



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-051582-00000-0000

Fecha: 2011-04-27 15:56:35

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 65

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

11-51582

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO: PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE
L-ALANINA PROTEGIDOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 229/12

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA NV

DOMICILIO Beerse, Bélgica.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 11-051582- -00000-0000

Fecha: 2011-04-27 15:56:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEI/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA NV**

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución : Bélgica

Teléfono: Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882

T.P 20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/062191 Fecha 27 de octubre de 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/062590 A3 Fecha 03 de junio de 2010

6 TÍTULO (54) PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE L-ALANINA PROTEGIDOS.

7 Clasificación Internacional (51)

C07C 229/12

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha

27 de octubre de 2008

(31) Número de Solicitud

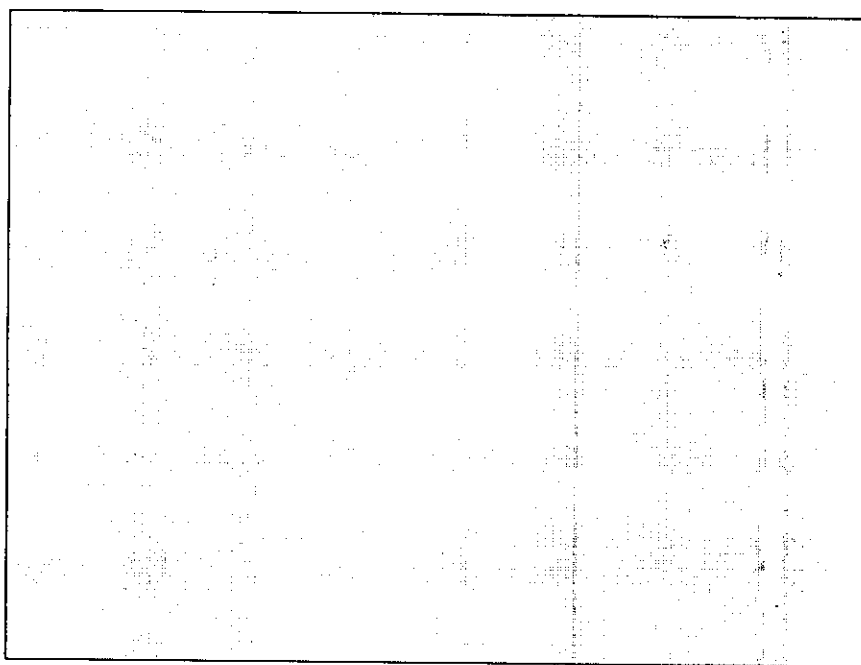
61/108,649

9 Comprobante de pago No. 11-36003 // 11-36026 // 11-19993 // 11-36297

Fecha 15 de abril de 2011

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones Regla 4.17
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036003

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-051582- -00000-0000

Fecha: 2011-04-27 15:56:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:29

p-2911

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036026

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				<u>\$500.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-051582 - 00000-0000

Fecha: 2011-04-27 15:56:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:30

u

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0019993

Bogotá D.C., Marzo 04 de 2011 - 07:31:39

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	420743002	03/03/2011	100.545.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1611 TASA ANUAL A#OS 4 a 8 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE DE	301.000.00	301.000.00
				\$301.000.00

SON: **TRESCIENTOS UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-051582- -00000-0000

Fecha: 2011-04-27 15:56:35
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 65

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 4 de 2011 - 07:32:06

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036297

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10.000.00	10.000.00
				\$10.000.00

SON: **DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-051582- -00000-0000

Fecha: 2011-04-27 15:56:35 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTE IYI Evg: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018080-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:38

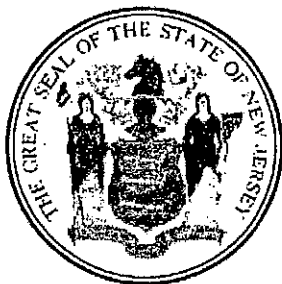
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
AMANDA LIN HAYNES
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
AMANDA LIN HAYNES, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF JUNE 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A367051
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

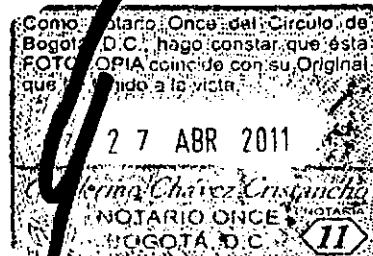


A handwritten signature in black ink, appearing to be "R. David Rousseau", written over a horizontal line.

