layer was separated and washed with H₂O (250 ml, 5x). The organic solution was concentrated by rotary evaporating to ~400 ml of overall volume. The solids were collected by filtration and the cake was washed with 100 ml of toluene. The cake was dried under vacuum to constant weight to provide **8** as a pale yellow solid (35.4g, 89.5% yield, 96% pure, 2.9% A, 1.6% B).

Method 4. To a test tube was added **8** (198.6 mg, 0.5 mmol) and cinchonidine (167.1 mg) followed by acetonitrile (7.5 ml). The resulting mixture was heated to clear and cooled to room temperature, and stirred for another 2 hours. The solids were collected by filtration and the cake was washed with 1 ml of MTBE. The cake was dried under vacuum to constant weight to provide the final product (208 mg, 68% yield, 92% pure, 4.4% A, 1.4% B).

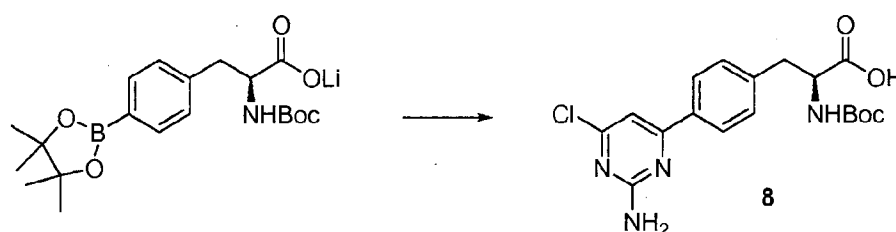
6.14. Preparation of (S)-3-(4-(2-Amino-6-chloropyrimidin-4-yl)phenyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic acid (8) using potassium Carbonate as Base

To a 500 ml 3-neck round-bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a thermocontroller was charged 2-amino-4,6-dichloropyrimidine (12.57 g, 1.5 equiv), boronate compound **7** (20.00 g, 51.1 mmol), potassium carbonate (21.19g, 3.0 equiv) and ethanol/water (200 ml, 5:1 by volume). The mixture was stirred and the catalyst bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (359 mg, 1 mol%) was added. The mixture was heated to 80°C and stirred for 2 hours. The reaction was cooled to room temperature and diluted with water (100 ml). The mixture was then concentrated under reduced pressure to remove most of ethanol and 1 N NaOH (60 ml) was added. The mixture was extracted twice with ethyl acetate (2x200 ml) and the aqueous layer was acidified to pH ~3 using 1 N HCl. The mixture was extracted with ethyl acetate twice

32

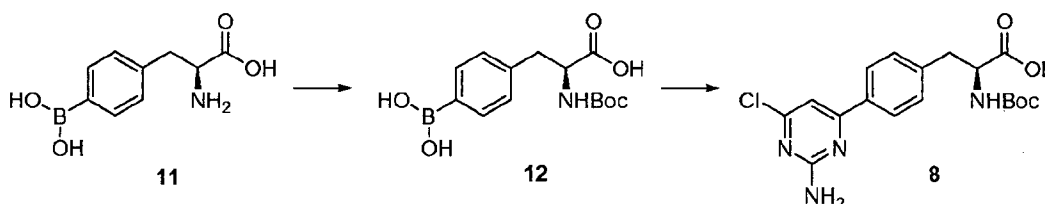
(200 ml and 100 ml, respectively) and the combined organic layers were concentrated and the residue was purified by column chromatography (gradient 1:20 to 1:10 methanol/dichloromethane) to afford compound **8** as a pale yellow solid (15.92 g, 79%).

5 **6.15. Preparation of (S)-3-(4-(2-Amino-6-chloropyrimidin-4-yl)phenyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic Acid Using the Lithium Salt of (S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoic Acid**



During preparation of compound **7**, the isolation of the free acid can be optionally omitted. Thus, an aqueous solution of the lithium salt of compound **7** in 100 ml water, prepared from 5.0 g of Boc-Tyr-OMe (**4**, 17 mmol), was mixed 2-amino-4,6-dichloropyrimidine (3.3 g, 1.2 eq), potassium bicarbonate (5.0 g, 3 eq), bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (60 mg, 0.5 mol%), and 100 ml ethanol. The resulting mixture was heated at 70°C for 5 hours. Additional 2-amino-4,6-dichloropyrimidine (1.1 g, 0.4 eq) was added and heating was continued at 70°C for an additional 2 hours. HPLC analysis showed about 94% conversion. Upon cooling and filtration, the filtrate was analyzed by HPLC against a standard solution of compound **8**. The assay indicated 3.9 g compound **8** was contained in the solution (59% yield from compound **4**).

20 **6.16. Alternative Procedure for Preparation of (S)-3-(4-(2-Amino-6-chloropyrimidin-4-yl)phenyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic Acid Using Potassium Carbonate as Base**

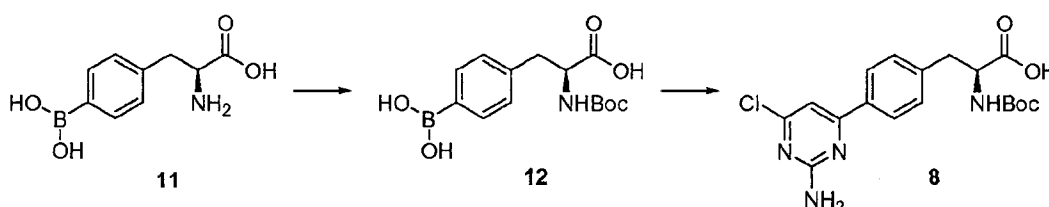


The boronic acid compound **11** (Ryscor Science, Inc., North Carolina, 1.0 g, 4.8 mmol) and potassium carbonate (1.32 g, 2 eq) were mixed in aqueous ethanol (15 ml ethanol and 8 ml water). Di-tert-butyl dicarbonate (1.25 g, 1.2 eq) was added in one

32

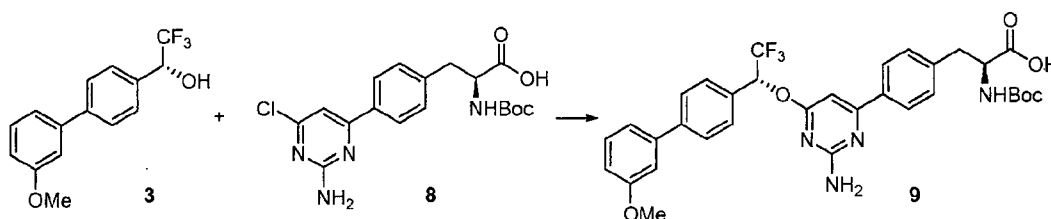
portion. After 30 minutes agitation at room temperature, HPLC analysis showed complete consumption of the starting compound **11**. The 2-amino-4,6-dichloropyrimidine (1.18 g, 1.5 eq) and the catalyst bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (34 mg, 1 mol%) were added and the resulting mixture was heated at 65-70°C for 3 hours. HPLC analysis showed complete consumption of compound **12**. After concentration and filtration, HPLC analysis of the resulting aqueous solution against a standard solution of compound **8** showed 1.26 g compound **8** (67% yield).

10 **6.17. Alternative procedure for preparation of (S)-3-(4-(2-Amino-6-chloropyrimidin-4-yl)phenyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic Acid Using Potassium Carbonate/Potassium Bicarbonate as Base**



The boronic acid compound **11** (10 g, 48 mmol) and potassium bicarbonate (14.4 g, 3 eq) were mixed in aqueous ethanol (250 ml ethanol and 50 ml water). Di-*tert*-butyldicarbonate (12.5 g, 1.2 eq) was added in one portion. HPLC analysis indicated that the reaction was not complete after overnight stirring at room temperature. Potassium carbonate (6.6 g, 1.0 eq) and additional di-*tert*-butyldicarbonate (3.1 g, 0.3 eq) were added. After 2.5 hours agitation at room temperature, HPLC analysis showed complete consumption of the starting compound **11**. The 2-amino-4,6-dichloropyrimidine (11.8 g, 1.5 eq) and the catalyst bis(triphenylphosphine)-palladium(II) dichloride (0.34 g, 1 mol%) were added and the resulting mixture was heated at 75-80°C for 2 hours. HPLC analysis showed complete consumption of compound **12**. The mixture was concentrated under reduced pressure and filtered. The filtrate was washed with ethyl acetate (200 ml) and diluted with 3:1 THF/MTBE (120 ml). This mixture was acidified to pH about 2.4 by 6 N hydrochloric acid. The organic layer was washed with brine and concentrated under reduced pressure. The residue was precipitated in isopropanol, filtered, and dried at 50°C under vacuum to give compound **8** as an off-white solid (9.0 g, 48% yield). Purity: 92.9% by HPLC analysis. Concentration of the mother liquor yielded and additional 2.2 g off-white powder (12% yield). Purity: 93.6% by HPLC analysis.

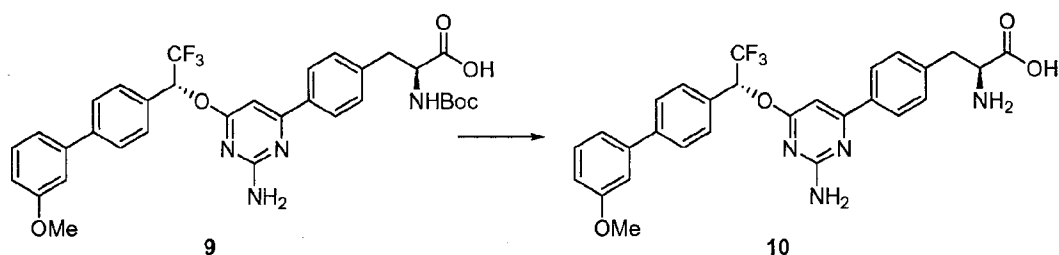
6.18. Preparation of (S)-3-(4-(2-Amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic Acid



- 5 To a 250 ml 3-neck round-bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a thermocontroller was charged monochloride **8** (20.39 g, 51.9 mmol), alcohol **3** (17.58 g, 1.2 equiv), cesium carbonate (84.55, 5.0 equiv) and dioxane (205 ml). The mixture was heated to 100°C and stirred for 17 hours. The reaction was cooled to room temperature and diluted with water (80 ml). Two phases were split and the organic layer was
- 10 collected and diluted with ethyl acetate (200 ml), washed with a mixture of brine (50 ml) and 1 N HCl (50 ml). The organic layer was concentrated and the residue was purified by column chromatography (gradient: 1:30 to 1:20 methanol/dichloromethane and 0.5% acetic acid) to afford compound **9** as a yellow solid. This solid was recrystallized from EtOH and heptane to give 21.78 g pale yellow solid. Further crystallization of the mother
- 15 liquor gave 2.00 g pale yellow solid (overall 23.78 g, 72% yield). Chiral analysis of the corresponding methyl ester derivative, prepared using trimethylsilyldiazomethane, showed no detectable amount of the diastereomers. LC-MS (ESI): $MH^+ = 639.2$. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.60 (br s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.10 (dd, $J = 13.6, 4.4$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 13.6, 10.4$ Hz, 1H), 1.32 (s, 9H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 173.4, 168.4, 166.1, 162.9, 159.7, 155.4, 141.5, 140.8, 134.8, 130.7, 130.0, 129.3, 128.4, 127.2, 126.6, 124.1 (q, $J = 281$ Hz), 119.1, 113.4, 112.3, 91.3, 78.0, 71.3 (q, $J = 30$ Hz), 55.1, 54.9, 36.2, 28.1. ^{19}F NMR (DMSO- d_6): δ -74.6 (d, $J = 7.2$ Hz). Anal. Calcd. for
- 20 $C_{33}H_{33}F_3N_4O_6$: C, 62.06; H, 5.21; N, 8.77. Found: C, 62.25; H, 5.10; N, 8.69.
- 25

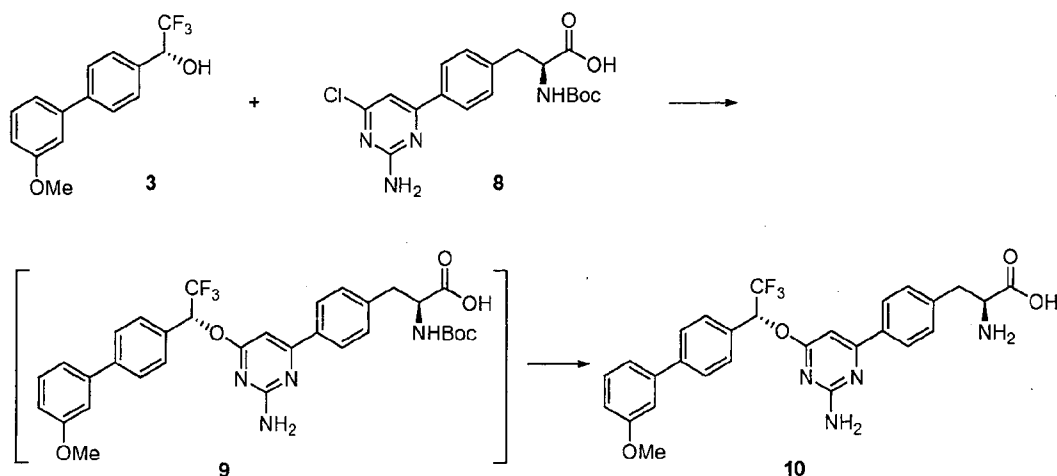
25

6.19. Preparation of (S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic Acid



To a 500 ml round-bottom flask was added compound **9** (20.00 g, 31.32 mmol) and THF (100 ml). The solid was dissolved upon stirring and 6 N hydrochloric acid (100 ml) was added slowly. The mixture was then stirred at room temperature for 14 hours. The reaction was diluted with water (100 ml) and most of THF was removed under reduce pressure. The resulting aqueous solution was then transferred to a 500 ml three-necked round-bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a pH meter, a thermocontroller and an addition funnel. At 60°C, a solution of 50% aqueous sodium hydroxide was added slowly until pH = 4, then a solution of 1 N aqueous sodium hydroxide was added until pH reached 6.5. The mixture was stirred at 60°C for additional 30 minutes and the solid was collected by filtration and oven-dried under vacuum to give compound **10** (16.30 g, 96% yield) as a pale yellow solid. LC-MS (ESI): $MH^+ = 539.1$. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (br m, 1H), 3.00 (br m, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 169.9, 168.4, 166.1, 162.9, 159.7, 141.5, 140.8, 140.8, 140.0, 134.9, 130.7, 130.0, 129.7, 128.4, 127.2, 126.8, 124.1 (q, $J = 281$ Hz), 119.1, 113.4, 112.3, 91.2, 71.4 (q, $J = 30$ Hz), 55.1, 55.0, 36.5. ^{19}F NMR (DMSO- d_6): δ -74.6 (d, $J = 6.8$ Hz).

6.20. One-pot Preparation of (S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic Acid



- 5 To a 3-neck 250 ml round-bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a thermocontroller, was charged compound **3** (8.62 g, 1.2 equiv), **8** (10.00 g, 25.46 mmol), tetrabutylammonium bisulfate (0.86 g, 10 mol%), and cesium carbonate (29.04 g, 3.5 equiv). Dioxane (50 ml) was added and the resulting mixture was heated at 100°C for 18 hours. HPLC analysis showed 99% conversion of the starting material **8**. The mixture
- 10 was cooled down to 60°C and water (60 ml) was added. The top organic layer was diluted with THF (80 ml), washed with brine (50 ml), transferred to a 500 ml round-bottom flask, and 80 ml of 6 N hydrochloric acid was added. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. LC-MS analysis of the reaction mixture showed complete consumption of the intermediate compound **9**. The reaction mixture was
- 15 transferred to a 500 ml separatory funnel. The round-bottom flask was washed with water (2 x 40 ml) and the washes were also transferred to the funnel. The mixture was washed with ethyl acetate (2 x 100 ml) and the aqueous layer was collected and concentrated at 40°C (bath temperature) under 80 mbar vacuum to remove any remaining organic solvents. The resulting aqueous solution was then transferred to a 500 ml three-
- 20 necked round-bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a pH meter, a thermocontroller and an addition funnel. At 60°C, a solution of 50% aqueous sodium hydroxide solution was added slowly until pH = 4, then a solution of 1N aqueous sodium hydroxide was added until pH reached 6.5. The mixture was stirred at 60°C for additional 30 minutes and the yellow solids were collected by filtration. HPLC analysis
- 25 of this solid showed a purity of about 95%. The solids were dried under vacuum at 50°C

37

overnight to give the crude product compound **10** as a yellow solid (9.48 g, 69% overall yield).

The above solids (9.48 g) were transferred to a 500 ml round-bottom flask and water (95 ml) was added. The mixture was heated at 80°C (bath temperature) and THF (40 ml) was added dissolve the solids. Most of THF was then removed under vacuum at 80°C. The precipitate was added acetonitrile (80 ml) and was stirred at 80°C for 2 hours, cooled down to room temperature and then stirred at 0°C for 30 minutes. The solid was collected by filtration, washed with water (2 x 50 ml) to give compound **10** as a pale yellow solid (8.53 g, 90% recovery, 62% overall yield). HPLC analysis showed a purity greater than 99%.

6.21. One-pot Preparation of (S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic Acid

A 22-L, round-bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a thermocouple attached to a temperature controller, and a condenser with a nitrogen line was charged with 1,4-dioxane (4 vol) followed by the addition of Cs₂CO₃ (2.03 kg, 3.5 equiv), compound **3** (603 g, 1.2 equiv) and tetrabutylammonium bisulfate (102.8 g, 0.147 wt). The slurry was slowly heated to 70°C and then a slurry of compound **8** (700.0 g, 1.782 mol, 1 wt) in 1,4-dioxane (1.5 vol) was added in three portions over 10 minutes. The beaker containing **8** was rinsed with 1,4-dioxane (0.5 vol) and added to the reactor. The reaction became thick briefly after stirring for 15–30 minutes but the entire batch was stirrable. The controller was heated at 78 °C overnight followed by heating at 98°C for 8 h then 85°C overnight. HPLC analysis indicated that there were 2.1% of **8** remaining. The reaction was quenched at 78°C with water (6 vol) and then cooled further. At 42°C, the batch was transferred to a separatory funnel and the two phases separated. The organic phase was then diluted with THF (8 vol) and washed with brine (5 vol). The phases were separated and the organic phase was washed with brine (5 vol). The phases were separated and the organic phase (9.5 L) was transferred to a 22-L reactor. A solution of 6 N HCl (11.4 vol) was added and the batch was heated at 40–45 °C for 2 hours. HPLC analysis indicated that the reaction was complete and Darco G-60 (0.33 wt.) and water (2 vol) were added. The batch was stirred at 40°C over the weekend and then heated to 60°C. The reaction mixture was filtered at 60°C through PTFE cloth and the reactor was rinsed with water (6 vol). The rinse was heated to 60°C and washed

through the Darco pad. The filtrate was then passed through a 0.3- μ m in-line filter and washed with IPAc twice (10 vol, 8.8 vol). The aqueous phase was then concentrated under reduced pressure at 45°C using a 20-L, rotary evaporator until the mixture turned cloudy (2–3 h). The volume of distillate collected was approximately 3.3 L. The batch
5 was then transferred back to a 22-L reactor and held at 40°C overnight.