Certificate Number: 1146991910

Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de JANSSEN
PHARMACEUTICA NV

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Turnhout-
seweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía
No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO
RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp.
36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden
en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad,
autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo,
Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o
cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de
Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de
utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres
y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovacio-
nes, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y
licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera
de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y
know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o
licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas,
transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración,
reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad,
protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos
industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos
derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia
desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias,
acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en
juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y
de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en
contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados
quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en
árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y
renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir
los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para
recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales,
sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los

días de

Granted and signed at NEW BRUNSWICK, N.J. USA, en el Circuito de

on this 27TH

day of

Firma / signature

PETER L HERRIDGE, POWER OF ATTORNEY

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned PETER L HERRIDGE

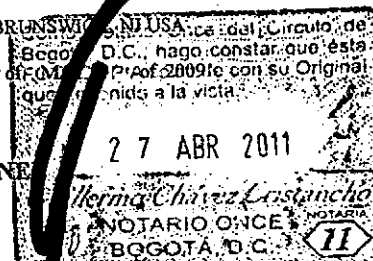
legal representative(s) of de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

an organization existing under the laws of BELGIUM

and in present execution of its business activity, domiciled Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse, Belgium.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and
CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No.
40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their
appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or
juridical person, specially before those Administrative, Administrative-
Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters
concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial
Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties;
Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as
their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and
licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as
protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating
authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes
of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or
legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of
licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived
from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions
resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages
actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or
Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police
actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to:
conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take
possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted
or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive
notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this
Power of Attorney and to revoke such substitutions.



8

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)
mayor de edad y domiciliado _____
firmó de su puño
y letra el documento que antecede.
2. Conoce al (a) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica de de JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. La citada persona jurídica con sede en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

AMANDA LIN HAYNES
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Comisión Expires 10/28/2013

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)
mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

**LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA**

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 27 day of MAY, 2009
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PETER L HERRIDGE
(name of the person who signs the power of attorney)
of legal age and domiciled in NEW BRUNSWICK, NJ USA set his hand on the foregoing document.
2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.
3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of POWER OF ATTORNEY
of the juridical JANSSEN PHARMACEUTICA NV

4. The mentioned juridical person with place of Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.
6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.


Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

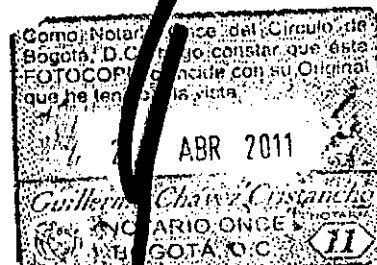
1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)
of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. A-367051 de 24 de junio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a un documento de poder y una certificación notarial en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace su traducción), otorgado a la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA NV.**, domiciliada en Beerse, Bélgica

Documento de poder firmado el 27 de mayo de 2009 por Peter L. Herridge, con poder de Abogado.

Sello notarial: Amanda Lin Haynes, Notario Público de Nueva Jersey, comisión termina el 10/28/2013.

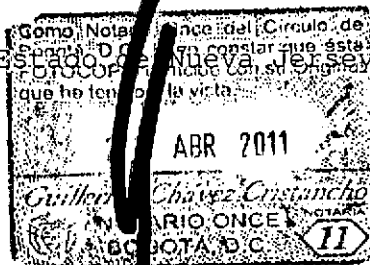
APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por AMANDA LIN HAYNES
3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de AMANDA LIN HAYNES, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 24 de junio de 2009
7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. Certificado No. A367051
9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GERALDINE A BAILEY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GERALDINE A BAILEY, NOTARY

CERTIFIED

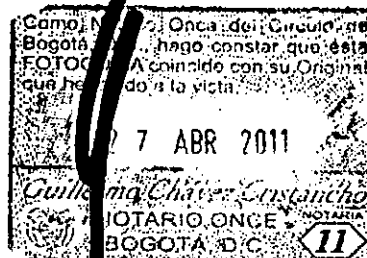
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature, likely of R. David Rousseau, written in ink.

Certificate Number: 1148251010

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



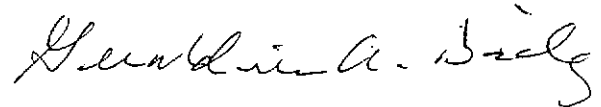
12

CERTIFICATION

I certify that **Peter L. Herridge**, Power of Attorney of **Janssen Pharmaceutica NV**, a corporation existing, duly organized and complying with its corporate purposes in conformity with the laws of **Belgium**, whose home office is located in **Beerse, Belgium**. I further certify that said individual is duly authorized to sign any and all instruments in his capacity as officer of the company and that the purposes for which are within the scope of the objects or activities of said corporation.



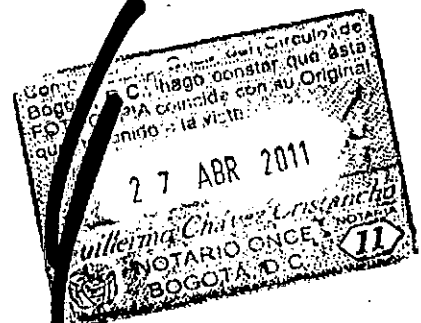
Sworn to and subscribed
before me this
18th day of July, 2009



GERALDINE A. BAILEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 1/14/2014

Esta certificación notarial debe ser llenada en su totalidad y legalizarse por
Apostilla

This notarial certification must be filled in completely and be legalized by Apostille



13

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-368604 de 13 de julio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a una certificación notarial relacionada con la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA., domiciliada en Beerse, Bélgica.

CERTIFICACIÓN

Yo certifico que Peter L. Herridge, con Poder de Abogado de Janssen Pharmaceutica NV, una sociedad existente, debidamente constituida y cumpliendo con sus objetos corporativos de acuerdo con las leyes de Bélgica, cuya casa matriz está localizada en Beerse, Bélgica. Además certifico que dicho individuo está debidamente autorizado para firmar cualquier y todos los instrumentos en su capacidad como funcionario de la sociedad y que los propósitos para los cuales están dentro del espectro de los objetivos o actividades de dicha sociedad.

Firmado: Firma ilegible

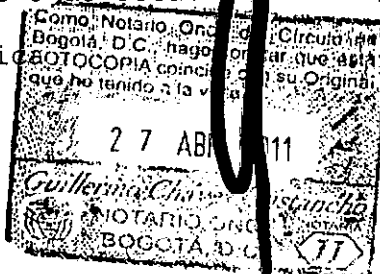
Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

Firmado: Geraldine A. Bailey, notario público de Nueva Jersey, comisión termina 1/14/2014.

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

14

2. Este documento público ha sido firmado por GERLADINE A. BAILEY

3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey

4. Lleva el sello/estampilla de GERLADINE A. BAILEY, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey

6. El 13 de julio de 2009

7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado No. A368604

9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey

10. Firma: Firma ilegible

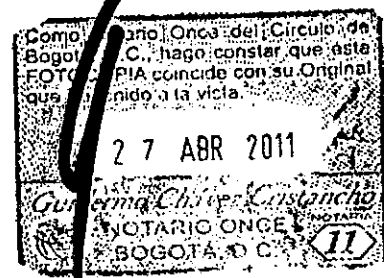
Número de certificado: 1148251010

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Monder
JIMENA ESCOBAR URBZ
Traductor Intérprete Oficial
Resolución No. 0740 de 2008