The batch was heated to 60°C whereupon the batch turned from cloudy to clear. To a separate 22-L reactor was charged water (1.6 vol) and 85% phosphoric acid (0.24 vol) and the pH was adjusted to 6.5 using a 50% NaOH solution (approximately 0.3 vol). The acidic product solution was then transferred via peristaltic pump to the reactor
10 containing the pH 6.5 buffered solution and the pH was maintained within 6 and 7 through the addition of 50% NaOH (approximately 3.5 vol). The temperature of the reactor was maintained between 55 and 65 °C (2-h addition time). Once the addition was complete, the slurry was heated at 60–65 °C for 90 minutes, filtered, and washed with water (2 $\times$ 6.7 vol). The wet cake was dried in a vacuum oven at 55 °C for 39 h to afford
15 635 g of crude **10** as a yellow solid (66% yield). The purity of the product was 93.2% (AUC).

6.22. Purification of (S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic Acid

A 22-L, round-bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a thermocouple
20 attached to a temperature controller, and a condenser with a nitrogen line was charged with crude **10** (630 g) followed by the addition of THF (5 vol). The slurry was heated to 65°C. After 30 minutes, a solution of 5–6 N HCl in IPA (0.47 L, 0.746 vol) was added and the solids slowly dissolved. The orange solution was heated at 65°C for 30 minutes IPA (10 vol) was slowly added maintaining the temperature between 60–70°C. Once the
25 addition was complete, the mixture was stirred for 20 minutes and then IPAc (10 vol) was slowly added maintaining the temperature between 60–70°C. Once the addition was complete, the thick slurry was stirred at 65°C for 1 hour and then cooled to 27°C over 4.5 hours. The solids were filtered and washed with IPA (2 $\times$ 3 vol). The product was dried in a vacuum oven at 55 °C for 15 hours to afford 630 g of **10** diHCl salt (88% yield) with
30 a purity of 95.0% (AUC).

A 12-L, round-bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a thermocouple attached to a temperature controller, and a pH probe attached to a pH meter was charged with **10** diHCl salt (620 g, 1 wt) followed by an aqueous solution of 1 M NaOH (10 vol).

The mixture was heated to 40°C, stirred until all the solids dissolved (2 hours), and then transferred to a 10-L carboy. The 12-L, round-bottom flask was washed with water and then 85% phosphoric acid (124 ml, 0.2 vol) and water (1.3 vol) were charged to the reactor. The pH was adjusted to 6.5 using 50% NaOH (0.24 vol) and then heated to 5 65°C. The product solution in the carboy was transferred via peristaltic pump to the pH buffered solution and the pH was maintained between 6 and 7 through the addition of an aqueous solution of 6 M HCl (0.67 L). Once the addition was complete, the slurry was heated at 65°C for 3 hours and the solids were filtered. The cake was washed with water (3 × 5 vol) and then dried in a vacuum oven at 55°C for 41 hours to afford 473 g of **10** as 10 a light yellow solid (87% yield) with a purity of 97.7% (AUC).

6.23. Preparation of Crystalline (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate Tosylate Anhydrate

(S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate free base (11.8g assay, 22.0 mmol) is added 15 to a solution of TsOH·H₂O (4.60g, 24.0mmol) in THF (35 ml) and water (2.8 ml) at 40°C. Acetonitrile (35 ml) is added, and the mixture is aged until a slurry is obtained. More acetonitrile (105 ml) is added slowly over 1 hour. The mixture is aged at 40°C for 2 hours, and then slowly cooled to 20°C over 3 hours. After aging at 20°C for 5 hours, the 20 mixed is filtered and washed with ACN/THF/H₂O (50/10/1 ml). The filter cake is dried in a vacuum oven at 40°C with slow nitrogen sweep to afford the title compound.

6.24. Preparation of Crystalline (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate Tosylate Monohydrate

25 A 500 ml 3-necked RBF was charged with (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid (zwitterion, 10 g, 18.6 mmol), *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (3.94 g, 20.4 mmol), CH₃CN (50 ml, 5X) and water (10 ml, 1X) at room temperature. The suspension was heated to 75 °C at gentle reflux. Then AcOH (20 ml, 2X) was added to give a clear 30 yellow solution (the first 10 ml AcOH already made the suspension clear). To this clear solution was added CH₃CN (60 ml, 6X), seeding at this point gave a cloudy solution, then additional CH₃CN (40 ml, 4X) was added. The resulting slurry was stirred at 80°C for 40 minutes, then it was allowed to cool to room temperature with stirring and further stirred

overnight and filtered and washed with CH₃CN/water (15/1, 40 ml, 4X). The wet pale yellow cake was dried at 40 °C under vacuum overnight to give a off-white solid (9.3 g, 68.6% recovery, 98.8% pure by released 40 minutes method, KF = 0.93%). Upon standing on lab bench over four days with a paper cover, the KF rose to 3.262%, and the weight rose to 9.61 g (71%).

6.25. Preparation of Crystalline (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate Tosylate Dihydrate

(S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate (120.0 g, 88 w%, 105.6 g active, 196 mmol) was added to a solution of TsOH·H₂O (39.8 g, 209 mmol) in a mixture of THF (240 ml) and water (48 ml). The mixture was heated to 50°C to give a homogeneous solution. Approximately 120 ml of a mixture of ACN/water (1200/60 ml) was added and the mixture was seeded with the captioned compound (0.63 g). After aging for 1 hour at 40°C, a nice slurry was obtained. The remaining ACN/water mixture was added slowly over 3 hours at 40°C and the slurry was aged at 40°C for 2 hours then slowly cooled to 20°C and aged overnight. The solid was collected by filtration and the filter cake was washed with 5/1 ACN/THF with ~ 5 vol% water (500 ml). Air drying at room temperature overnight gave 138.5 g of the product as a white solid (99.5 A%, 93.4% yield corrected for purity). Loss in the mother liquor and wash was 6.5%. KF of solid was 4.4%.

6.26. Preparation of Crystalline (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate Maleate

To a solution of (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate (13.3 mg) in 1 ml of methanol was added maleic acid (3.2 mg). The mixture was heated to gentle reflux and then cooled to room temperature to yield the title compound.

30

All references (e.g., patents and patent applications) cited above are incorporated herein by reference in their entireties.

41

CLAIMS

What is claimed is:

1. A crystalline compound, which is (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid or a
5 salt thereof.
2. A crystalline compound, which is (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate tosylate.
3. The crystalline compound of claim 2, which is anhydrous.
4. The crystalline compound of claim 3, which has a melting point of about
10 241°C.
5. The crystalline compound of claim 3, which has an X-ray powder diffraction pattern comprising a peak at one or more of about 3.5, 7.0, 8.6, 10.9, 13.5, 14.0, 15.1, 17.3 and/or 20.5 degrees 2 θ .
6. The compound of claim 3, which has an X-ray powder diffraction pattern
15 substantially the same as that shown in Figure 1.
7. The crystalline compound of claim 2, which is a hydrate.
8. The crystalline compound of claim 7, which is a monohydrate.
9. The crystalline compound of claim 8, which has a melting point of about
221°C.
- 20 10. The compound of claim 8, which has an X-ray powder diffraction pattern comprising a peak at one or more of about 3.6, 8.2, 8.7, 13.1, 14.5, 17.5, 18.0, 19.9 and/or 21.4 degrees 2 θ .
11. The compound of claim 8, which has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as that shown in Figure 2.
- 25 12. The compound of claim 8, which has a Raman spectrum substantially the same as that shown in Figure 3.
13. The crystalline compound of claim 7, which is a dihydrate.
14. The crystalline compound of claim 13, which has a melting point of about
238°C.

15. The crystalline compound of claim 13, which has an X-ray powder diffraction pattern comprising a peak at one or more of about 8.6, 9.0, 17.2, 17.8, 18.6, 21.6, 25.2 and/or 26.9 degrees 2 θ .

16. The compound of claim 13, which has an X-ray powder diffraction pattern
5 substantially the same as that shown in Figure 4.

17. A crystalline compound, which is (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate maleate.

18. A pharmaceutical dosage form comprising the crystalline compound of claim 1.

10 19. The pharmaceutical dosage form of claim 18, wherein the crystalline compound is (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate tosylate.

20. The pharmaceutical dosage form of claim 18, wherein the crystalline compound is (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoate maleate.
15

21. A method of preparing a crystalline salt of (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid, which comprises:

heating a solution comprising (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid and a
20 pharmaceutically acceptable acid to provide a salt of (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid;

reducing the solubility of the salt in the solution under conditions sufficient to provide a crystalline salt of (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid; and
25 isolating the crystalline salt.

22. The method of claim 21, wherein the solution comprises THF and water.

23. The method of claim 21, wherein the pharmaceutically acceptable acid is p-toluenesulfonic acid or maleic acid.

30 24. The method of claim 21, wherein the solubility of the salt is reduced by adding antisolvent and cooling the solution.

25. The method of 24, wherein the anti-solvent is acetonitrile.
26. A method of preparing crystalline (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid tosylate, which comprises:
- 5 heating a solution comprising water, (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid, and p-toluenesulfonic acid monohydrate;
- adding an anti-solvent to the solution to provide a mixture;
- cooling the mixture; and
- 10 isolating crystalline (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid tosylate from the mixture.
27. The method of claim 26, wherein the anti-solvent is acetonitrile.
28. A method of treating, preventing or managing a disease or disorder
- 15 mediated by peripheral serotonin, which comprises administering to a patient in need of such treatment, prevention or management a therapeutically or prophylactically effective amount of crystalline (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-methoxybiphenyl-4-yl)ethoxy)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic acid or a salt thereof.
29. The method of claim 28, wherein the disease or disorder is carcinoid
- 20 syndrome.
30. The method of claim 28, wherein the disease or disorder is a gastrointestinal disease or disorder.
31. The method of claim 30, wherein the disease or disorder is irritable bowel
- 25 syndrome.

1/4

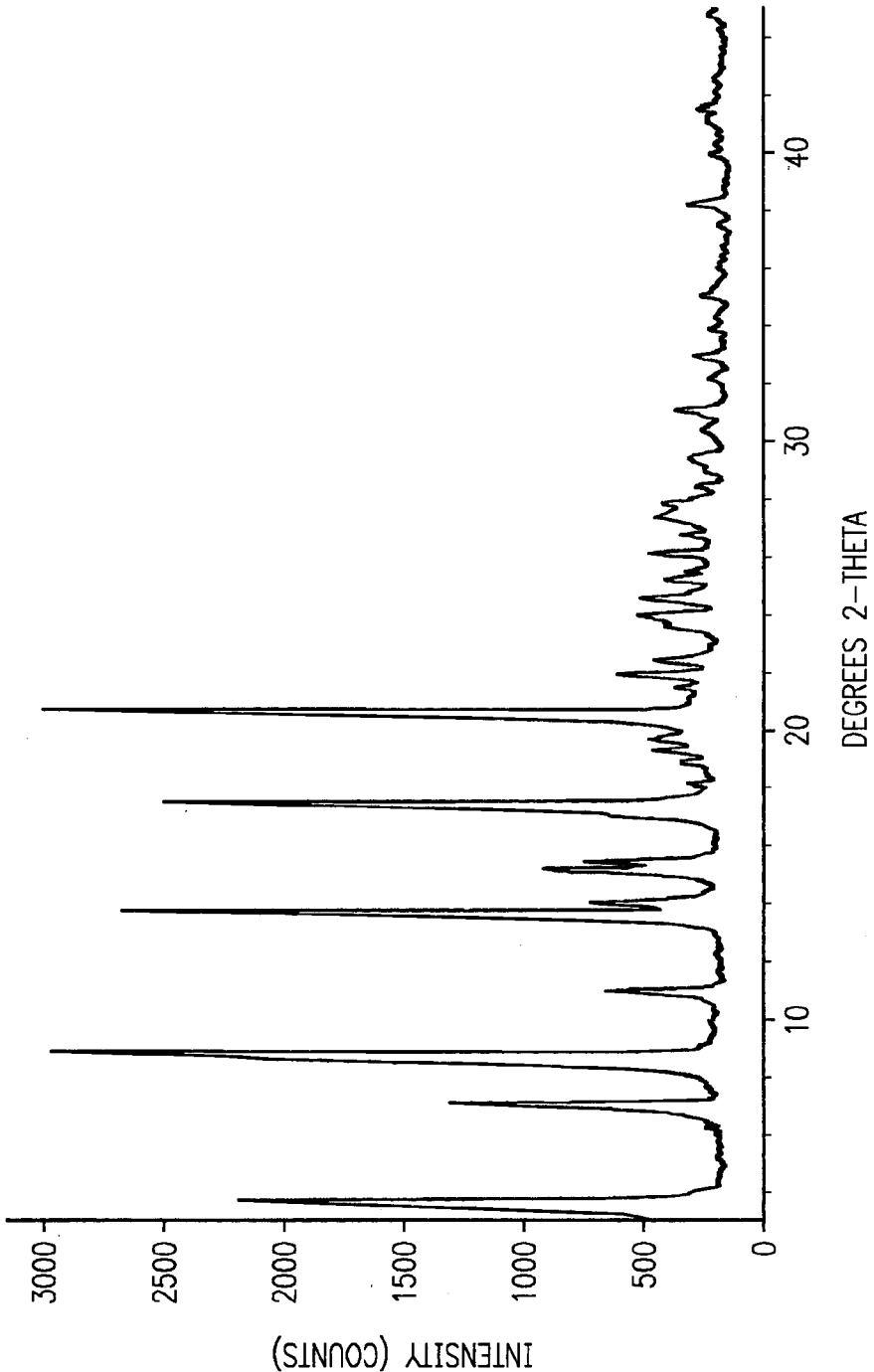


FIG. 1

49

2/4

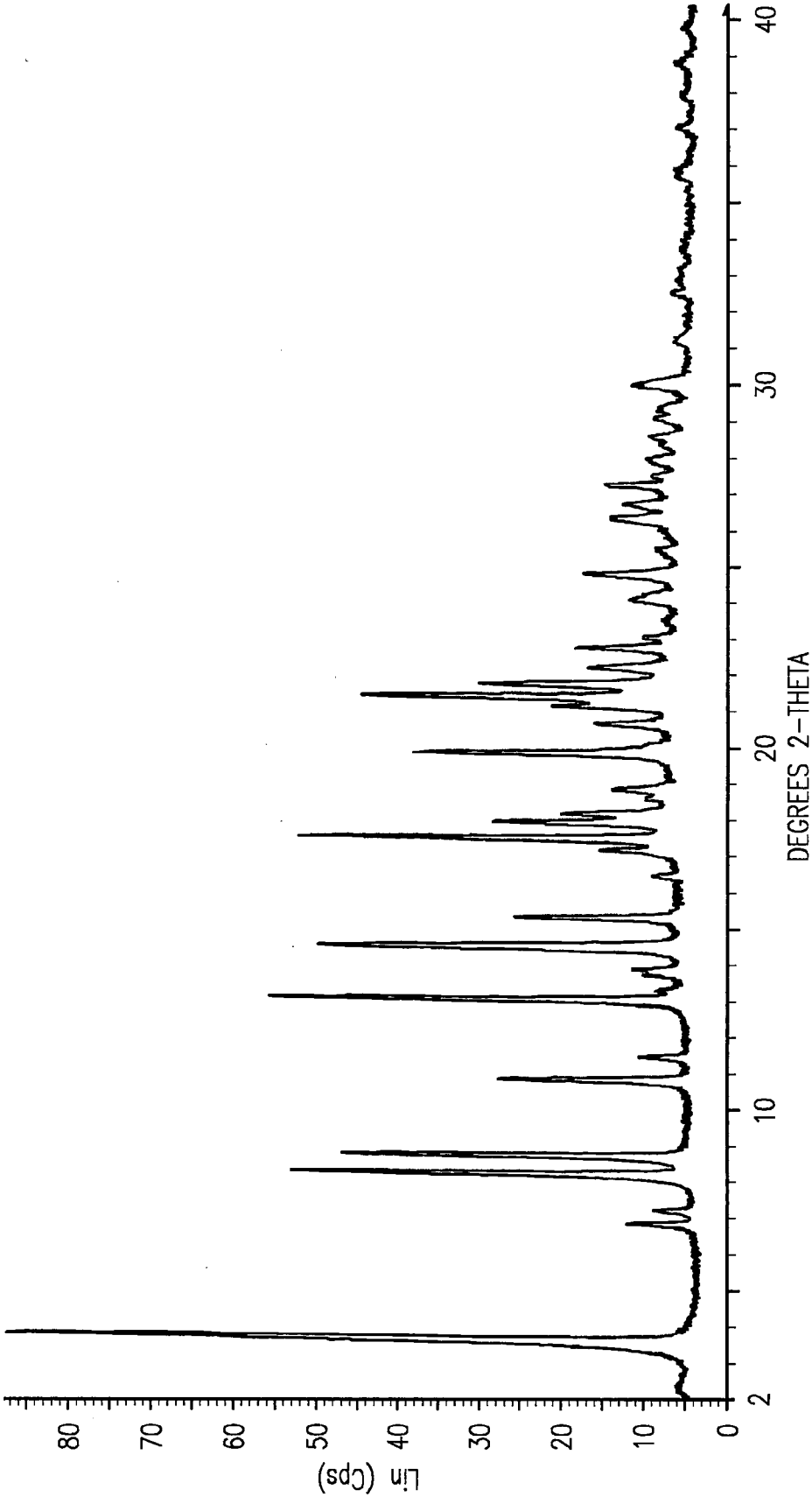


FIG. 2

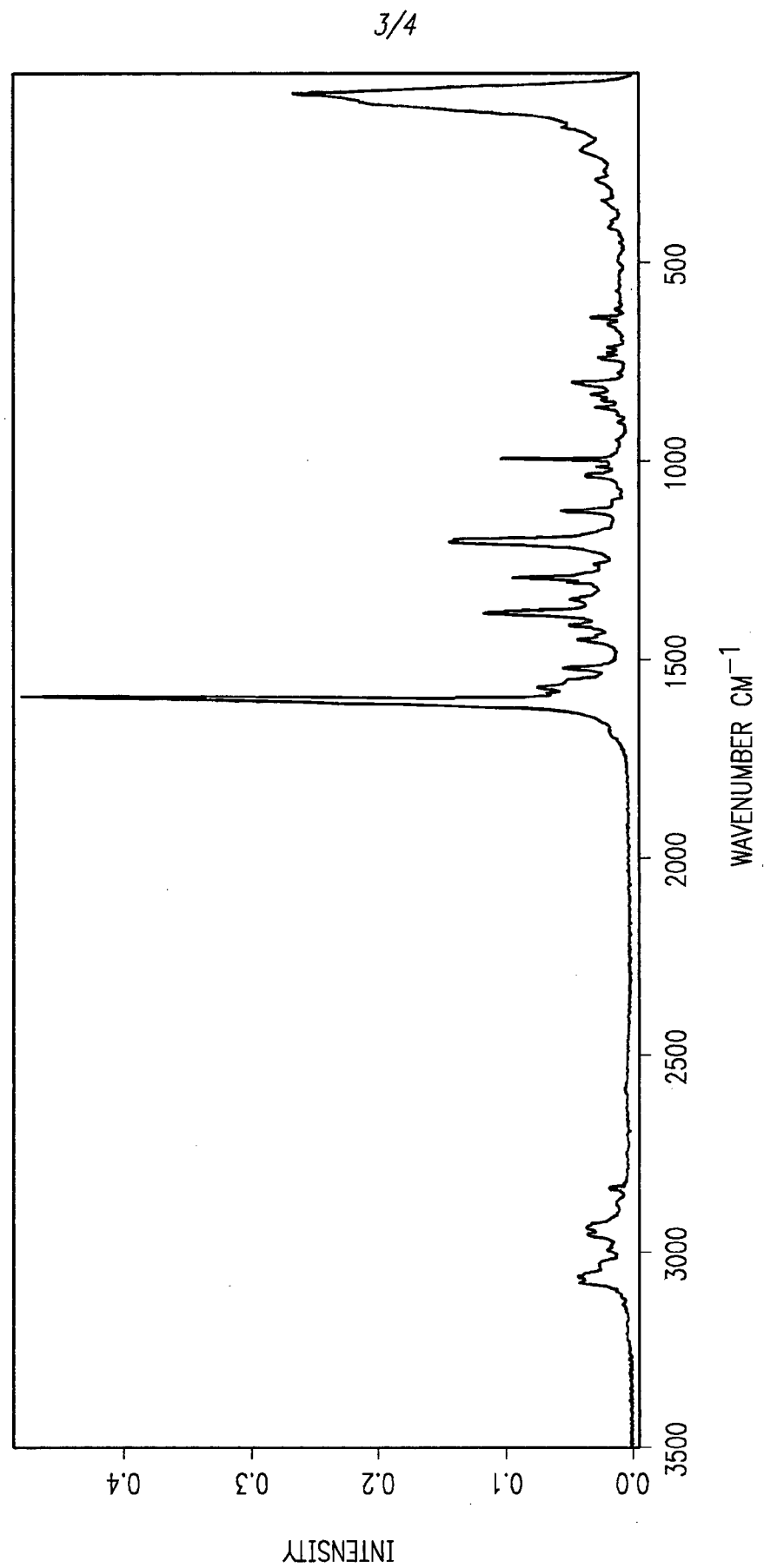


FIG. 3

47

4/4

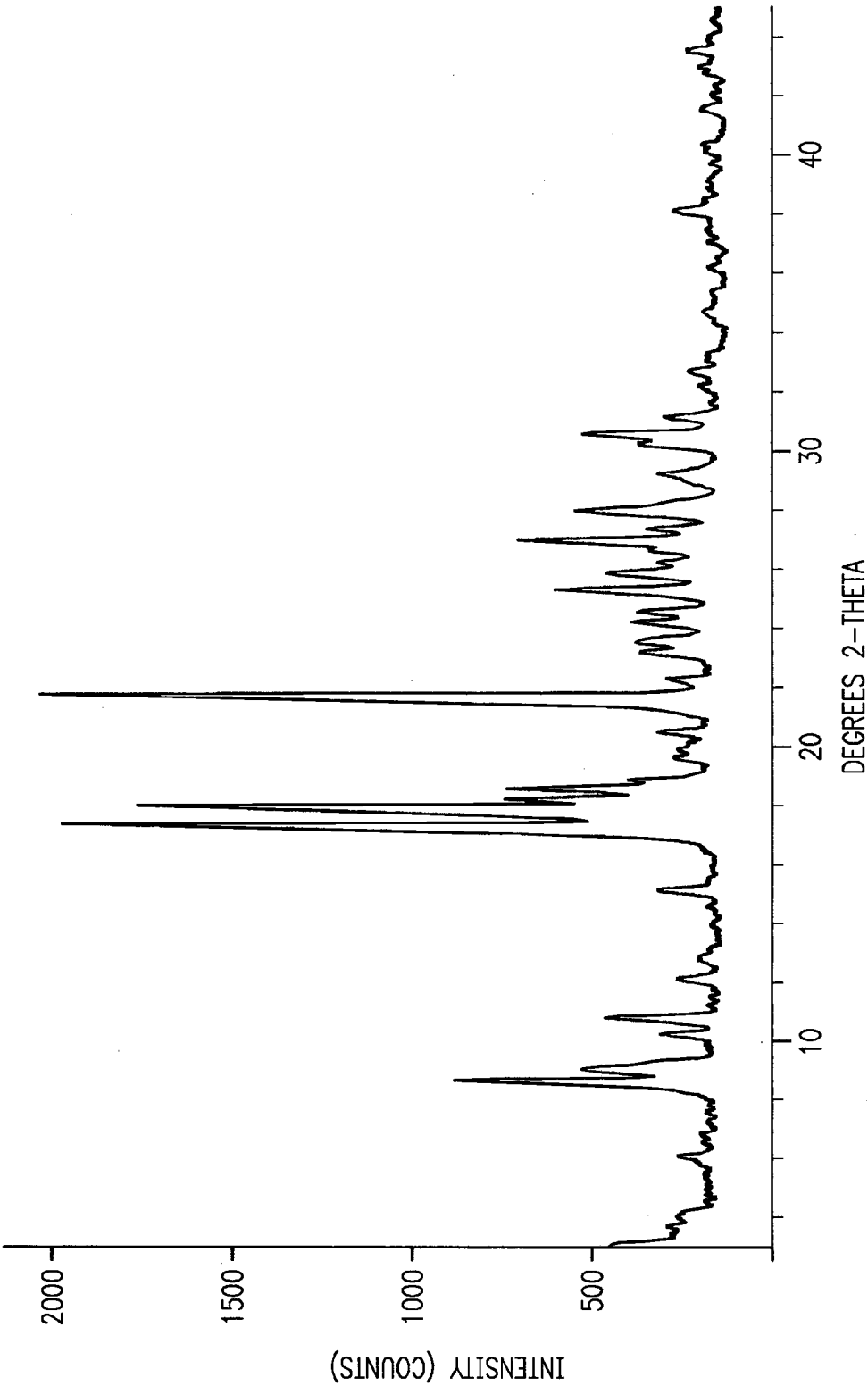


FIG. 4

**FORMAS SÓLIDAS DE ÁCIDO (S)-2-AMINO-3-(4-(2-AMINO-6-((R)-2,2,2-
TRIFLUORO-1-(3'-METOXIBIFENIL-4-IL)ETOXI)PIRIMIDIN-4-
II)FENIL)PROPANOICO Y MÉTODOS PARA SU USO**

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional
Estadounidense No. 60/978,303, presentada en octubre 8, 2007, la totalidad de la
cual se incorpora aquí como referencia.

10 1. **CAMPO DE LA INVENCION**

Esta invención se relaciona con formas sólidas de ácido (S)-2-amino-3-(4-
(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-
il)fenil)propanoico y sales del mismo.

15 2. **ANTECEDENTE DE LA INVENCION**

Diferentes formas sólidas del mismo compuesto pueden tener propiedades
sustancialmente diferentes. Por ejemplo, la forma amorfa de un fármaco puede
exhibir diferentes características de disolución y diferentes patrones de
20 biodisponibilidad que sus formas cristalinas, propiedades que pueden afectar
cómo el fármaco se debe administrar para lograr el efecto óptimo. Las formas
cristalinas y amorfas de un fármaco pueden también tener diferentes propiedades
de manejo (por ejemplo, fluidez, compresibilidad), índices de disolución,
solubilidades y estabilidades, todas las cuales pueden afectar la fabricación de las
25 formas de dosificación. Posteriormente, el acceso a formas múltiples de un
fármaco es deseable por una variedad de razones. Más aún, las autoridades
reguladoras (por ejemplo, la Administración de Fármacos y Alimentos

Estadounidense) puede requerir la identificación de todas las formas sólidas de una nueva sustancia de fármaco antes de aprobar los productos que los contienen. A. Goho, Science News 166(8): 122-123 (2004).

5 Los compuestos pueden existir en una o más formas cristalinas, pero la existencia y características de aquellas formas no se pueden predecir con ninguna certeza. Adicionalmente, no existe procedimiento estándar para la preparación de todas las formas polimórficas posibles de un compuesto. Y aún después que se ha
10 identificado un polimorfo, la existencia y características de otras formas solo se pueden determinar mediante experimentación adicional. Id

3. RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se dirige, en parte, a formas sólidas de ácido (S)-2-amino-3-
15 (4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico inhibidor de la hidroxilasa triptofan y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Las formas sólidas particulares son cristalinas.

Una modalidad de la invención abarca composiciones farmacéuticas que
20 comprenden las formas sólidas descritas aquí.

4. BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Ciertos aspectos de la invención se pueden entender con referencia a las
25 figuras adjuntas.

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X de una forma sólida cristalina de tosilato de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico anhidro. El difractograma se obtiene utilizando un difractómetro Rigaku MiniFlex (radiación Cu K α).

5

La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos X de una forma sólida cristalina de monohidrato de tosilato de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico. El difractograma se obtiene utilizando un difratómetro Bruker D8 Advance (radiación Cu K α).

10

La Figura 3 es un espectro FT-Raman de una forma sólida cristalina de monohidrato de tosilato de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico. Se obtiene el espectro utilizando un espectrómetro Bruker RFSI00 (1064 nm de excitación).

15

La Figura 4 es un patrón de difracción de rayos X de una forma sólida cristalina de dihidrato de tosilato de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico. El difractograma se obtiene utilizando un difractómetro Rigaku MiniFlex (radiación Cu K α).

20

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se dirige, en parte, a formas sólidas (por ejemplo, crsitalina) de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. El compuesto es un inhibidor de hidroxilasa triptofan. Cuando se

25

administra a los animales, el compuesto disminuye los niveles de serotonina periférica, y se puede utilizar para tratar un amplio rango de enfermedades y trastornos. Ver la solicitud de patente Estadounidense No. 11/638,677, presentada en diciembre 12, 2006, y 60/946,246, presentada en Junio 26, 2007. Esta invención también se dirige a formas de dosificación que comprenden formas sólidas de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico, y a métodos para su uso.

5.1. Definiciones

10

A menos que se indique otra cosa, las frases "enfermedad o trastorno mediado por serotonina periférica" y "enfermedad y trastorno mediado por serotonina periférica" significan una enfermedad y/o trastorno que tiene uno o más síntomas, la severidad de los cuales se afecta por los niveles de serotonina periférica.

15

A menos que se indique otra cosa, los términos "maneja", "manejar" y "manejo," abarca prevenir la recurrencia de la enfermedad o trastorno específico en un paciente quien ya ha sufrido de la enfermedad o trastorno, y/o alargamiento del tiempo que un paciente quien ha sufrido de la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o cambiar la forma en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

20

25

A menos que se indique otra cosa, los términos "previene," "prevenir" y "prevención" contemplan una acción que ocurre antes que un paciente empieza a

sufrir de la enfermedad o trastorno específico, que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o trastorno. En otras palabras, los términos abarcan profilaxis.

A menos que se indique otra cosa, una “cantidad profilácticamente efectiva” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad del agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad o afección. El término “cantidad profilácticamente efectiva” puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

A menos que se indique otra cosa, una “cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de una enfermedad o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad o afección. El término “cantidad terapéuticamente efectiva” puede abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita los síntomas o causas de una enfermedad o afección, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

A menos que se indique otra cosa, los términos “trata,” “tratar” y “tratamiento” contemplan una acción que ocurre mientras que un paciente está sufriendo de la enfermedad o trastorno específico, que reduce la severidad de la

enfermedad o trastorno o uno o más de sus síntomas, o retarda o hace lenta la progresión de la enfermedad o trastorno.

5 A menos que se indique otra cosa, el término "incluyen" tiene el mismo significado como "incluye, pero no se limitan a," y el término "incluye" tiene el mismo significado como "incluyen, pero no se limita a". De forma similar, el término "tal como" tiene el mismo significado como el término "tal como, pero no limitado a".

10 A menos que se indique otra cosa, uno o más adjetivos que preceden inmediatamente una serie de sustantivos se constituyen para aplicar a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la frase "alquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido" tiene el mismo significado como "alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido."

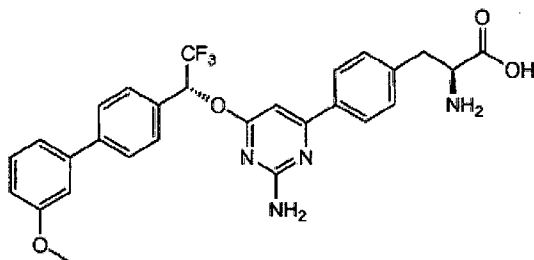
15

Cabe notar que cualquier átomo mostrado en un dibujo con valencias no satisfechas se asume que se adhiere a bastantes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Adicionalmente, los enlaces químicos bosquejados con una línea sólida paralela a una línea punteada abarca ambos enlaces sencillos y
20 dobles (por ejemplo, aromáticos), si las valencias lo permiten. Las estructuras que representan los compuestos con uno o más centros quirales, pero que no indican estequiometría (por ejemplo, con líneas en negrilla o punteadas, abarca estereoisómeros puros y mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de los mismos. En forma similar, los nombres de los compuestos que tienen uno o más
25 centros quirales que no especifican la estequiometría de estos centros abarcan los estereoisómeros puros y mezclas de los mismos.

5.2. Formas Sólidas

Esta invención se dirige a formas sólidas de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-

5 il)fenil)propanoico:



y sales del mismo. Las sales particulares son cristalinas. Las sales específicas incluyen sales de tosilato y maleato.

10

Una modalidad de la invención abarca formas cristalinas anhidras e hidratadas de tosilato de (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-yl)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato.

15

Una forma particular de este compuesto es anhidrato tosilato de (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-yl)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 241° C según se determina por DSC (temperatura de inicio). En este contexto, el término "aproximadamente" significa $\pm 5.0^\circ \text{C}$. Esta forma proporciona un patrón de difracción de rayos X (XRPD) que contiene picos en uno o más de aproximadamente 3.5, 7.0, 8.6, 10.9, 13.5, 14.0, 15.1, 17.3 y/o 20.5 2 θ grados. En este contexto, el término "aproximadamente" significa ± 0.3 grados. Como aquellos expertos en la técnica saben muy bien, las intensidades relativas de los picos en un patrón XRPD de un material cristalino puede variar dependiendo de cuando la

20

muestra se prepara y cuando se recolectan los datos. Con esto en mente, se proporciona un ejemplo de un patrón XRD de esta forma cristalina en la Figura 1.

Otra forma de este compuesto es monohidrato tosilato de (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato que tiene un punto de fusión de aproximadamente 221° C según se determina por DSC (inicio de un pico endotérmico que tiene un máximo en aproximadamente 227° C). En este contexto, el término "aproximadamente" significa $\pm 5.0^{\circ}$ C. Esta forma proporciona un patrón XRPD que contiene picos en uno o más de aproximadamente 3.6, 8.2, 8.7, 13.1, 14.5, 17.5, 18.0, 19.9 y/o 21.4 2 θ grados. En este contexto, el término "aproximadamente" significa ± 0.3 grados. Un ejemplo de un patrón XRD de esta forma cristalina se proporciona en la Figura 2. La Figura 3 proporciona un ejemplo de un espectro Raman de esta forma.

Otra forma de este compuesto es dihidrato tosilato de (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato que tiene un punto de fusión de aproximadamente 238° C según se determina por DSC (inicio de un pico endotérmico que tiene un máximo en aproximadamente 242° C). En este contexto, el término "aproximadamente" significa $\pm 5.0^{\circ}$ C. Esta forma proporciona un patrón XRPD que contiene picos en uno o más de aproximadamente 8.6, 9.0, 17.2, 17.8, 18.6, 21.6, 25.2 y/o 26.9 2 θ grados. En este contexto, el término "aproximadamente" significa ± 0.3 grados. Un ejemplo de un patrón XRPD de esta forma se proporciona en la Figura 4.

Otra modalidad de esta invención abarca formas anhidra e hidratadas de maleato de (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato.

Esta invención abarca sólidos que son mezclas de ambas formas amorfa y cristalina. Ciertos de tales sólidos comprenden ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico

5 cristalino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de por lo menos aproximadamente 50, 75, 80, 85, 90, 95 o 99 por ciento en peso.

Las sales cristalinas de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico se pueden

10 preparar al calentar una solución que comprende el compuesto y un ácido farmacéuticamente aceptable, reducir la solubilidad de la sal resultante, y aislar la sal cristalina. En una modalidad, la solución está en THF/agua. En un método particular, la solución THF/agua se calienta a aproximadamente 40-60° C. Luego, se efectúa la cristalización de la sal al agregar un antidisolvente (por ejemplo,

15 acetonitrilo) a la solución caliente, que luego se deja enfriar.

5.3. Métodos de Tratamiento

Esta invención abarca un método para inhibir hidroxilasa triptofan (TPH),

20 que comprende poner en contacto el TPH con un compuesto de la invención (es decir, un compuesto descrito aquí). En un método particular, el TPH es la isoforma TPH1. En otro, el TPH es la isoforma TPH2. En un método particular, la inhibición es in vitro. En otro, la inhibición es in vivo. Esta invención abarca métodos para

25 tratar, prevenir y manejar varias enfermedades y trastornos mediados por serotonina periférica, que comprenden inhibir la actividad TPH1 en un paciente en necesidad de tal tratamiento, prevención o manejo.

Las enfermedades particulares y trastornos incluyen síndrome carcinoide y enfermedades y trastornos gastrointestinales. Ejemplos de enfermedades y trastornos específicos incluyen dolor abdominal (por ejemplo, asociado con carcinoma medular de la tiroides), ansiedad, síndrome carcinoide, enfermedad celiaca, constipación (por ejemplo, constipación que tiene una causa iatrogénica, y una constipación idiopática), enfermedad de Crohn, depresión, diabetes, diarrea (por ejemplo, diarrea de ácido de bilis, diarrea secretora inducida por enterotoxina, diarrea que tiene una causa iatrogénica, diarrea idiopática (por ejemplo, diarrea secretora idiopática), y diarrea de viajero), vómito, dolor abdominal funcional, dispepsia funcional, síndrome de colon irritable (IBS), intolerancia a la lactosa, MEN tipos I y II, síndrome de Ogilvie, Síndrome de Corea Pancreático, insuficiencia pancreática, feocromocitoma, escleroderma, trastorno de somatización, y síndrome de Zollinger-Ellison.

En métodos particulares de la invención, el tratamiento, manejo y/o prevención de una enfermedad o trastorno se alcanza mientras que se evita los efectos adversos asociados con la alteración de los niveles de serotonina del sistema nervioso central (SNC). Ejemplos de tales efectos adversos incluyen agitación, trastornos de ansiedad, depresión, y trastornos del sueño (por ejemplo, insomnio y disturbio del sueño).