010424
JIMENA ESCOBAR
010424
2009-6 A 10 27
MUNICIPIO DE BOGOTÁ D.C.
SECRETARÍA DE PLANEACIÓN
CALLE 100 No. 100-100



15

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE L-ALANINA

PROTEGIDOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un proceso novedoso para la preparación de derivados de L-alanina protegidos, útiles como intermediarios de la síntesis de los compuestos usados como moduladores opioides mu/delta.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los receptores opioides se identificaron a mediados de la década de 1970 y se clasificaron rápidamente en tres subgrupos de receptores (mu, delta y kappa). Recientemente, los tres tipos originales de receptores volvieron a dividirse en subtipos. También se conoce que la familia de los receptores opioides forman parte de la gran familia de receptores asociados a la proteína G (GPCR). Respecto de la fisiología existen
15 datos bien establecidos de que los receptores opioides se encuentran en el sistema nervioso central y periférico de varios mamíferos incluso los seres humanos, y que la modulación de los receptores respectivos puede provocar numerosos, aunque diversos, efectos biológicos, tanto deseados como no deseados (D.S. Fries, "Analgesics", en *Principles of Medicinal Chemistry*, 4.º ed.; W.O. Foye, T.L. Lemke, y D.A. Williams, Eds.;
20 Williams y Wilkins: Baltimore, Md., 1995; págs. 247-269; J.V. Aldrich, "Analgesics", *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5.º Edición, Volume 3: Therapeutic Agents, John Wiley & Sons, Inc., 1996, pp. 321-441). En la bibliografía más reciente, se ha informado la posibilidad de heterodimerización de las subclases de receptores opioides, con respuestas fisiológicas respectivas aún no determinadas (Pierre J.M.
25 Riviere and Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development", *Drug Development* 2000, págs. 203-238).

Los efectos biológicos identificados para los moduladores opioides han conducido a agentes medicinales de gran utilidad. Los más significativos son los

numerosos moduladores agonistas opioides mu de acción central comercializados como agentes analgésicos para reducir el dolor (p. ej., la morfina), como también los agonistas mu de acción periférica que regulan la motilidad (p. ej., la loperamida). Actualmente, los estudios clínicos continúan evaluando la utilidad medicinal de los moduladores delta, mu y kappa selectivos, como también los compuestos que poseen una modulación combinada de subtipos. Se prevé que dichas investigaciones pueden conducir a agentes con nuevas utilidades o agentes que presenten una menor cantidad de efectos colaterales adversos en comparación con los agentes disponibles hoy en día (ejemplos de efectos colaterales para la morfina incluyen estreñimiento, depresión respiratoria y potencial adicción). Algunas nuevas áreas GI donde se evalúan actualmente los moduladores opioides combinados o selectivos incluyen el tratamiento potencial de diversos síndromes diarreicos, trastornos de la motilidad (íleo postoperatorio, estreñimiento) y dolor visceral (dolor postoperatorio, síndrome de colon irritable y enfermedades intestinales inflamatorias) (Pierre J. M. Riviere and Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development" Drug Development, 2000, págs. 203-238).

Aproximadamente en el mismo momento en que se identificaron los receptores opioides, se identificaron las encefalinas como un conjunto de ligandos opioides endógenos (D.S. Fries, "Analgesics", in *Principles of Medicinal Chemistry*, 4.º ed.; W.O. Foye; T.L. Lemke, y D.A. Williams, Eds.; Williams y Wilkins: Baltimore, Md., 1995; págs. 247-269). Schiller descubrió que, al truncar las encefalinas pentapéptidas originales en dipéptidos simplificados, se obtenían una serie de compuestos que conservaban la actividad opioide (Schiller, P. WO 96/06855). Sin embargo, una posible desventaja mencionada respecto de estos compuestos es la probabilidad de su inestabilidad inherente (P.W. Schiller y col., *Int. J. Pept. Protein Res.* 1993, 41 (3), págs. 313-316).