5.4. Composiciones farmacéuticas

Esta invención abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden una forma sólida de la invención. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de esta invención pueden contener opcionalmente uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Ciertas composiciones farmacéuticas son formas de dosificación unitarias adecuadas para administración oral, tópica, de mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección por bolo, intramuscular, o intraarterial), o transdérmica a un

5 paciente. Ejemplos de las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; capsuletas; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina blanca elásticas; sobres; trociscos; pastillas; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; vendajes; cremas; yesos; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores nasales o inhaladores); geles;

10 formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o de mucosa a un paciente, que incluyen suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de agua en aceite, o emulsiones de aceite en agua), soluciones, y elixires; las formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos

15 cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La formulación se debe adecuar al modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir recubrimientos entéricos para proteger en

20 ingrediente activo de la degradación dentro del tubo gastrointestinal. En otro ejemplo, se pueden administrar el ingrediente activo en una formulación liposómica, para protegerlo de las enzimas de degradación, facilitar el transporte en el sistema circulatorio, y/o efectuar el suministro a través de las membranas celulares a sitios intracelulares.

25

La composición, forma y tipo de formas de dosificación de la invención variará típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de

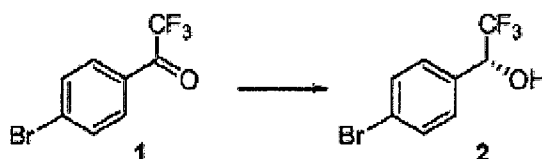
dosificación utilizada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener grandes cantidades de uno o más de los ingredientes activos lo que comprende una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede

5 contener cantidades pequeñas de uno o más de los ingredientes activos lo que comprende una forma de dosificación oral utilizada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en las que las formas de dosificación específicas abarcadas por esta invención variarán una de la otra serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, *Remington's*

10 *Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA

6. EJEMPLOS

6.1. Preparación de (R)-1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol



15

Este compuesto se prepara con base en un procedimiento de la bibliografía (Ohkuma, *et al.* J. Am. Chem. Soc. 120:13529-13530 (1998)). Se carga en un recipiente de alta presión de 1 L 4-bromo-trifluoroacetofenona (1, Wilmington PharmaTech, Delaware, 100.0 g, 395 mmol), terc-butóxido de potasio (solución 1

20 M en 2-metil-2-propanol, 5.0 ml, 10.0 mmol, 0.025 eq), y catalizador [(*trans*)-RuCl₂[(*R*)-Xil-P-Fos] [(*R*)-DIAPEN] (Johnson Matthey, New Jersey, 200 mg, 0.16 mmol, 0.04% mol). La mezcla se disuelve en 2-propanol anhidro (175 ml) y el recipiente completo se purga con argón mediante 3 ciclos de vacío-descongelamiento. La mezcla de reacción luego se purga con hidrógeno mediante

25 3 ciclos de vacío-descongelamiento. La reacción se lleva a cabo bajo 60 psi de atmósfera de hidrógeno. Después de 24 horas de agitación y sin más consumo de

hidrógeno, la reacción se considera completa por análisis GC-MS (sin más cetona de partida). Los contenidos del recipiente de reacción se transfieren a un matraz de fondo redondo con MeOH que se enjuaga (3 x 20 ml), y se concentra bajo presión reducida hasta que no se destila más disolvente. El aceite naranja-marrón resultante luego se disuelve en heptano (1000 ml) y se lava con agua (2 x 100 ml), solución salina (100 ml) y se seca sobre sulfato de sodio. A la capa orgánica seca se agrega carbón activado Darco® (20 g) y Cel Hyflo® Super (20 g) y la mezcla se calienta a 70° C durante 1 hora. La mezcla se filtra caliente para dar una solución amarilla clara. El filtrado se concentra bajo presión reducida con calentamiento (~ 50 - 60°C) hasta que no se destila más disolvente. El aceite amarillo resultante se disuelve en heptano caliente 60° C (350 ml) y se deja agitar mientras que se enfría. Cuando la temperatura se enfría a temperatura ambiente, el sólido blanco se precipita. Después de 4 horas de agitación, los sólidos se filtran y se secan para dar el producto del título (63.5 g, 63%, >99% ee) como un polvo blanco. p.f.: 56.7° C. $[\alpha] = -30.1$ (cl.09, etanol). GC-MS (CI): $MH^+ = 255.8$. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 7.58 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.00 (m, 1H), 2.62 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 133.2, 132.2, 129.5, 125.7, 124.3 (q, $J = 282$ Hz), 72.6 (q, $J = 32$ Hz). ^{19}F RMN ($CDCl_3$): δ -78.5 (d, $J = 5.6$ Hz).

6.2. Preparación de (5)-1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol

Utilizando un procedimiento similar al ejemplo anterior, el compuesto del título se prepara utilizando catalizador $[(trans)\text{-RuCl}_2[(S)\text{-Xil-P-Fos}]] [(S)\text{-DIAPEN}]$ (Johnson Matthey, New Jersey).

6.3. Preparación de (R)-2,2,2-Trifluoro-1-(p-tolil)etanol

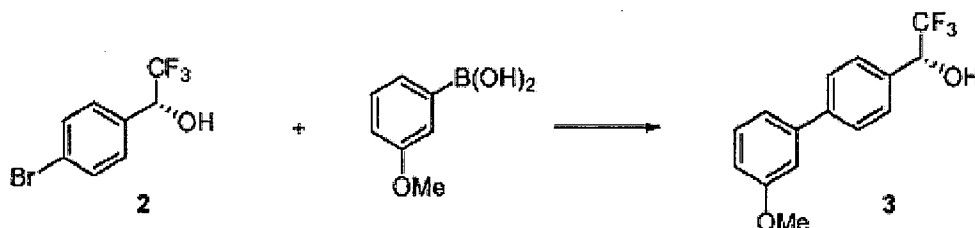


En forma similar, 2,2,2-trifluoro-1-(p-tolil)etanona se hidrogena utilizando catalizador [(*trans*)-RuCl₂[(R)-Xil-P-Fos] [(R)-DIAPEN] para dar el compuesto del título, p.f.: 44.2° C. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 5.00 (dq, J₁ = 6.6 Hz, J₂ = 3.3 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

6.4. Preparación de (R)-2,2,2-Trifluoro-1-p-tolil)etanol

En forma similar, el compuesto del título se prepara utilizando catalizador [(*trans*)-RuCl₂[(S)-Xil- P-Fos] [(*-*)-DIAPEN].

6.5. Preparación de (R)-2,2,2-Trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etanol



A una solución agitada de (R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (2, 69g, 0.27 mol, > 99% ee), ácido 3-metoxi fenilborónico (Matrix, 51 g, 0.34 mol, 97% de pureza), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.95g, 0.5% mol) en etanol (560 ml) se agrega una solución de carbonato de potasio (112 g, 0.81 mol) en agua (140 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se calienta a 75° C durante 1 hora y se considera completa mediante GC-MS o TLC. Después la mezcla de reacción se enfría a 4 0° C, se filtra a través de una almohadilla de Celita, se lava con metanol (3x100 ml). El filtrado se diluye con 100 ml de agua y se concentra. El jarabe resultante se disuelve en 700 ml de acetato de etilo y se lava con hidróxido de sodio 1 N (2x100 ml), agua (2x100 ml) y solución salina (1x100 ml). La capa orgánica se calienta con carbono activado (14 g) y Cel Hyflo Super (14 g) a 60° C

durante 1 horas. Esta mezcla se filtra caliente y se lava con acetato de etilo (100 ml) y luego se concentra a un jarabe. Este jarabe se disuelve inmediatamente en 1% de acetato de etilo/heptano (700 ml) y se agita durante 4 horas. La suspensión resultante se filtra y se seca para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (3, 68 g, 89% de rendimiento, >99% ee).

En un método de cristalización alternativo, el producto crudo jarabe/sólido (10 g) se disuelve en MTBE (10 ml) y se diluye con heptano (200 ml). La solución se concentra a aproximadamente 70 ml bajo presión reducida. Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche y la suspensión resultante se filtra y se seca para dar el compuesto del título (**3**, 8.8 g) como un sólido cristalino blanco. p.f.: 107.6° C. $[\alpha] = -31.85$ (c 1.067, etanol). LC-MS (ESI): $MH^+ = 283.1$. ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 7.66 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.82 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.63 (br s. ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 160.3, 142.6, 142.2, 133.5, 130.3, 128.3, 127.8, 124.8 (q, $J = 282$ Hz), 120.1, 113.4, 113.3, 73.0 (q, $J = 32$ Hz), 55.7. ^{19}F RMN ($CDCl_3$): δ -78.3 (d, $J = 6.4$ Hz). Paladio residual: 11 ppm. Anal. Calculado para $C_{15}H_{13}F_3O_2$: C, 63.83; H, 4.64. Encontrado: C, 63.78; H, 4.60.

20 **6.6 Preparación de (R)-2,2,2-Trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etanol**

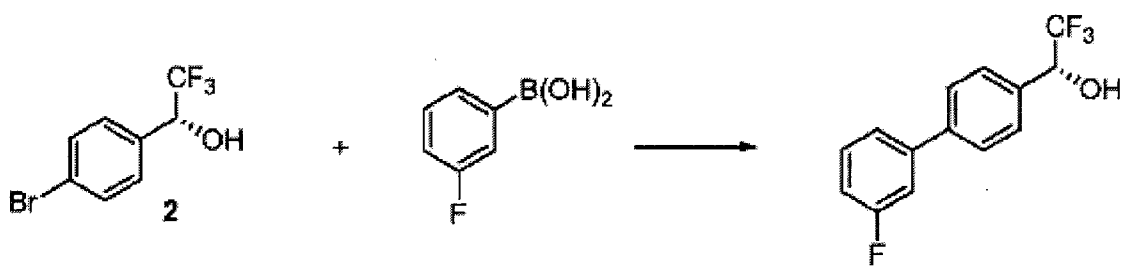
Un matraz de fondo redondo de 22 L equipado con un agitador mecánico, una termocupla adherida a un controlador de temperatura, y un condensador con un conducto de nitrógeno se carga con el compuesto **2** (1.00 kg, 1 wt, 3.92 mol) y etanol (4.5 L, 4.5 vol). La mezcla se barbotea con nitrógeno durante 10 minutos y se agrega $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (12.6 g, 0.0126 wt, Strem). Luego de burbujea adicional con nitrógeno, se agrega una solución de K_2CO_3 (1.63 kg, 3 equiv) en agua (2 vol).

La mezcla se calienta a 75° C bajo nitrógeno y luego se agrega aproximadamente 20% de una solución de ácido 3-metoxi fenilborónico (715 g, 4.70 mol, 1.2 equiv, Usun) en etanol (4.5 vol) a través de una bomba peristáltica. Después de 20 minutos, una muestra de control en proceso (IPC) se toma y muestra que el ácido borónico se ha consumido. Este proceso se repite hasta que se agrega todo el ácido borónico. Después de agitación durante unos 20 minutos adicionales, el análisis HPLC muestra que la reacción se completa. El calentador se apaga y a 69° C, se agrega agua (3.6 vol). La mezcla de reacción luego se filtra a 50° C a través de una almohadilla de celita (Celpure P300, 0.15 wt, Sigma) y la torta de filtro se lava con metanol (2 x 2.5 vol). El filtrado se concentra bajo presión reducida a 40-45° C a 5 vol. La suspensión luego se transfiere a un embudo separador y se agrega MTBE (10 vol). La mezcla luego se lava con a 50% de solución de hidróxido de sodio (0.6 vol). Después de agitación, las capas se separan y la fase acuosa se extrae con MTBE (1.5 vol). Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con agua (1 vol) seguido por 20% de cloruro de sodio acuoso (1 vol) para proporcionar 11.9 volúmenes de solución de producto orgánico. La solución se transfiere a un reactor, se trata con una suspensión de Darco G-60 (0.3 wt) en MTBE (1 vol) y se calienta a 50° C. Después de 90 minutos, la mezcla se filtra a través de una almohadilla de Celpure P300 (0.15 wt) y se lava con MTBE (2 x 3 vol).

El filtrado (14.8 vol) se transfiere a un reactor y se destila bajo vacío a 45° C para remover MTBE. El filtrado se reduce a 6.7 volúmenes durante 2.5 horas y luego se agrega heptano (3.15 vol). La solución se destila adicionalmente a 50° C a 6.7 vol durante 1 hora y luego se agrega heptano adicional (3.15 vol). La solución se concentra a 6.7 vol a 55° C durante 1.5 horas y luego se agrega heptano (3.15 vol). Se observa inmediatamente precipitación y la destilación se

continúa bajo vacío a 60° C. Después de 2.5 horas, la destilación se detiene (7 vol que permanecen), el calentador se apaga y la tanda se enfría durante la noche a temperatura ambiente. La tanda se filtra a 24° C y se lava con heptano (1.5 vol). Los sólidos se secan a temperatura ambiente bajo vacío durante el fin de semana para proporcionar 799.7 g de **3** como un sólido blanco [72% de rendimiento, >99% (AUC)].

6.7. Preparación de (R)-2,2,2-Trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etanol



Similar al procedimiento anterior, el compuesto del título se prepara a partir de (R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (**2**) y ácido 3-fluorofenilborónico. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.82 (q, $J = 5.1$ Hz, 1H).

6.8. Preparación de (S)Metil 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometilsulfonilo)fenil)propanoato

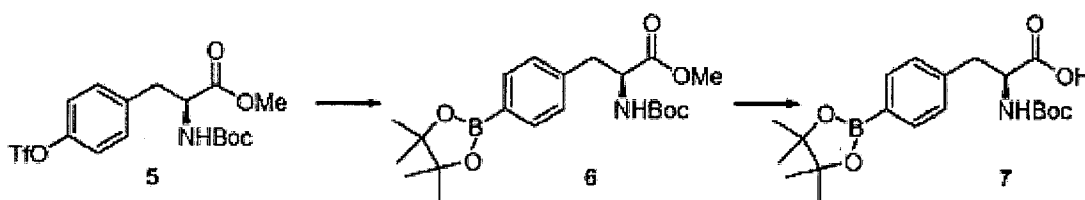


Este compuesto se prepara con base en un procedimiento de la bibliografía (Shieh, *et al. J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 379-381). A una solución de Boc-Tyr-OMe (**4**, Bachem, California, 100 g, 0.34 mol) y N-metilmorfolina (51 g, 1.5 eq) en diclorometano (1000 ml) se agrega anhídrido triflico (100 g, 1.05 eq) durante 2



horas a -5 a -15° C. La solución roja resultante se agita a -10° C durante 10 minutos. El análisis HPLC muestra desaparición completa del material de partida. La reacción se apaga con 10% de ácido cítrico (500 ml). La capa orgánica se lava con 10% de ácido cítrico (500 ml) seguida por agua (500 ml). La solución rosada clara resultante se concentra bajo presión reducida a 200 ml. Esta se diluye con acetonitrilo (600 ml) y se concentra adicionalmente a una solución de 200 g. Esta solución se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. El rendimiento estimado es 98% de al raspar una muestra hasta secado para dar un sólido amarillo pálido de baja fusión. LC-MS (ESI): $MH^{+} = 428.0$, $MNH_4^{+} = 445.0$. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 7.16 (m, 4H), 4.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.10 (dd, $J_1 = 5.7$ Hz, $J_2 = 13.8$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz, 1H), 1.34 (s, 9H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 172.3, 155.4, 149.0, 137.4, 131.5, 121.7, 119.1 (q, $J = 321$ Hz), 80.54, 54.62, 52.7, 38.3, 28.6. ^{19}F RMN ($CDCl_3$) δ -73.4.

6.9. Preparación de ácido (S)-2-(Terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoico



Este compuesto de éster **6** se prepara con base en un procedimiento de la bibliografía (Firooznia, *et al*, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 213-216). Se mezclan bis(pinacolato)diboro (90 g, 1.1 eq), acetato de potasio (63 g, 2 eq), triciclohexilfosfina (2.3 g, 2.5% mol), y acetato de paladio (0.72 g, 1 mol%) en acetonitrilo (950 ml) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agrega la solución de triflato anterior (**5**) (190 g, 0.32 mol) y la mezcla resultante se calienta a 80° C durante 1 hora y se enfría. El HPLC

muestra consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se apaga con solución de bicarbonato de potasio acuoso (57 g en 475 ml de agua) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de 20 μ de celulosa para remover el negro de paladio. Una muestra de la capa orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía de columna (gradiente: 1: 10 a 1:4 de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto de éster **6** como un aceite claro. LC-MS (ESI): MH^+ = 406.2, MNH_4^+ = 423.2, M_2H^+ = 811.5, $M_2NH_4^+$ = 428.5. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 7.76 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 4.96 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (s, 12H).

La capa orgánica anterior de **6** se agita con solución de hidróxido de litio acuosa (23 g en 500 ml de agua) a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH de la suspensión resultante se ajusta a aproximadamente 10 con ácido clorhídrico 6 N y se filtra. La torta se lava con agua (200 ml). Se remueve el acetonitrilo del filtrado bajo presión reducida para dar una suspensión acuosa (950 ml, se agrega agua adicional durante la destilación). La suspensión se filtra a través de una almohadilla de 20 μm de celulosa y se lava con agua (200 ml). El filtrado se lava con MTBE (500 ml) y se rediluye con 700 ml de MTBE. La mezcla se acidifica a pH de aproximadamente 4.5 con ácido clorhídrico 6 N. La capa orgánica se lava con agua (500 ml) y se concentra bajo presión reducida al producto del título (**7**) como un sólido marrón (206 g, 95% de rendimiento con base en la pureza estimada por RMN). El producto crudo se utiliza directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI): MH^+ = 392.2, MNH_4^+ = 409.2, M_2H^+ = 783.4, $M_2NH_4^+$ = 800.4. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 7.95 (br s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 1.43 (s,

9H), 1.35 (s, 12H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 175.8, 155.7, 139.7, 135.4, 129.2, 84.2, 80.5, 54.5, 38.3, 28.7, 25.2.

El compuesto **7** también se aísla mediante cristalización. Por ejemplo, la solución MTBE anterior de **7** se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra a aproximadamente 1.0 vol bajo vacío. Se agrega heptano (2.5 vol) y se concentra a aproximadamente 1.5 vol bajo vacío. Se agrega heptano (4.2 vol) lentamente a 36~42° C seguido al enfriar lentamente a 5-10° C.

La suspensión resultante se filtra, se lava con heptano, y se seca bajo vacío a 20-30° C para dar el producto **7** en aproximadamente 76% de rendimiento.

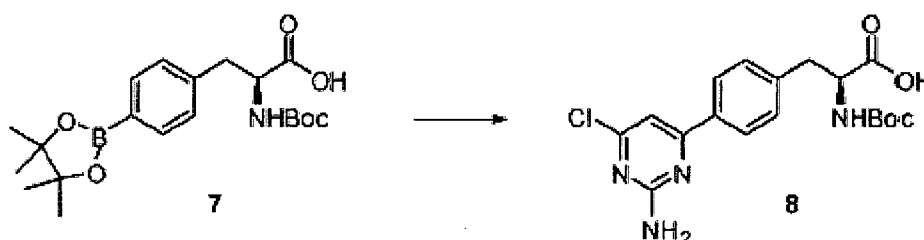
6.10. Cristalización Alternativa de Ácido (K)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoico

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos enchaquetado de 1 L con agitador mecánico, tapón de caucho con sonda de temperatura, y burbujeador de gas se carga con 100 ml de una solución de etanol que contiene 50.88 g de **7**. La solución se establece en agitación bajo nitrógeno, se diluye con 35 ml de etanol, luego con 50 ml de 2-propanol, y se calienta a -60° C. Luego, se agregan 250 ml de agua para alcanzar el punto nublado y la solución turbia se mantiene a ~60° C durante 75 minutos seguida por enfriamiento a ~10° C durante ~1.5 horas. Después de 45 minutos, la mezcla se hace bifásica y se diluye con unos 30 ml adicionales de 2-propanol. La mezcla se agita bajo nitrógeno a 10° C durante la noche y la suspensión fina resultante se filtra. Los sólidos recolectados se lavan con 100 ml de 9:1 agua: 2-propanol y se secan *in vacuo* a ~50-60° C para dar

39.88 g de **7** como un polvo blanco gredoso (78% de recuperación). El sólido que está en el filtrado se filtra y se seca para proporcionar 4.51 g de un sólido granular amarillo pálido. El HPLC sugiere que este material es principalmente el ácido borónico.