Recientemente, una serie de pseudopéptidos opioides que contenían núcleos heteroaromáticos y heteroalifáticos fueron divulgados, pero esta serie muestra

un perfil funcional diferente respecto de aquel descrito en los trabajos de Schiller.
(L.H. Lazarus et al., *Peptides* 2000, 21, págs. 1663-1671)

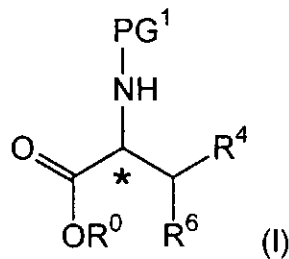
Además, Wentland y col. presentaron trabajos sobre las estructuras relacionadas con la morfina, en donde se prepararon los derivados de la morfina carboxamida y sus análogos (M.P. Wentland y col., *Biorg. Med. Chem. Letters* 2001, 11, págs. 1717-1721; M.P. Wentland y col., *Biorg. Med. Chem. Letters* 2001, 11, págs. 623-626). Wentland descubrió que la sustitución para la porción fenólica de las estructuras relacionadas con la morfina con una carboxamida primaria conducía tanto a actividades similares como a una reducción de 40 veces de la actividad, según el receptor opioide y la carboxamida. Además, se reveló que cualquier sustitución de *N* adicional en la carboxamida reducía significativamente la actividad aglutinante deseada.

Los moduladores de receptores opioides, agonistas o antagonistas, son útiles para el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades de los mamíferos, por ejemplo, dolor y trastornos gastrointestinales, tales como síndromes diarreicos, trastornos de la motilidad (entre ellos, íleo postoperatorio y estreñimiento) y dolor visceral (por ejemplo, dolor postoperatorio, síndrome de colon irritable y enfermedades intestinales inflamatorias).

Breslin, H.J., y col., en la publicación de patente de los Estados Unidos núm. 2005/0203143 A1, publicada el 15 de septiembre de 2005, que se incorpora de forma expresa en la presente como referencia en su totalidad, describe los moduladores de receptores opioides, las composiciones farmacéuticas que incluyen esos moduladores y los métodos de tratamiento que usan dichos moduladores. La presente invención se refiere a los procesos para la preparación de intermediarios útiles en la síntesis de moduladores de receptores opioides, como se describe en la publicación de patentes de los Estados Unidos núm. 2005/0203143 A1.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula (I)



10 en donde:

PG¹ es un grupo protector de nitrógeno;

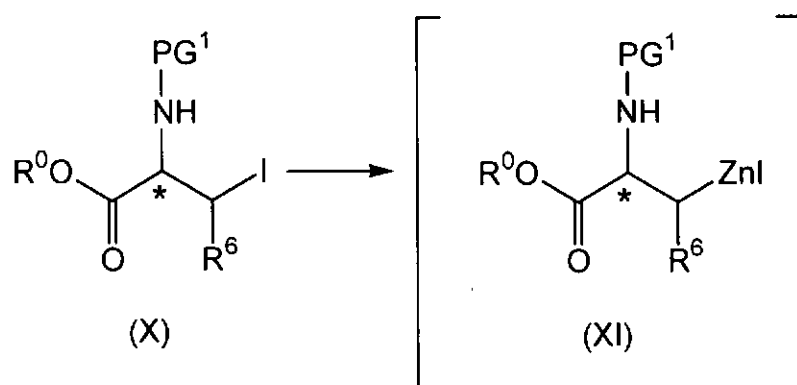
R⁰ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ y bencilo;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆;