5

6.11. Preparación de Ácido (S)-3-(4-(2-Amino-6-cloropirimidin-4-il)fenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoico



10 El anterior compuesto crudo **7** (0.32 mol) se disuelve en etanol (800 ml) y la solución resultante se concentra bajo presión reducida a aproximadamente 700 ml y se diluye con etanol (1300 ml). A esta solución se agrega 2-amino-4,6-dicloropirimidina (74 g, 1.4 eq), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2.3 g, 1 mol%), y solución de bicarbonato de potasio acuoso (97 g, 3 eq, 380 ml de agua).

15 Esta mezcla se calienta a 75-80° C durante 2 horas, en cuyo tiempo el análisis HPLC muestra consumo completo del material de partida. Se remueve el etanol del filtrado bajo presión reducida para dar una suspensión acuosa (600 ml, se agrega agua adicional durante la destilación). La suspensión se filtra y se lava con 200 ml de agua. La torta se seca a 50° C bajo vacío para dar 2-amino-4,6-

20 dicloropirimidina recuperada como un sólido castaño (30 g, 41% de carga original). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7.58 (br s, 2H), 6.84 (s, 1H). ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 162.8, 160.9, 107.5. El filtrado se lava con acetato de etilo (400 ml) y se diluye con 3:1 de THF/MTBE (600 ml). La mezcla se acidifica a pH de aproximadamente 3.5. La capa orgánica se lava con solución salina (300 ml) y se concentra para dar el

producto crudo **8** como un aceite rojo (180 g). Este aceite se redisuelve en THF (300 ml), se refina- se filtra, y se lava con THF (100 ml). El filtrado se diluye con isopropanol (400 ml) y la mezcla se destila atmosféricamente a aproximadamente 300 ml. Se agrega más isopropanol (400 ml) y se continúa la destilación hasta que
5 el volumen alcanza aproximadamente 500 ml. La mezcla luego se enfría durante 1 hora a 45° C y se mantiene durante 2 horas antes ésta se enfría a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de una hora adicional, la suspensión se filtra, se lava con isopropanol (150 ml), y se seca a 50° C bajo vacío para dar el producto **8** como un sólido rosado claro (46.2 g, 37% de rendimiento de Boc-Tyr-
10 OMe, **4**). Pureza: 93.4% por HPLC. Pureza quiral: >99% ee. Se desarrolla análisis quiral en el derivado de metil éster correspondiente, que se prepara utilizando trimetilsilildiazometano. Una muestra pura analítica se obtiene mediante cromatografía de columna (gradiente 1:20 a 1:10 metanol/diclorometano). LC-MS (ESI) $MH^+ = 393.1$, $MH^+ + \text{acetonitrilo} = 434.1$, $M_2H^+ = 785.3$. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ
15 12.60 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (br s, 2H), 3.09 (dd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 13.5$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 13.8$ Hz, 1H), 1.32 (s, 9H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 173.4, 165.8, 163.5, 161.0, 155.4, 141.4, 134.0, 129.4, 126.8, 104.4, 78.0, 54.8, 36.2, 28.1. Anal. Calculado para $C_{18}H_{21}ClN_4O_4$: C, 55.03; H, 5.39; N, 14.26. Encontrado; C, 54.76; H, 5.65; N,
20 14.09.

El análisis HPLC del licor madre anterior contra una solución estándar del compuesto **8** muestra 38 g de producto **8** adicionales (30% de rendimiento de Boc-Tyr-OMe, **4**). El producto **8** también se recupera parcialmente mediante
25 concentración adicional del licor madre para dar un rendimiento total de 60% de Boc-Tyr-OMe, **4**.

6.12. Preparación de Ácido (S)-3-(4-(2-Amino-6-cloropirimidin-4-il)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico

Un matraz de fondo redondo de 22 L equipado con un agitador mecánico,
5 una termocupla adherida a un controlador de temperatura, y un condensador con
un conducto de nitrógeno se carga con el compuesto **7** (850 g, 1 wt, 2.17 mol), 2-
amino-4,6-dicloropirimidina (712.3 g, 2 equiv, Usun), y etanol (13.6 L, 16 vol). La
suspensión se barbotea con nitrógeno durante 10 min; luego se agrega
(Ph₃)₂PdCl₂ (18.3 g, 0.021 wt, Strem) y nitrógeno se continúa el burbujeo durante
10 10 minutos. Una solución de bicarbonato de potasio (783 g, 3.6 equiv) en agua
(3.2 L, 3.7 vol) luego se carga al reactor después de lo cual se observa evolución
de gas. La mezcla se calienta a 75° C durante un total de 11.5 horas y luego se
enfria a 45° C durante la noche. El análisis HPLC después de 9.5 h a 75° C indica
que existe aproximadamente 3.0% de **7** que permanece (mediante conversión). La
15 reacción se enfría a 45° C y se agita durante la noche después de lo cual el
análisis HPLC indica que existe <1.0% de **7** que permanece.

La tanda luego se destila bajo presión reducida a 45° C durante un periodo
de 15 horas para proporcionar 4-5 L de una suspensión amarilla. La tanda luego
20 se deja enfriar durante la noche. Se agrega agua (3 vol) y después de calentar a
45° C, se continúa la destilación durante 1 horas hasta que no se recolecta más
destilado. El vacío se libera y se agrega agua (3 vol) a la tanda. Después de
establecer, la tanda se filtra a través de una suspensión de polvo de celulosa (20
micras, 0.2 wt.) en agua (1 vol). Se agrega agua (2 vol) a los sólidos/suspensión
25 restante en el reactor y estos se filtran a través de un embudo de vidrio
sinterizado. Este filtrado luego se filtra adicionalmente a través de la almohadilla
de celulosa proporcionando 11.2 L de la solución del producto (13.2 vol).

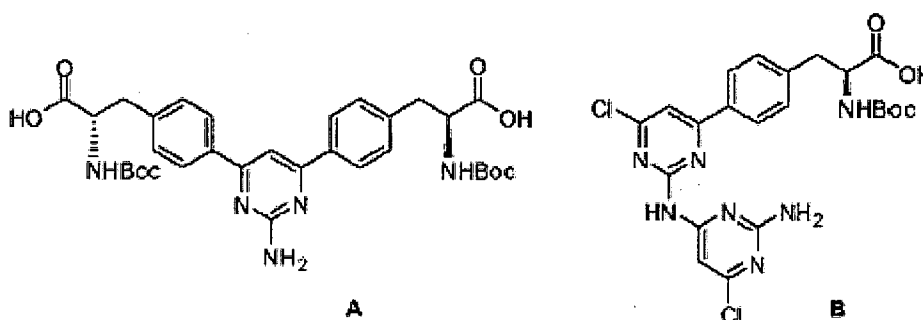
La solución luego se transfiere a un embudo separador que contiene EtOAc (3.3 vol). Después de agitación y separación, la fase acuosa se transfiere a un reactor de 22 L y luego una solución de PBU_3 (212 ml, 0.25 vol, 97%) en EtOAc (3.5 vol) se carga al reactor. La solución se calienta a 50°C durante 2.5 horas. Se agrega EtOAc adicional (3.3 vol) al reactor y los contenidos se cargan en un embudo separador y se separan las dos fases. La fase acuosa (41°C) se carga de nuevo en el embudo separador y se lava con EtOAc adicional (3.3 vol). Las dos fases se separan y luego la fase acuosa se carga en un reactor de 22 L y se calienta a 45°C . Se agrega heptano (5 vol) al reactor, los contenidos del reactor se transfieren a un embudo separador y las dos fases se separan. La fase acuosa (11.2 L, 13.2 vol) se carga en el reactor de 22 L, se diluye a 14 vol con agua y luego una suspensión de Darco G-60 (0.2 wt) en agua (1 vol) se carga en el reactor. La mezcla se calienta a 60°C y se agita a 60°C durante 2 horas. El calentador se apaga y la tanda se agita durante el fin de semana. La tanda se filtra a través de una almohadilla de Celpure P300 (0.2 wt, Sigma) y se lava con agua (2 x 1.2 vol).

Un matraz de fondo redondo, de 22 L equipado con un agitador mecánico, una termocupla adherida a un controlador de temperatura, y sonda de pH adherida a un medidor de pH se carga con ácido cítrico (127.5 g, 0.15 wt) y agua (2 vol). La solución se calienta a 40°C y el pH de la solución se ajusta a 4.0 con una solución de hidróxido de sodio 2 M. Una solución de ácido cítrico (40% en peso, 2 L) se carga en un embudo de adición y se adhiere al reactor. La solución básica de 8 luego se transfiere por vía de una bomba peristáltica a través de un filtro en conducto a la solución de ácido cítrico y el pH se mantiene a pH 4.0 con 40% de la solución de ácido cítrico. Una vez se completa la adición, la tanda se calienta a

60° C y se agita durante 2 horas. La tanda luego se enfría durante la noche y los sólidos se filtran a 29° C. La torta se lava con agua (2 x 2.5 vol) y luego se seca a 45-50° C durante 24 horas para proporcionar 720 g de **8** (84% de rendimiento) con una pureza de 85.9% (AUC).

5

6.13. Purificación de Ácido (S)-3-(4-(2-Amino-6-cloropirimidin-4-il)fenil)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico



10 Cuando se prepara como se describió anteriormente, el compuesto titulado **8** típicamente contiene aproximadamente 6% de la impureza de diácido **A** y aproximadamente 4% del producto de aminación **B**. Mientras que el compuesto **8** se puede utilizar en esta forma cruda, este se puede purificar utilizando los métodos descritos adelante.

15

Método 1. Se agrega a un matraz RB de 250 ml de 3 cuellos **8** crudo (10.0 g, 25.4 mmol, 90% puro, con 6% de **A** y 4% de **B**), *i*-PrOH/tolueno (1:1, 80 ml/80 ml, 8x/8x) y *terc*-butilamina (13.4 ml, 5.0 equiv). La mezcla resultante se agita y se calienta a 78° C durante 1 hora y luego se enfría lentamente a 0° C, y se agita durante otra hora. Los sólidos se recolectan mediante filtración y la torta se lava con 20 ml de *i*-PrOH /tolueno (1:3). La torta se seca bajo vacío a peso constante para proporcionar la sal de *terc*-butilamina deseada de **8** como un sólido amarillo pálido (8.8 g, 74% de rendimiento, 94% puro, 3% de **A**, 3% de **B**).

Se agrega a un matraz RB de 250 ml de 3 cuellos la sal de *terc*-butilamina de **8** (20.0 g, 42.9 mmol) y se sigue por H₂O/THF/tolueno (400 ml/200 ml/160 ml, 20x/10x/8x). La mezcla resultante se calienta a 60° C y se agrega lentamente HCl 6 M hasta que el pH de la mezcla alcanza 4.0. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con H₂O (100 ml, 5x) y se concentra mediante evaporación rotatoria alrededor de 160 ml del volumen total. Los sólidos se recolectan mediante filtración y la torta se lava con 20 ml de tolueno. La torta se seca bajo vacío a peso constante para proporcionar **8** como un sólido amarillo pálido (15.0 g, 89% de rendimiento, 94% puro, 3% de **A**, 3% de **B**).

Método 2. Se agrega q un matraz RB de 250 ml de 3 cuellos **8** crudo (20.0 g, 42.9 mmol, 90% puro, con 6% de **A** y 4% de **B**) y se sigue por THF/tolueno (200 ml/160 ml, 10x/8x). La mezcla resultante se calienta a 60° C durante 1 hora y se enfría a temperatura ambiente. Se remueve el THF mediante evaporación rotatoria alrededor de 160 ml del volumen total. Los sólidos se recolectan mediante filtración y la torta se lava con 20 ml de tolueno. La torta se seca bajo vacío a peso constante para proporcionar **8** como un sólido amarillo pálido (11.8 g, 70% de rendimiento, 92.8% puro, 6.0% de **A**, 1.3% de **B**).

Se agrega a un matraz RB de 250 ml de 3 cuellos el **8** anterior (10.0 g, 25.4 mmol) y *terc*-butilamina (13.4 ml, 5 equiv) se sigue por *i*-PrOH/tolueno (1:1, 80 ml/80 ml, 8x/8x). La mezcla resultante se calienta para aclarar (78 °C) durante 1 hora, se enfría lentamente a 0° C, y se agita a 0° C durante 1 hora. Los sólidos se recolectan mediante filtración y la torta se lava con 20 ml de *i*-PrOH/tolueno (1:3). La torta se seca bajo vacío a peso constante para proporcionar la sal de *terc*-

butilamina de **8** como un sólido amarillo pálido (9.7 g, 82% de rendimiento, 96% puro, 3.3% de **A**, 0.6% de **B**).

Se agrega a un matraz RB de 250 ml de 3 cuellos la sal de terc-butilamina de **8** (20.0 g, 42.9 mmol) y se sigue por H₂O/THF/tolueno (400 ml/200 ml/160 ml, 20x/10x/8x). La mezcla resultante se calienta a 60° C y se agrega lentamente HCl 6 M hasta que el pH de la mezcla alcanza 4.0. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y la capa acuosa se separa. La capa orgánica se lava con H₂O (100 ml, 5x) y se concentra mediante evaporación rotatoria alrededor de 160 ml del volumen total. Los sólidos se recolectan mediante filtración y la torta se lava con 20 ml de tolueno. La torta se seca bajo vacío a peso constante para proporcionar **8** como un sólido amarillo pálido (15 g, 88% de rendimiento, 96% puro, 3.3% de **A**, 0.5% de **B**).

Método 3. Se agrega a un matraz RB de 3 L de 3 cuellos la solución acuosa de la sal de potasio que contiene ~50 g de **8** (90 %, 6 % de **A**, 4 % de **B**, todo normalizado AUC) y se sigue por THF/tolueno (500 ml/400 ml, 10x/8x). La mezcla resultante se calienta a 60° C y se agrega lentamente HCl 6 M hasta que el pH de la mezcla alcanza 4.0. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y la capa acuosa se separa. La capa orgánica se lava con H₂O (250 ml, 5x) y se concentra mediante evaporación rotatoria alrededor de 400 ml del volumen total para proporcionar una suspensión de **8** en ~8x de tolueno.

Se agrega a un matraz RB de 3 L de 3 cuellos la suspensión (en 8x tolueno, 400 ml) y terc- butilamina (67 ml, 5.0 equiv) se sigue por *i*-PrOH (400 ml, 8x). La mezcla resultante se calienta a 78° C durante 1 hora, se enfría a 0° C, y se agita a 0° C durante 1 hora. Los sólidos se recolectan mediante filtración y la torta se lava

con 100 ml de *i*-PrOH/tolueno (1:3). La torta se seca bajo vacío a peso constante para proporcionar la sal de terc-butilamina de **8** como un sólido amarillo pálido (42.4 g, 72% de rendimiento, 95% puro, 3.2% de **A**, 1.9% de **B**).

5 Se agrega a un matraz RB de 250 ml de 3 cuellos la sal de terc-butilamina de **8** (42.4 g, 91.0 mmol) y se sigue por H₂O/THF/tolueno (1000 ml/500 ml/400 ml, 20x/10x/8x). La mezcla resultante se calienta a 60° C y se agrega lentamente HCl 6 M hasta que el pH alcanza 4.0. La mezcla se enfría a temperatura ambiente. La capa orgánica se separa y se lava con H₂O (250 ml, 5x). La solución orgánica se
10 concentra mediante evaporación rotatoria a ~400 ml del volumen total. Los sólidos se recolectan mediante filtración y la torta se lava con 100 ml de tolueno. La torta se seca bajo vacío a peso constante para proporcionar **8** como un sólido amarillo pálido (35.4g, 89.5% de rendimiento, 96% puro, 2.9% de **A**, 1.6% de **B**).

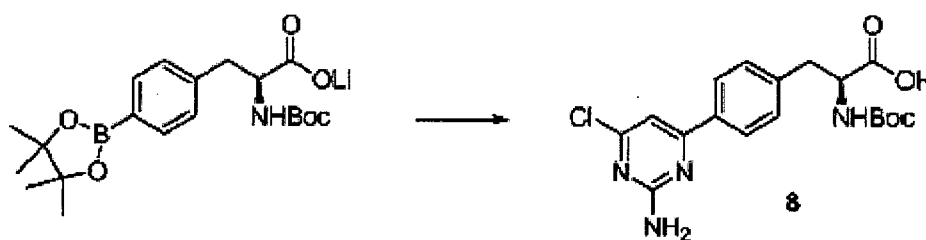
15 Método 4. Se agrega a un tubo de prueba **8** (198.6 mg, 0.5 mmol) y cinquionidina (167.1 mg) se sigue por acetonitrilo (7.5 ml). La mezcla resultante se calienta para aclarar y se enfría a temperatura ambiente, y se agita durante otras 2
horas. Los sólidos se recolectan mediante filtración y la torta se lava con 1 ml de MTBE. La torta se seca bajo vacío a peso constante para proporcionar el producto
20 final (208 mg, 68% de rendimiento, 92% puro, 4.4% de **A**, 1.4% de **B**).

6.14. Preparación de Ácido (S)-3-(4-(2-Amino-6-cloropirimidin-4-il)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (8)
utilizando carbonato de potasio como Base

25 Se carga en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml equipado con un agitador mecánico, un termocontrolador 2-amino-4,6-dicloropirimidina (12.57 g, 1.5 equiv), compuesto borato **7** (20.00 g, 51.1 mmol), carbonato de

potasio (21.19g, 3.0 equiv) y etanol/agua (200 ml, 5:1 por volumen). La mezcla se agita y se agrega el catalizador dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (359 mg, 1 mol%). La mezcla se calienta a 80° C y se agita durante 2 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua (100 ml). La mezcla luego se concentra bajo presión reducida para remover la mayor parte del etanol y se agrega NaOH 1 N (60 ml). La mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo (2x200 ml) y la capa acuosa se acidifica a pH ~3 utilizando HCl 1 N. La mezcla se extrae con acetato de etilo dos veces (200 ml y 100 ml, respectivamente) y las capas orgánicas combinadas se concentran y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (gradiente 1:20 a 1:10 metanol/diclorometano) para proporcionar el compuesto **8** como un sólido amarillo pálido (15.92 g, 79%).

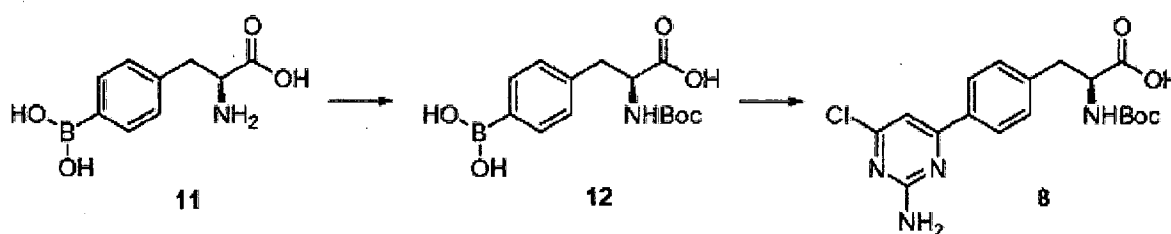
6.15. Preparación de Ácido (S)-3-(4-(2-Amino-6-cloropirimidin-4-il)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico Utilizando la Sal de Litio del Ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoico



Durante la preparación del compuesto **7**, el aislamiento del ácido libre se puede omitir opcionalmente. Así, una solución acuosa de la sal de litio del compuesto **7** en 100 ml de agua, se prepara a partir de 5.0 g de Boc-Tyr-OMe (4, 17 mmol), se mezcla 2-amino-4,6- dicloropirimidina (3.3 g, 1.2 eq), bicarbonato de potasio (5.0 g, 3 eq), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (60 mg, 0.5 mol%), y

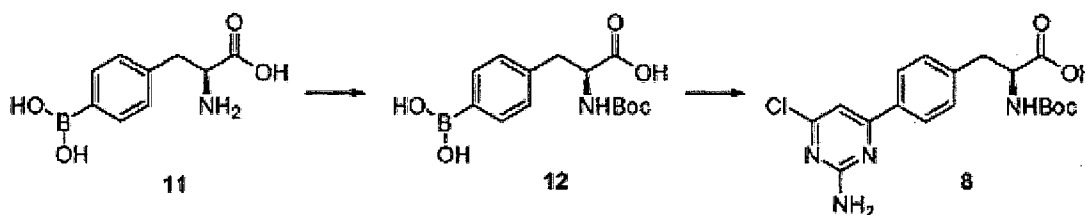
100 ml etanol. La mezcla resultante se calienta a 70° C durante 5 horas. Se agrega 2-amino-4,6- dicloropirimidina adicional (1.1 g, 0.4 eq) y se continúa el calentamiento a 70° C durante unas 2 horas adicionales. El análisis HPLC muestra aproximadamente 94% de conversión. Luego de enfriamiento y filtración, el filtrado se analiza por HPLC contra una solución estándar del compuesto **8**. El ensayo indica que 3.9 g del compuesto **8** se continúa en la solución (59% de rendimiento del compuesto **4**).

6.16. Procedimiento Alternativo para la Preparación de Ácido (S)-3-(4-(2-Amino-6-cloropirimidin-4-il)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico Utilizando Carbonato de Potasio como Base



El compuesto e ácido borónico **11** (Ryscor Science, Inc., North Carolina, 1.0 g, 4.8 mmol) y carbonato de potasio (1.32 g, 2 eq) se mezclan en etanol acuoso (15 ml de etanol y 8 ml de agua). Se agrega di-terc-butildicarbonato (1.25 g, 1.2 eq) en una porción. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, el análisis HPLC muestra consumo completo del compuesto de partida **11**. Se agregan la 2-amino-4,6- dicloropirimidina (1.18 g, 1.5 eq) y el catalizador dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (34 mg, 1 mol%) y la mezcla resultante se calienta a 65-70° C durante 3 horas. El análisis HPLC muestra consumo completo del compuesto **12**. Después de concentración y filtración, el análisis HPLC de la solución acuosa resultante contra una solución estándar del compuesto **8** muestra 1.26 g del compuesto **8** (67% de rendimiento).

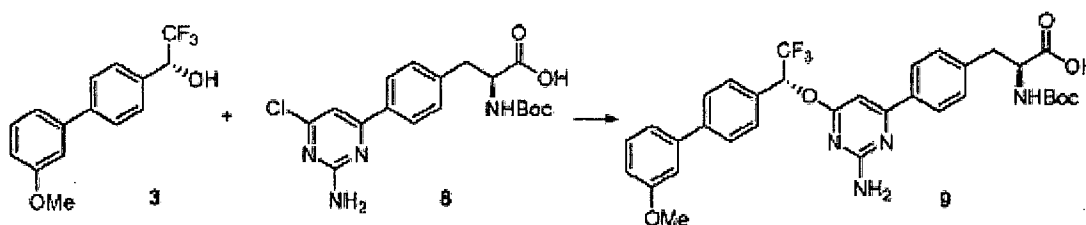
6.17. Procedimiento alternativo para preparación de Ácido (5)-3-(4-(2-Amino-6-cloropirimidin-4-il)fenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico Utilizando Carbonato de Potasio/Bicarbonato de Potasio como Base



El compuesto de ácido borónico **11** (10 g, 48 mmol) y bicarbonato de potasio (14.4 g, 3 eq) se mezclan en etanol acuoso (250 ml etanol y 50 ml de agua). Se agrega di-terc- butildicarbonato (12.5 g, 1.2 eq) en una porción. El análisis HPLC indica que la reacción no se completa después de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se agregan carbonato de potasio (6.6 g, 1.0 eq) y di-terc-butildicarbonato adicional (3.1 g, 0.3 eq). Después de 2.5 horas de agitación a temperatura ambiente, el análisis HPLC muestra consumo completo del compuesto de partida **11**. Se agregan la 2-amino-4,6-dicloropirimidina (11.8 g, 1.5 eq) y el catalizador dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (0.34 g, 1 mol%) y la mezcla resultante se calienta a 75-80° C durante 2 horas. El análisis HPLC muestra consumo completo del compuesto **12**. La mezcla se concentra bajo presión reducida y se filtra. El filtrado se lava con acetato de etilo (200 ml) y se diluye con 3: 1 de THF/MTBE (120 ml). Esta mezcla se acidifica a pH de aproximadamente 2.4 mediante ácido clorhídrico 6 N. La capa orgánica se lava con solución salina y se concentra bajo presión reducida. El residuo se precipita en isopropanol, se filtra, y se seca a 50° C bajo vacío para dar el compuesto **8** como un sólido blancuzco (9.0 g, 48% de rendimiento). Pureza: 92.9% por HPLC

análisis. La concentración del licor madre proporciona 2.2 g de polvo blancuzco (12% de rendimiento). Pureza: 93.6% por análisis HPLC.

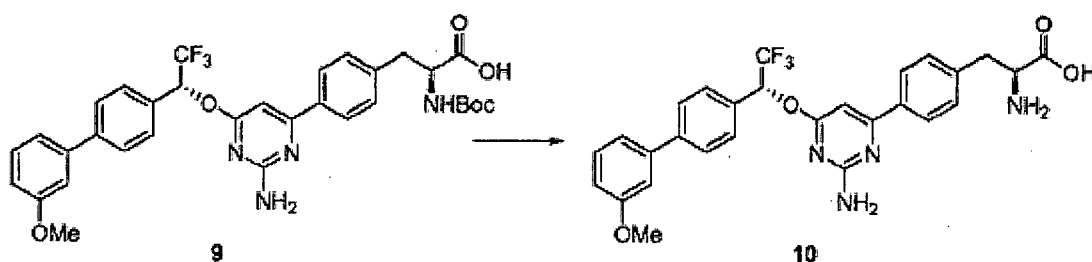
6.18. Preparación de Ácido (S)-3-(4-(2-Amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)phenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico



Se carga en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml equipado con un agitador mecánico, a termocontrolador monoclóruo **8** (20.39 g, 51.9 mmol), alcohol **3** (17.58 g, 1.2 equiv), carbonato de cesio (84.55, 5.0 equiv) y dioxano (205 ml). La mezcla se calienta a 100° C y se agita durante 17 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua (80 ml). Se dividen dos fases y la capa orgánica se recolecta y se diluye con acetato de etilo (200 ml), se lava con una mezcla de solución salina (50 ml) y HCl 1 N (50 ml). La capa orgánica se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (gradiente: 1:30 a 1:20 metanol/diclorometano y 0.5% de ácido acético) para proporcionar el compuesto **9** como un sólido amarillo. Este sólido se recrystaliza a partir de EtOH y heptano para dar 21.78 g de sólido amarillo pálido. La cristalización adicional del licor madre da 2.00 g de sólido amarillo pálido (total 23.78 g, 72% de rendimiento). El análisis quiral del derivado de metil éster correspondiente, preparado utilizando trimetilsilildiazometano, no muestra cantidad detectable de los diastereómeros. LC-MS (ESI): $MH^+ = 639.2$. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12.60 (br s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.84 (m,

2H), 6.75 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.10 (dd, $J = 13.6, 4.4$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 13.6, 10.4$ Hz, 1H), 1.32 (s, 9H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ 173.4, 168.4, 166.1, 162.9, 159.7, 155.4, 141.5, 140.8, 134.8, 130.7, 130.0, 129.3, 128.4, 127.2, 126.6, 124.1 (q, $J = 281$ Hz), 119.1, 113.4, 112.3, 91.3, 78.0, 71.3 (q, $J = 30$ Hz), 55.1, 54.9, 36.2, 28.1. ^{19}F RMN (DMSO- d_6): δ -74.6 (d, $J = 7.2$ Hz). Anal. Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$: C, 62.06; H, 5.21; N, 8.77. Encontrado; C, 62.25; H, 5.10; N, 8.69.

6.19. Preparación de Ácido (S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-(R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidini-4-il)phenil)propanoico

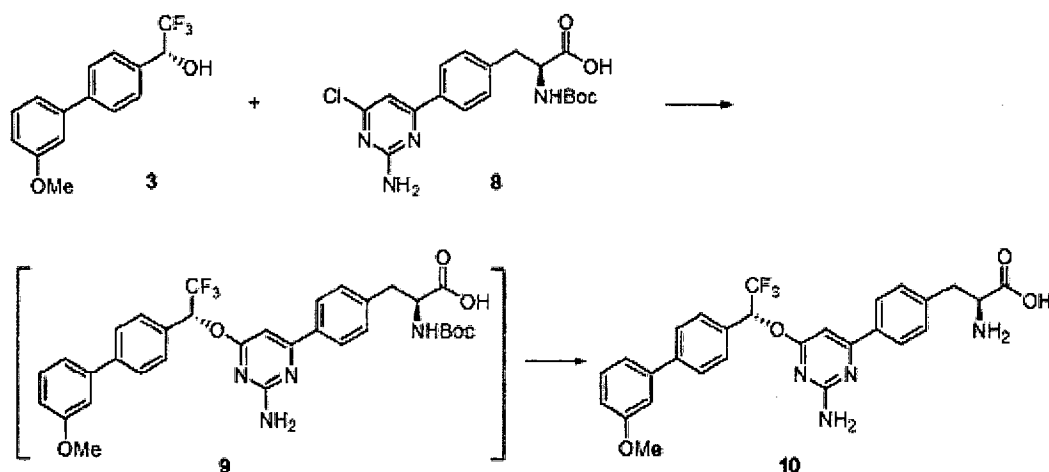


Se agrega a un matraz de fondo redondo de 500 ml el compuesto **9** (20.00 g, 31.32 mmol) y THF (100 ml). El sólido se disuelve luego de agitación y se agrega lentamente ácido clorhídrico 6 N (100 ml). La mezcla luego se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se diluye con agua (100 ml) y se remueve la mayoría del THF bajo presión reducida. La solución acuosa resultante luego se transfiere a un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 ml equipado con un agitador mecánico, un medidor de pH, un termocontrolador y un embudo de adición. Se agrega lentamente a 60° C, una solución de 50% de hidróxido de sodio acuosa hasta pH = 4, luego se agrega una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N hasta que el pH alcanza 6.5. La mezcla se agita a 60° C durante 30 minutos adicionales y el sólido se recolecta mediante filtración y

se seca en horno bajo vacío para dar el compuesto **10** (16.30 g, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (ESI): $MH^+ = 539.1$. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (br m, 1H), 3.00 (br m, 1H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6) 169.9, 168.4, 166.1, 162.9, 159.7, 141.5, 140.8, 140.8, 140.0, 134.9, 130.7, 130.0, 129.7, 128.4, 127.2, 126.8, 124.1 (q, $J = 281$ Hz), 119.1, 113.4, 112.3, 91.2, 71.4 (q, $J = 30$ Hz), 55.1, 55.0, 36.5. ^{19}F RMN (DMSO- d_6): δ -74.6 (d, $J = 6.8$ Hz).

10

6.20. Preparación de un pote de Ácido (S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-(R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico



15

Se carga en un matraz de fondo redondo de 250 ml de 3 cuellos equipado con un agitador mecánico, un termocontrolador, el compuesto **3** (8.62 g, 1.2 equiv), **8** (10.00 g, 25.46 mmol), bisulfato de tetrabutilamonio (0.86 g, 10 mol%), y carbonato de cesio (29.04 g, 3.5 equiv). Se agrega dioxano (50 ml) y la mezcla resultante se calienta a 100° C durante 18 horas. El análisis HPLC muestra 99% conversión del material de partida **8**. La mezcla se enfría por debajo de 60° C y se agrega agua (60 ml). La capa orgánica superior se diluye con THF (80 ml), se lava

20

con solución salina (50 ml), se transfiere a un matraz de fondo redondo de 500 ml, y agrega 80 ml de ácido clorhídrico 6 N se. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis LC-MS de la mezcla de reacción muestra consumo completo del compuesto intermedio **9**. La mezcla de reacción se

5 transfiere a un embudo de separación de 500 ml. el matraz de fondo redondo se lava con agua (2 x 40 ml) y los lavados también se transfieren al embudo. La mezcla se lava con acetato de etilo (2 x 100 ml) y la capa acuosa se recolecta y se concentra a 40° C (temperatura de baño) bajo 80 mbar de vacío para remover cualesquier disolventes orgánicos restantes. La solución acuosa resultante luego

10 se transfiere a un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 ml equipado con un agitador mecánico, un medidor de pH, un termocontrolador y un embudo de adición. Se agrega lentamente a 60° C, una solución de 50% de solución de hidróxido de sodio acuosa hasta pH = 4, luego se agrega una solución de hidróxido de sodio acuoso 1N hasta que el pH alcanza 6.5. La mezcla se agita a

15 60° C durante 30 minutos adicionales y los sólidos amarillos se recolectan mediante filtración. El análisis HPLC de este sólido muestra una pureza de aproximadamente 95%. Los sólidos se secan bajo vacío a 50° C durante la noche para dar el compuesto de producto crudo **10** como un sólido amarillo (9.48 g, 69% rendimiento total).

20

Los anteriores sólidos (9.48 g) se transfieren a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se agrega agua (95 ml). La mezcla se calienta a 80° C (temperatura de baño) y se agrega THF (40 ml) para disolver los sólidos. La mayoría del THF luego se remueve bajo vacío a 80° C. Se agrega al precipitado acetonitrilo (80 ml)

25 y se agita a 80° C durante 2 horas, se enfría por debajo de la temperatura ambiente y luego se agita a 0° C durante 30 minutos. El sólido se recolecta mediante filtración, se lava con agua (2 x 50 ml) para dar el compuesto **10** como

un sólido amarillo pálido (8.53 g, 90% de recuperación, 62% de rendimiento total).

El análisis HPLC muestra una pureza mayor de 99%.

6.21. Preparación de un Pote de Ácido (S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico

Un matraz de fondo redondo de 22 L equipado con un agitador mecánico, una termocupla adherida a un controlador de temperatura, y un condensador con un conducto de nitrógeno se carga con 1,4-dioxano (4 vol) se sigue por la adición de Cs_2CO_3 (2.03 kg, 3.5 equiv), el compuesto **3** (603 g, 1.2 equiv) y bisulfato de tetrabutylamonio (102.8 g, 0.147 wt). La suspensión se calienta lentamente a 70° C y luego se agrega una suspensión del compuesto **8** (700.0 g, 1.782 mol, 1 wt) en 1,4-dioxano (1.5 vol) en tres porciones durante 10 minutos. El beaker que contiene el **8** se enjuaga con 1,4-dioxano (0.5 vol) y se agrega al reactor. La reacción llega a ser brevemente espesa después de agitación durante 15-30 minutos pero se puede agitar la tanda completa. El controlador se calienta a 78° C durante la noche seguido por calentamiento a 98° C durante 8 h luego a 85° C durante la noche. El análisis HPLC indica que existe 2.1% de **8** restante. La reacción se apaga a 78° C con agua (6 vol) y luego se enfría adicionalmente. A 42° C, la tanda se transfiere a un embudo separador y las dos fases se separan. La fase orgánica luego se diluye con THF (8 vol) y se lava con solución salina (5 vol). Las fases se separan y la fase orgánica se lava con solución salina (5 vol). Las fases se separan y la fase orgánica (9.5 L) se transfiere a un reactor de 22 L. Se agrega una solución de HCl 6 N (11.4 vol) y la tanda se calienta a 40-45° C durante 2 horas. El análisis HPLC indica que la reacción se completa y se agregan Darco G-60 (0.33 wt.) y agua (2 vol). La tanda se agita a 40° C durante el fin de semana y

luego se calienta a 60° C. La mezcla de reacción se filtra a 60° C a través de una tela PTFE y el reactor se enjuaga con agua (6 vol). El enjuague se calienta a 60° C y se lava a través de la almohadilla Darco. El filtrado luego se pasa a través de un filtro en conducto de 0.3-µm y se lava con IPAc dos veces (10 vol, 8.8 vol). La fase acuosa luego se concentra bajo presión reducida a 45° C utilizando un evaporador rotatorio de 20 L, hasta que la mezcla se torna nublada (2-3 h). El volumen del destilado recolectado es de aproximadamente 3.3 L. La tanda luego se transfiere de nuevo a un reactor de 22 L y se mantiene a 40° C durante la noche.

10 La tanda se calienta a 60° C después de lo cual la tanda se torna de nublada a clara. Se carga en un reactor de 22 L separador agua (1.6 vol) y 85% de ácido fosfórico (0.24 vol) y el pH se ajusta a 6.5 utilizando 50% de una solución de NaOH (aproximadamente 0.3 vol). La solución del producto ácida luego se transfiere a través de bomba peristáltica al reactor que contiene la solución
15 amortiguada de pH 6.5 y el pH se mantiene dentro de 6 y 7 a través de la adición de 50% de NaOH (aproximadamente 3.5 vol). La temperatura del reactor se mantiene entre 55 y 65° C (2-h tiempo de adición). Una vez la adición se completa, la suspensión se calienta a 60-65° C durante 90 minutos, se filtra, y se lava con agua (2 x 6.7 vol). La torta húmeda se seca e un horno de vacío a 55° C durante
20 39 h para proporcionar 635 g de **10** crudo como un sólido amarillo (66% de rendimiento). La pureza del producto es 93.2% (AUC).