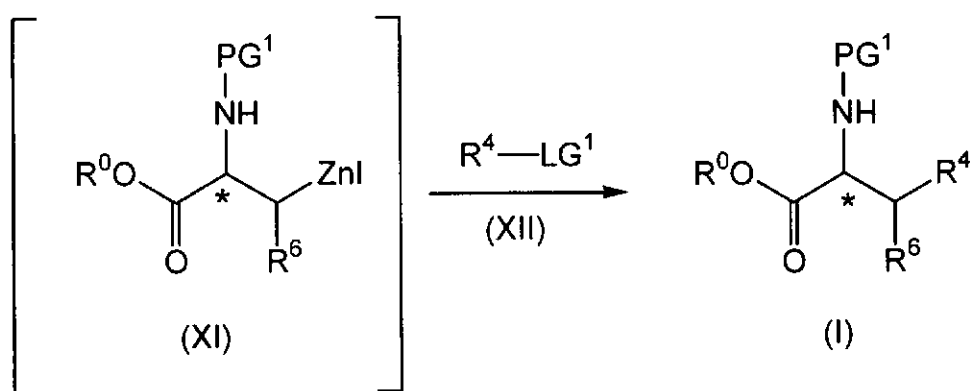
15 R⁴ es arilo o heteroarilo; en donde el arilo o el heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, arilalcoxi de C₁₋₆, arilalquilcarbonilo de C₁₋₆, heteroarilalquilcarbonilo de C₁₋₆, heteroarilo, hidroxilo, halógeno, aminosulfonilo, formilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁₋₆, di(alquilo de C₁₋₆)aminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, carboxilo y ciano; en donde el alquilo de C₁₋₆ puede sustituirse opcionalmente con amino, alquilamino de C₁₋₆, o (alquilo de C₁₋₆)₂amino; y en donde la porción arílica de arilalquilcarbonilo de C₁₋₆ puede sustituirse opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halógeno, ciano, amino e hidroxilo;

25 y enantiómeros farmacéuticamente aceptables, diastereómeros farmacéuticamente aceptables, racematos farmacéuticamente aceptables y sales farmacéuticamente aceptables de éste, que comprende, es consistente de y/o consiste prácticamente en

20



hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (X), en donde PG^1 es un grupo protector de nitrógeno, con zinc; en presencia de una fuente de yodo; en un primer disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, en donde el primer disolvente orgánico no es reactivo a la fuente de yodo; para obtener el compuesto correspondiente a la Fórmula (XI);

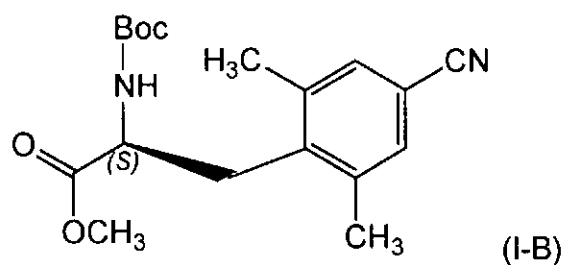


hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (XI) con un compuesto de Fórmula (XII), en donde LG^1 es un grupo saliente; en presencia de un catalizador de paladio y un sistema de ligandos de fosfina; en un segundo disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos; para obtener el compuesto correspondiente de la Fórmula (I).

La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I-B)