6.22. Purificación de Ácido (S)-2-Amino-3-(4-2,2,2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico

Un matraz de fondo redondo, de 22 L equipado con un agitador mecánico, una termocupla adherida a un controlador de temperatura, y un condensador con un conducto de nitrógeno se carga con **10** crudo (630 g) seguido por la adición de THF (5 vol). La suspensión se calienta a 65° C. Después de 30 minutos, se agrega una solución de HCl 5-6 N en IPA (0.47 L, 0.746 vol) y los sólidos se disuelven lentamente. La solución naranja se calienta a 65° C durante 30 minutos se agrega lentamente IPA (10 vol) manteniendo la temperatura entre 60-70° C. Una vez la adición se completa, la mezcla se agita durante 20 minutos y luego se agrega lentamente IPAc (10 vol) manteniendo la temperatura entre 60-70° C. Una vez la adición se completa, la suspensión espesa se agita a 65° C durante 1 hora y luego se enfría a 27° C durante 4.5 horas. Los sólidos se filtran y se lavan con IPA (2 x 3 vol). El producto se seca en un horno de vacío a 55° C durante 15 horas para proporcionar 630 g de sal diHCl **10** (88% de rendimiento) con una pureza de 95.0% (AUC).

Un matraz de fondo redondo, de 12 L equipado con un agitador mecánico, una termocupla adherida a un controlador de temperatura, y una sonda de pH adherida a un medidor de pH se carga con sal de diHCl **10** (620 g, 1 wt) se sigue por una solución acuosa de NaOH 1 M (10 vol). La mezcla se calienta a 40° C, se agita hasta que todos los sólidos se disuelven (2 horas), y luego se transfiere a una bombona de 10 L. El matraz de fondo redondo, de 12 L, se lava con agua y luego 85% de ácido fosfórico (124 ml, 0.2 vol) y agua (1.3 vol) se cargan en el reactor. El pH se ajusta a 6.5 utilizando 50% de NaOH (0.24 vol) y luego se calienta a 65° C. La solución del producto en la bombona se transfiere a través de la bomba peristáltica a la solución de pH amortiguado y el pH se mantiene entre 6 y 7 a través de la adición de una solución acuosa de HCl 6 M (0.67 L). Una vez la adición se completa, la suspensión se calienta a 65° C durante 3 horas y los

sólidos se filtran. La torta se lava con agua (3 x 5 vol) y luego se seca en un horno de vacío a 55° C durante 41 horas para proporcionar 473 g de **10** como un sólido amarillo claro (87% de rendimiento) con una pureza de 97.7% (AUC).

5 **6.23. Preparación de Anhidrato tosilato de (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato cristalino**

10 Se agrega base libre de (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato (11.8 g de ensayo, 22.0 mmol) a una solución de TsOH·H₂O (4.6° g, 24.0 mmol) en THF (35 ml) y agua (2.8 ml) a 40° C. Se agrega acetonitrilo (35 ml), y la mezcla se madura hasta que se obtiene una suspensión. Se agrega lentamente más acetonitrilo (105 ml) durante 1 hora. La mezcla se madura a 40° C durante 2 horas, y luego se enfría
15 lentamente a 20° C durante 3 horas. Después de madurar a 20° C durante 5 horas, la mezcla se filtra y se lava con ACN/THF/H₂O (50/10/1 ml). La torta de filtro se seca en un horno de vacío a 40° C con barrido lento de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título.

20 **6.24. Preparación de monohidrato tosilato de (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato cristalino**

25 Un RBF de 3 cuellos, de 500 ml se carga con ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico (ión dipolar, 10 g, 18.6 mmol), monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (3.94 g, 20.4 mmol), CH₃CN (50 ml, 5X) y agua (10 ml, 1X) a

temperatura ambiente. La suspensión se calienta a 75° C a reflujo gentil. Luego se agrega AcOH (20 ml, 2X) para dar una solución amarilla clara (los primeros 10 ml de AcOH ya hacen la suspensión clara). A esta solución clara se agrega CH₃CN (60 ml, 6X), sembrando en este punto da una solución nublada, luego se agrega CH₃CN adicional (40 ml, 4X). La suspensión resultante se agita a 80° C durante 40 minutos, luego se deja enfriar a temperatura ambiente con agitación y se agita adicionalmente durante la noche y se filtra y se lava con CH₃CN/agua (15/1, 40 ml, 4X). la torta amarillo pálido húmeda se seca a 40° C bajo vacío durante la noche para dar un sólido blancuzco (9.3 g, 68.6% de recuperación, 98.8% puro mediante método de liberación de 40 minutos, KF = 0.93%). Luego de permanecer en un banco de laboratorio durante cuatro días con una cubierta de papel, el KF se eleva a 3.262%, y el peso se eleva a 9.61 g (71 %).

6.25. Preparación de Dihidrato tosilato de (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato cristalino

Se agrega (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato (120.0 g, 88 w%, 105.6 g activo, 196 mmol) a una solución de TsOH·H₂O (39.8 g, 209 mmol) en una mezcla de THF (240 ml) y agua (48 ml). La mezcla se calienta a 50° C para dar una solución homogénea. Se agrega aproximadamente 120 ml de una mezcla de ACN/agua (1200/60 ml) y la mezcla se siembra con el compuesto titulado (0.63 g). Después de madurar durante 1 hora a 40° C, se obtiene una suspensión agradable. La mezcla de ACN/agua restante se agrega lentamente durante 3 horas a 40° C y la suspensión se madura a 40° C durante 2 horas luego se enfría lentamente a 20° C y se madura durante la noche. El sólido se recolecta mediante

filtración y la torta de filtro se lava con 5/1 ACN/THF con ~5 vol% de agua (500 ml). El secado con aire a temperatura ambiente durante la noche da 138.5 g del producto como un sólido blanco (99.5 A%, 93.4% de rendimiento corregido para pureza). La pérdida en el licor madre y el lavado es 6.5%. El KF del sólido es 4.4%.

6.26. Preparación de Maleato de (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato

10

Se agrega a una solución de (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato (13.3 mg) en 1 ml de metanol ácido maleico (3.2 mg). La mezcla se calienta a reflujo gentil y luego se enfría a temperatura ambiente para producir el compuesto del título.

15

Todas las referencias (por ejemplo, patentes y solicitudes de patente) citadas anteriormente se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

89

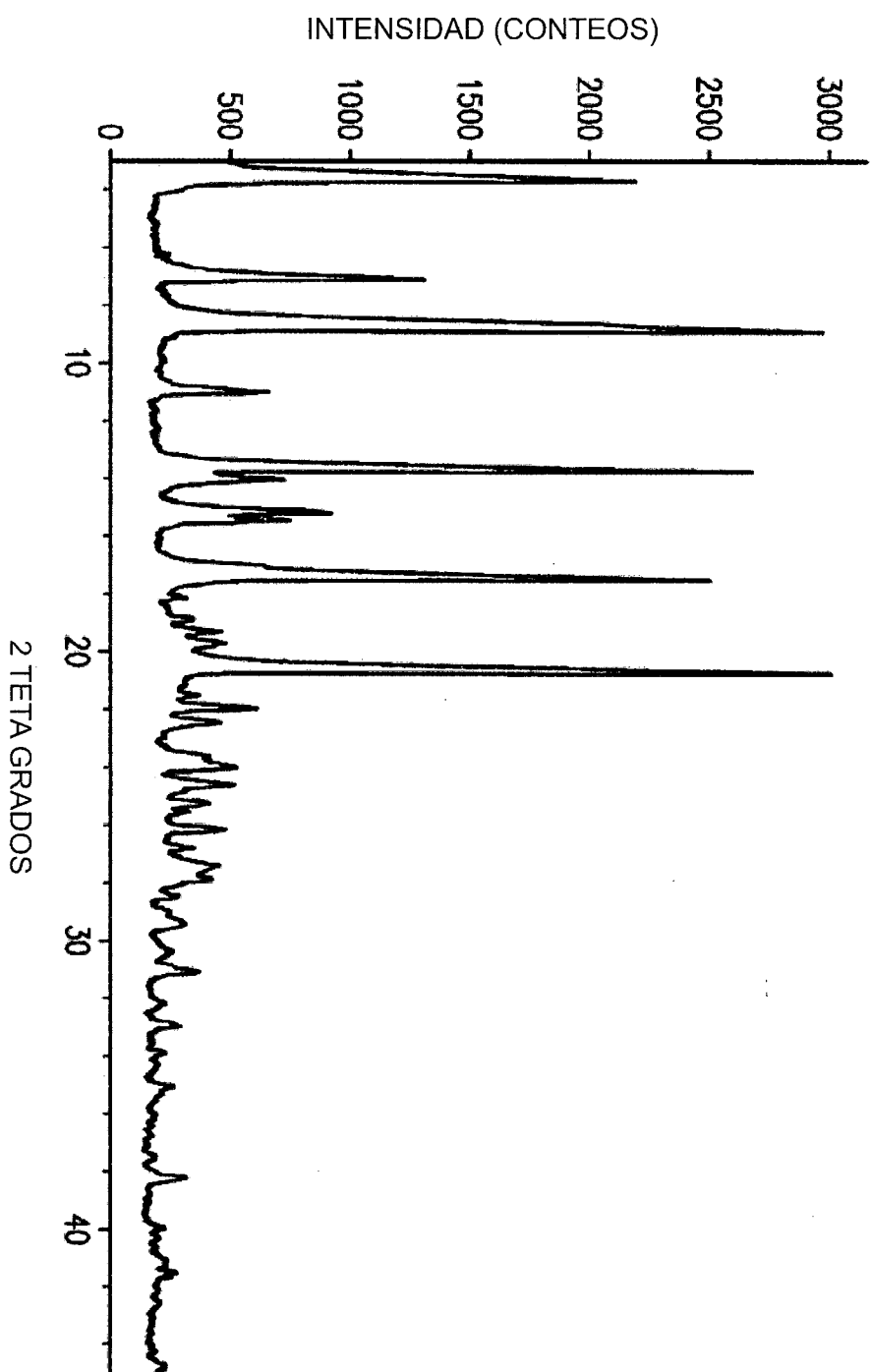


FIG. 1

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

- 5 1. Un compuesto cristalino, que es ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2- trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico o una sal del mismo.
- 10 2. Un compuesto cristalino, que es tosilato de (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2- trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato.
3. El compuesto cristalino de la reivindicación 2, que es anhidro.
- 15 4. El compuesto cristalino de la reivindicación 3, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 241° C.
- 20 5. El compuesto cristalino de la reivindicación 3, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x que comprende un pico en uno o más de aproximadamente 3.5, 7.0, 8.6, 10.9, 13.5, 14.0, 15.1, 17.3 y/o 20.5 2θ grados.
- 25 6. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x sustancialmente el mismo como el que se muestra en la Figura 1.
7. El compuesto cristalino de la reivindicación 2, que es un hidrato.

8. El compuesto cristalino de la reivindicación 7, que es un monohidrato.
9. El compuesto cristalino de la reivindicación 8, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 221° C.
10. El compuesto de la reivindicación 8, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x que comprende un pico en uno o más de aproximadamente 3.6, 8.2, 8.7, 13.1, 14.5, 17.5, 18.0, 19.9 y/o 21.4 2θ grados.
11. El compuesto de la reivindicación 8, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x sustancialmente el mismo como el que se muestra en la Figura 2.
12. El compuesto de la reivindicación 8, que tiene un espectro Raman sustancialmente el mismo como el que se muestra en la Figura 3.
13. El compuesto cristalino de la reivindicación 7, que es un dihidrato.
14. El compuesto cristalino de la reivindicación 13, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 238° C.
15. El compuesto cristalino de la reivindicación 13, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x que comprende un pico en uno o más de aproximadamente 8.6, 9.0, 17.2, 17.8, 18.6, 21.6, 25.2 y/o 26.9 2θ grados.

16. El compuesto de la reivindicación 13, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x sustancialmente el mismo como el que se muestra en la Figura 4.

17. Un compuesto cristalino, que es (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-
5 maleato de trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato.

18. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende el compuesto cristalino de la reivindicación 1.

10 19. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 18, en donde el compuesto cristalino es tosilato de (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato.

15 20. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 18, en donde el compuesto cristalino es maleato de (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato.

20 21. Un método para preparar una sal cristalina de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico, que comprende:

calentar una solución que comprende ácido(S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico y
25 un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico;

reducir la solubilidad de la sal en la solución bajo condiciones suficientes para proporcionar una sal cristalina de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico; y

5

aislar la sal cristalina.

22. El método de la reivindicación 21, en donde la solución comprende THF y agua.

10

23. El método de la reivindicación 21, en donde el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido p-toluenosulfónico o ácido maleico.

15

24. El método de la reivindicación 21, en donde la solubilidad de la sal se reduce al agregar antidisolvente y al enfriar la solución.

25. El método de la reivindicación 24, en donde el antidisolvente es acetonitrilo.

20

26. Un método para preparar tosilato de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico cristalino, que comprende:

25

calentar una solución que comprende agua, ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico, y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico;

agregar un antidisolvente a la solución para proporcionar una mezcla;

enfriar la mezcla; y

- 5 5 aislar el tosilato de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico cristalino a partir de la mezcla.
- 10 27. El método de la reivindicación 26, en donde el antidisolvente es acetonitrilo.
- 15 28. Un método para tratar, prevenir o manejar una enfermedad o trastorno mediado por serotonina periférica, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento, prevención o manejo una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico cristalino o una sal del mismo.
- 20 29. El método de la reivindicación 28, en donde la enfermedad o trastorno es síndrome carcinoide.
30. El método de la reivindicación 28, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno gastrointestinal.
- 25 31. El método de la reivindicación 30, en donde la enfermedad o trastorno es síndrome de colon irritable.

**FORMAS SÓLIDAS DE ÁCIDO (S)-2-AMINO-3-(4-(2-AMINO-6-((R)-2,2,2-
TRIFLUORO-1-(3'-METOXIBIFENIL-4-il)ETOXI)PIRIMIDIN-4-
il)FENIL)PROPANOICO y MÉTODOS PARA SU USO**

5

RESUMEN

Se describen formas sólidas de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico y sales del mismo.

10

95A

1/4

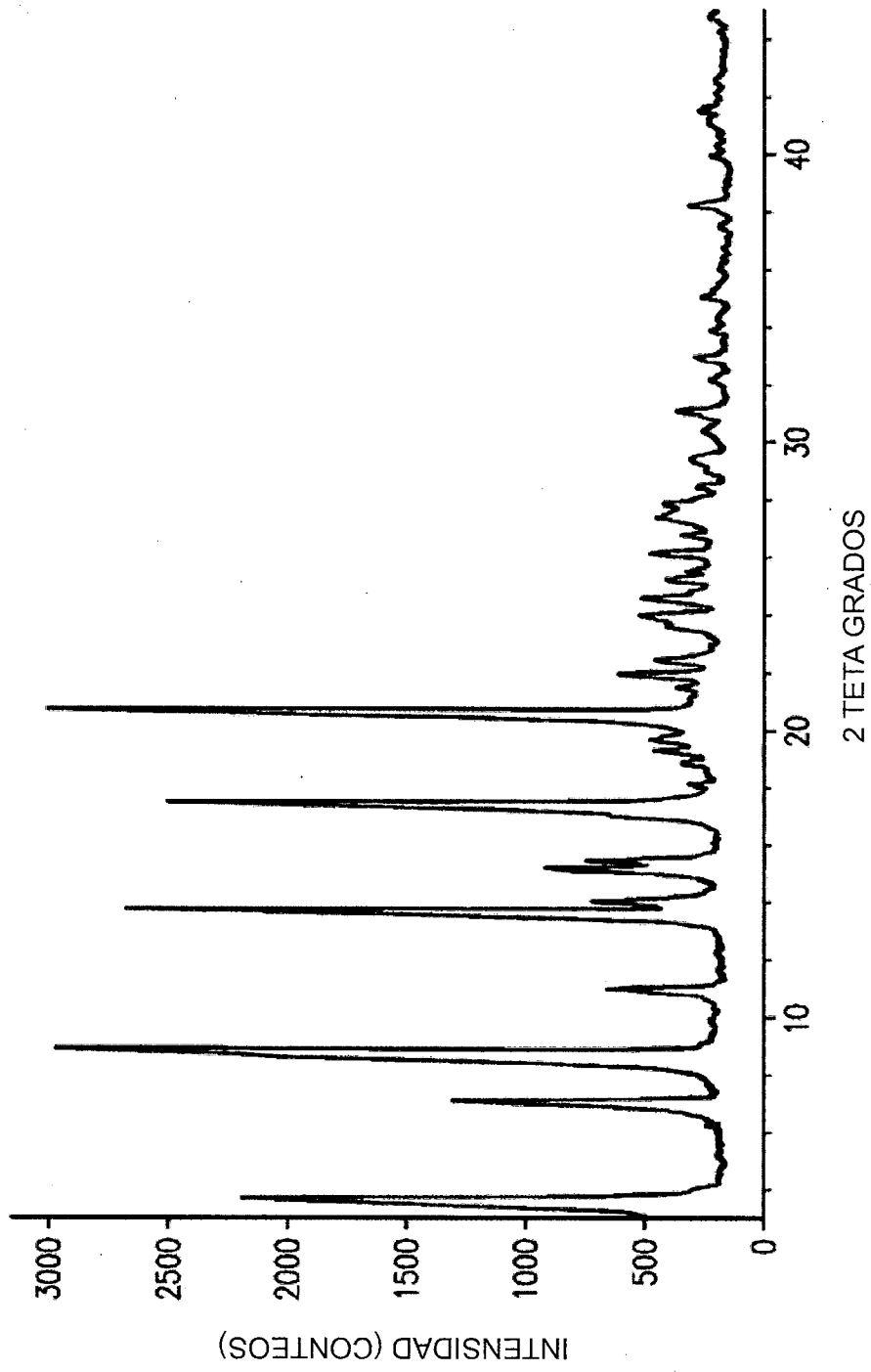
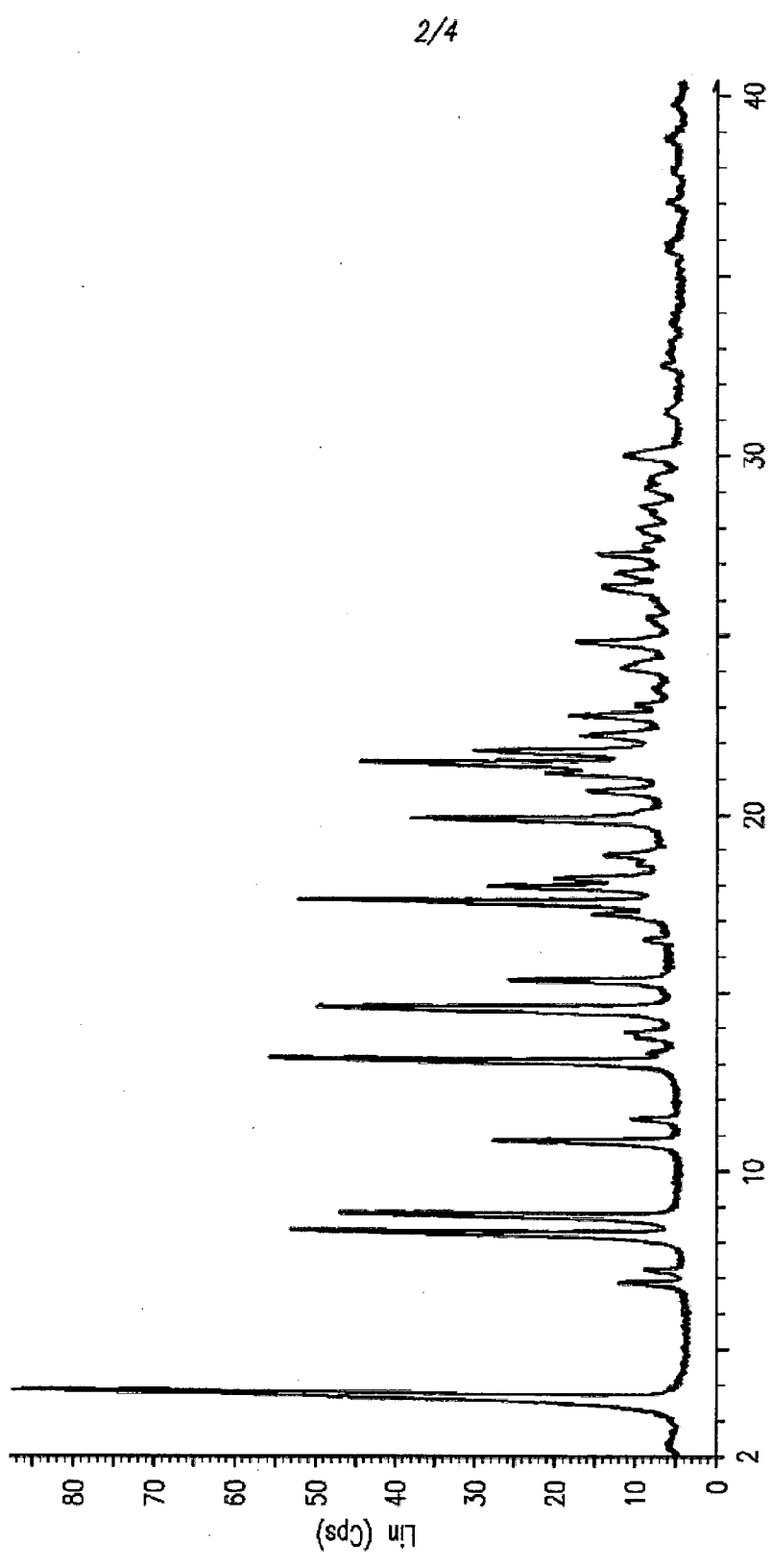