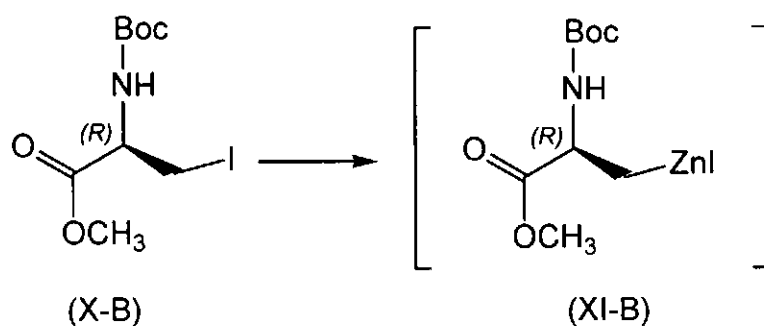
21

5



que comprende, consistente de y/o consiste prácticamente de

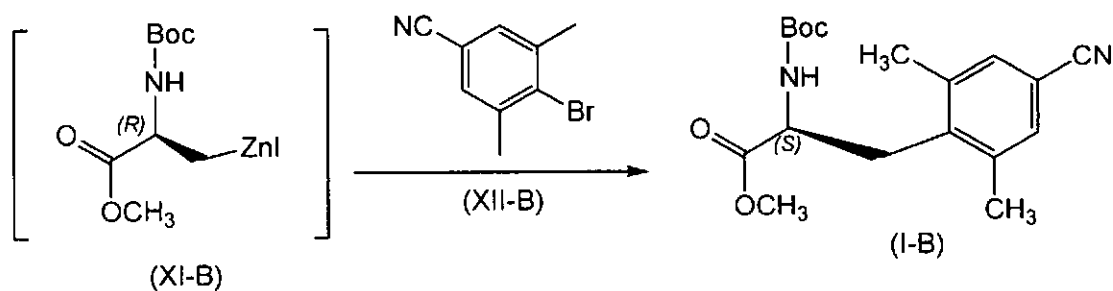
10



15

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (X-B) con zinc; en presencia de una fuente de yodo; en un primer disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, en donde el primer disolvente orgánico no es reactivo a la fuente de yodo; para obtener el compuesto correspondiente a la Fórmula (XI-B);

20

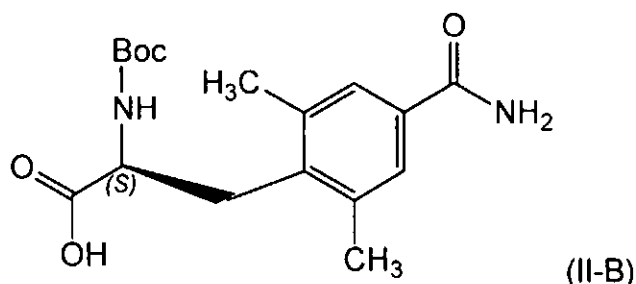


25

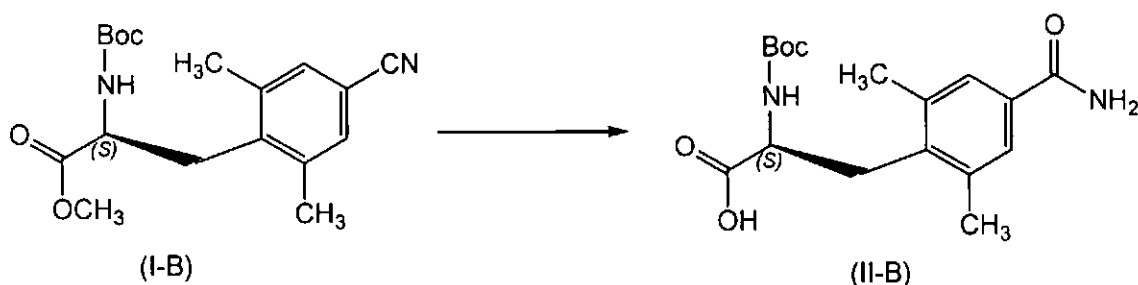
hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (XI-B) con un compuesto de Fórmula (XII-B); en presencia de un catalizador de paladio y un sistema de ligandos de fosfina; en un

segundo disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos; para obtener el compuesto correspondiente a la Fórmula (I-B).

La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (II-B)



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que comprende, consistente de y/o consiste prácticamente de



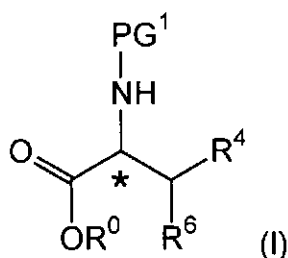
20 hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (I-B) con un agente oxidante, en presencia de una base inorgánica; en un tercer disolvente orgánico; para obtener el compuesto correspondiente de la Fórmula (II-B).