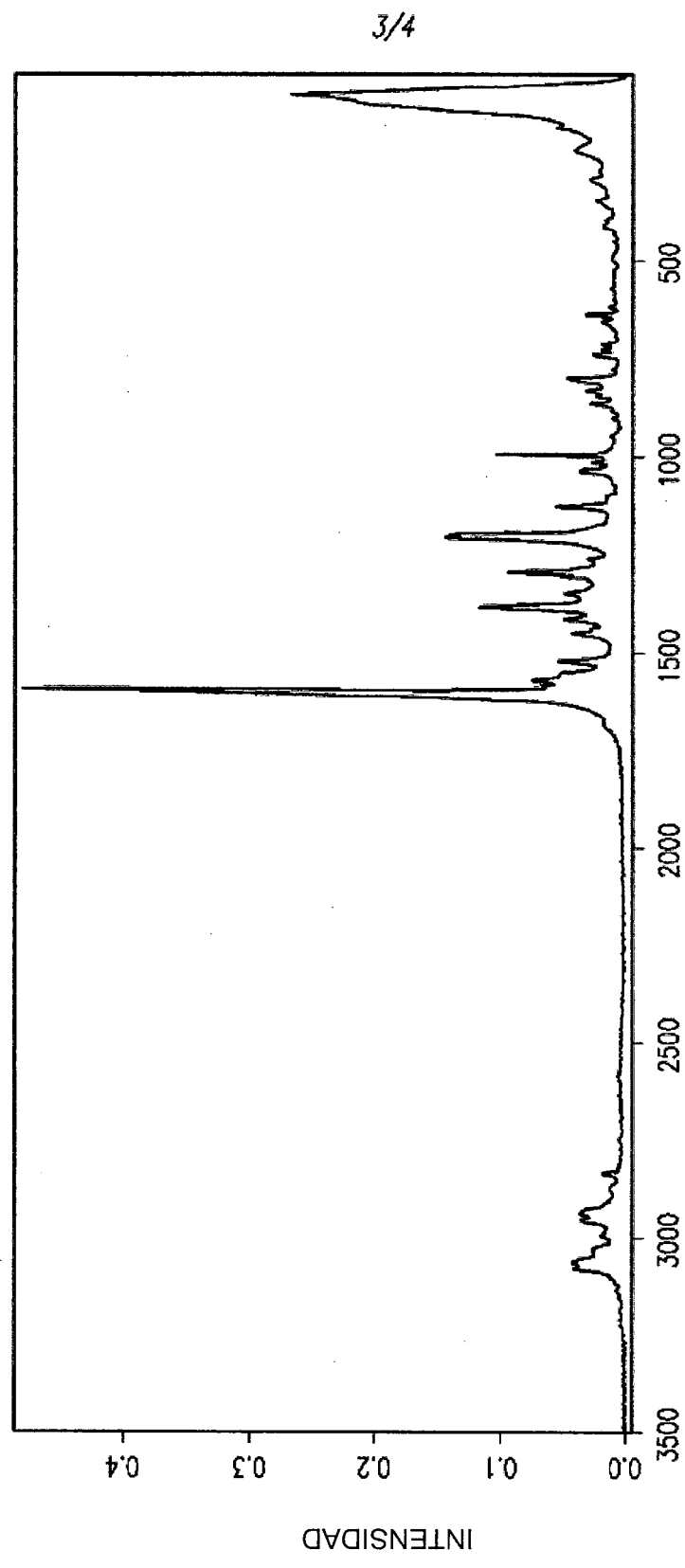
FIG. 1

96



2 TETA GRADOS

FIG. 2



2 TETA GRADOS
FIG. 3

98

4/4

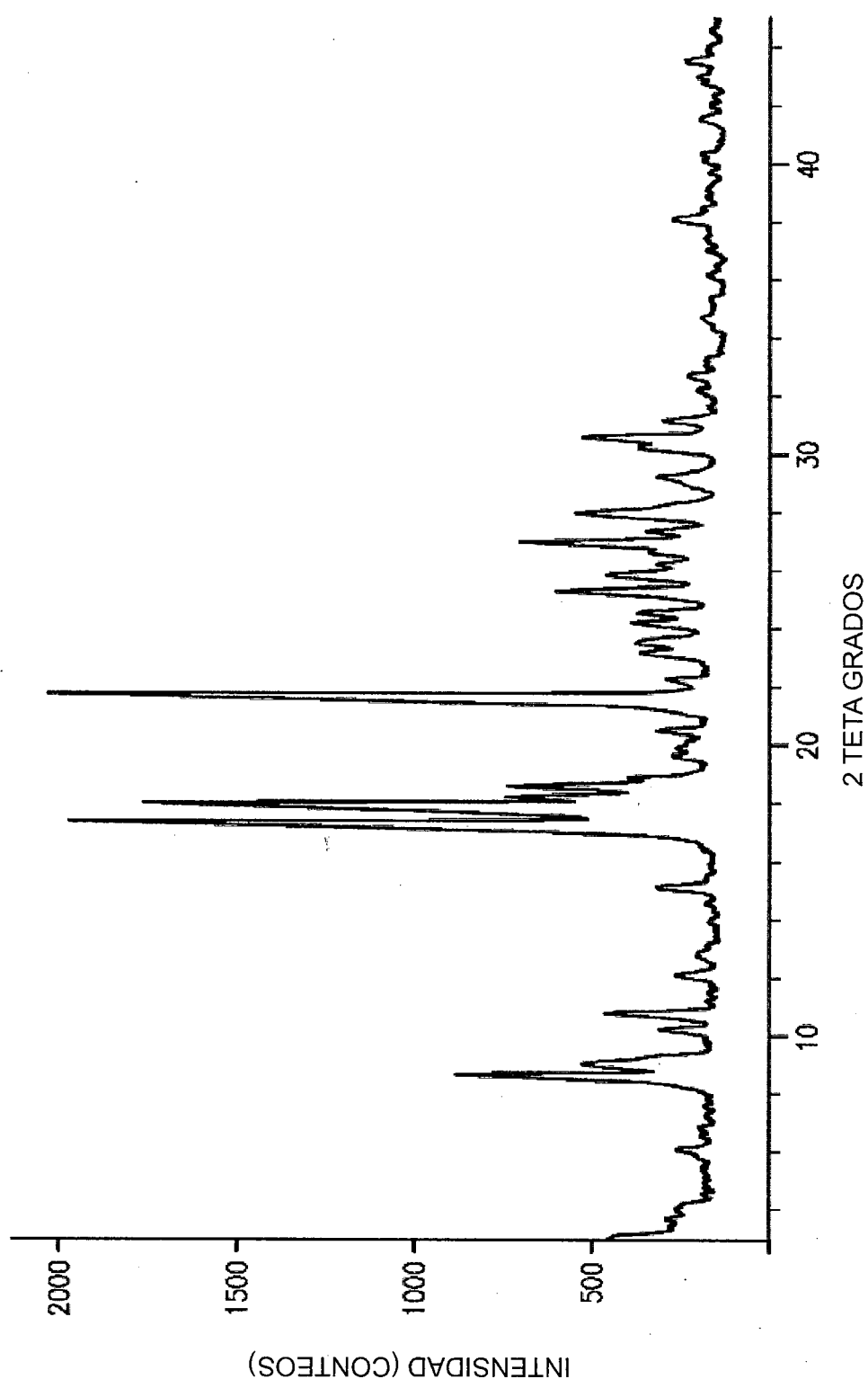


FIG. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/079042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D237/34 A61K31/505 A61P1/00 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/089335 A (LEXICON GENETICS INC [US]; DEVASAGAYARAJ AROKIASAMY [US]; JIN HAIHONG) 9 August 2007 (2007-08-09) page 92; claims 192,195; compound 539 -----	1-31
E	WO 2009/009561 A (LEXICON PHARMACEUTICALS INC [US]; SANDS ARTHUR T [US]) 15 January 2009 (2009-01-15) the whole document -----	1-31
E	WO 2009/002964 A (LEXICON PHARMACEUTICALS INC [US]; BROWN PHILIP MANTON [US]; LIU QINGYU) 31 December 2008 (2008-12-31) the whole document -----	1-31
E	WO 2009/002970 A (LEXICON PHARMACEUTICALS INC [US]; BROWN PHILIP MANTON [US]; LIU QINGYU) 31 December 2008 (2008-12-31) the whole document -----	1-31

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 2009

Date of mailing of the international search report

24/02/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bourghida, E

100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/079042

Box No. II
Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 28-31 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III
Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
- ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

202

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/079042

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007089335 A	09-08-2007	AU 2006337137 A1	09-08-2007
		CA 2635531 A1	09-08-2007
		CN 101351451 A	21-01-2009
		EP 1984344 A2	29-10-2008
		KR 20080081159 A	08-09-2008
WO 2009009561 A	15-01-2009	NONE	
WO 2009002964 A	31-12-2008	US 2009005381 A1	01-01-2009
WO 2009002970 A	31-12-2008	US 2009005382 A1	01-01-2009

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 60/978,303 08/10/2007 US (51) Int Cl: C07D 237/034 (71) Solicitante(s) LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (72) Inventor(es) SHINYA LIMURA Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 08/05/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 07/10/2008 No. de solicitud PCT/US2008/079042 (87) Publicación internacional Fecha: 16/04/2009 N° publicación: WO 2009/048864	
(54) Titulo: FORMAS SÓLIDAS DE ÁCIDO (S)-2-AMINO-3-(4-(2-AMINO-6-((R)-2,2,2-TRIFLUORO-1-(3'-METOXIBIFENIL-4-IL)ETOXI)PIRIMIDIN-4-IL)FENIL)PROPANOICO Y MÉTODOS PARA SU USO	

Reivindicación(es):

1. Un compuesto cristalino, que es ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico o una sal del mismo.
2. Un compuesto cristalino, que es tosilato de (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato.
3. El compuesto cristalino de la reivindicación 2, que es anhidro.
4. El compuesto cristalino de la reivindicación 3, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 241° C.
5. El compuesto cristalino de la reivindicación 3, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x que comprende un pico en uno o más de aproximadamente 3.5, 7.0, 8.6, 10.9, 13.5, 14.0, 15.1, 17.3 y/o 20.5 2θ grados.
6. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x sustancialmente el mismo como el que se muestra en la Figura 1.
7. El compuesto cristalino de la reivindicación 2, que es un hidrato.
8. El compuesto cristalino de la reivindicación 7, que es un monohidrato.
9. El compuesto cristalino de la reivindicación 8, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 221° C.
10. El compuesto de la reivindicación 8, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x que comprende un pico en uno o más de aproximadamente 3.6, 8.2, 8.7, 13.1, 14.5, 17.5, 18.0, 19.9 y/o 21.4 2θ grados.
11. El compuesto de la reivindicación 8, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x sustancialmente el mismo como el que se muestra en la Figura 2.

12. El compuesto de la reivindicación 8, que tiene un espectro Raman sustancialmente el mismo como el que se muestra en la Figura 3.
13. El compuesto cristalino de la reivindicación 7, que es un dihidrato.
14. El compuesto cristalino de la reivindicación 13, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 238° C.
15. El compuesto cristalino de la reivindicación 13, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x que comprende un pico en uno o más de aproximadamente 8.6, 9.0, 17.2, 17.8, 18.6, 21.6, 25.2 y/o 26.9 2θ grados.
16. El compuesto de la reivindicación 13, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x sustancialmente el mismo como el que se muestra en la Figura 4.

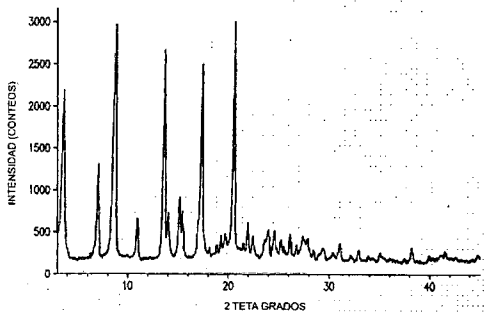


FIG. 1

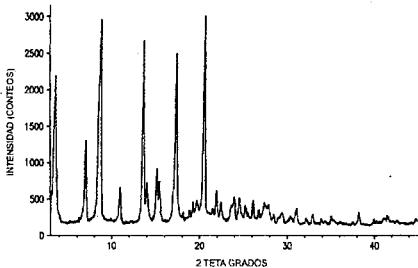


FIG. 1

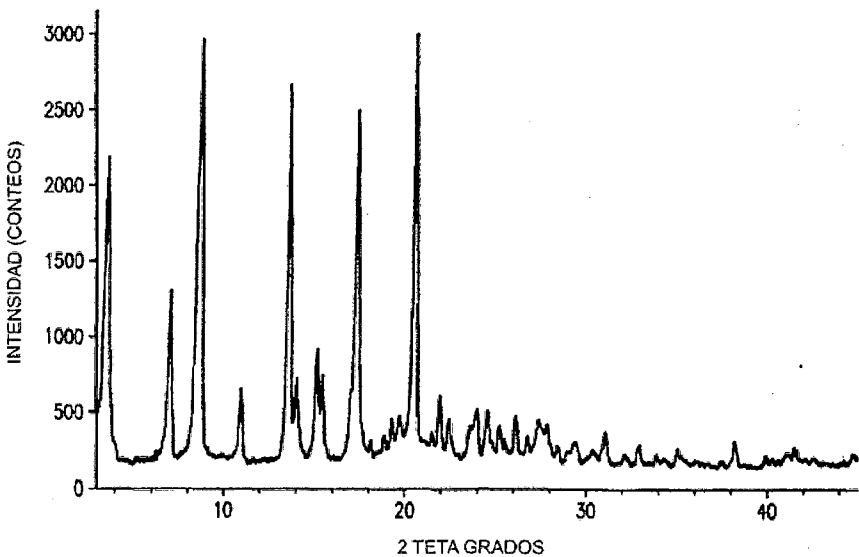


FIG. 1

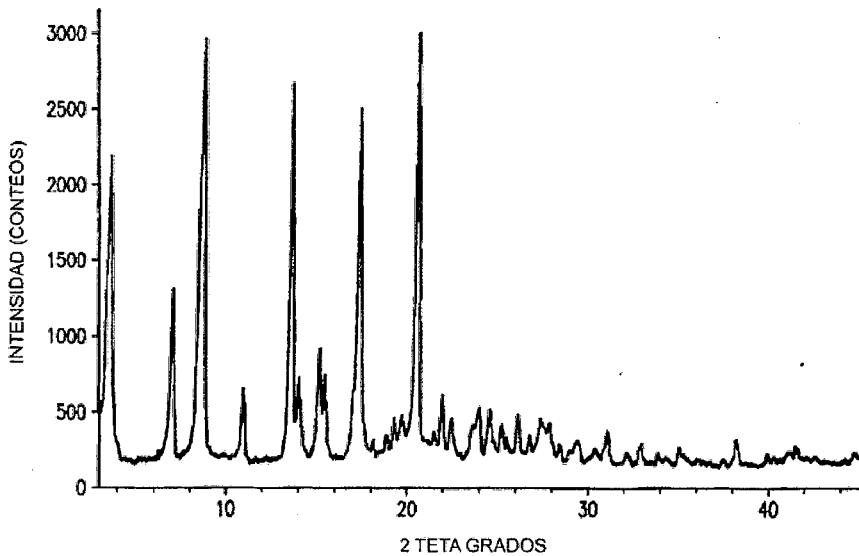


FIG. 1

LOA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 32,567
FECHA : ABRIL 26 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054926- -00000-0000

Fecha: 2010-05-07 17:04:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

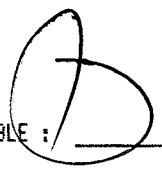
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132664722	26/04/2010	42,961,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	87 SOL RENOVACION REGISTRO CON RECAR	1,090,000.00
TOTAL :			\$ 1,090,000.00

SON: UN MILLON NOVENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 17128-84-008-6

LOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 32,573
FECHA : ABRIL 26 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054926- -00000-0000

Fecha: 2010-05-07 17:04:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132664722	26/04/2010	42,961,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 17128-8A-008-f

LG6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 32,574
FECHA : ABRIL 26 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054926- -00000-0000

Fecha: 2010-05-07 17:04:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132664722	26/04/2010	42,961,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Colo: 17128 - 84-008-5.



No. 10-054926- -00000-0000

Fecha: 2010-05-07 17:04:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
LEXICON PHARMACEUTICALS, INC

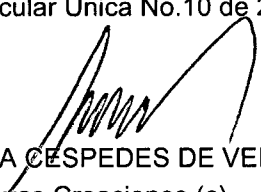
REFERENCIA	Radicación No.	10 054926
	Solicitud internacional	PCT/US2008/079042
	Fecha inicio fase nacional	08/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>10 066 44</u>

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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 MAYO 2010
adpa11