La presente invención está dirigida, además, a un producto preparado de acuerdo a los procesos descritos en la presente. Preferentemente, los compuestos preparados de acuerdo con los procesos descritos en la presente invención deben ser

25 sustancialmente puros.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

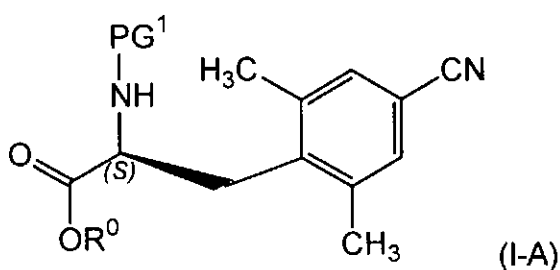
La presente invención se refiere a un proceso novedoso para la preparación de compuestos de Fórmula (I)



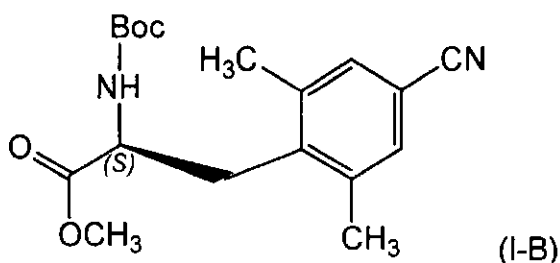
10 en donde PG¹, R⁰, R⁴ y R⁶ son como se definen en la presente, enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales de éste farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de Fórmula (I) son útiles como intermediarios en la preparación de moduladores de receptores opioides como se describe en la publicación de patente de los Estados Unidos núm. 2005/0203143 A1, publicada el 15 de septiembre de 2005, que

15 se incluye en la presente como referencia en su totalidad.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula (I-A)

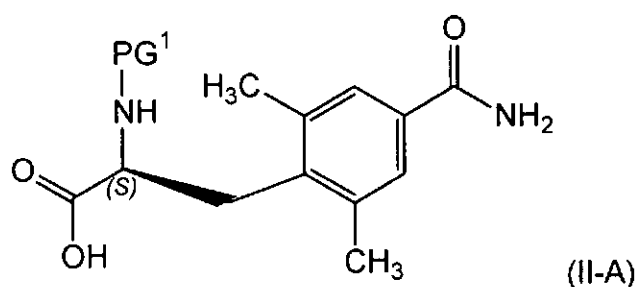


y también a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I-B)

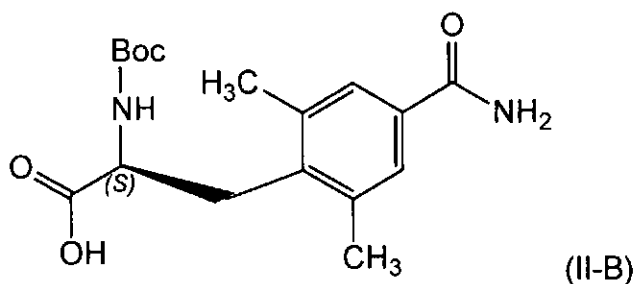


también conocido como éster metílico del ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenil)-propiónico)

La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (II-A)



o una sal de éste farmacéuticamente aceptable; y también a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (II-B)



también conocido como ácido (S)-2-ter-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetil-fenil)-propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En una modalidad de la presente invención, PG¹ se selecciona del grupo que consiste de Boc y Cbz. En otra modalidad de la presente invención, PG¹ es Boc.

En una modalidad de la presente invención, R⁰ se selecciona del grupo que consiste de C₁-₄alquilo y bencilo. En otra modalidad de la presente invención, R⁰ se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, isopropilo, t-butilo y bencilo. En

otra modalidad de la presente invención, R^0 es metilo o bencilo. En otra modalidad de la presente invención, R^0 es metilo. En otra modalidad de la presente invención, R^0 no es hidrógeno.

En una modalidad de la presente invención, R^6 se selecciona del grupo
5 que consiste de hidrógeno y metilo. En otra modalidad de la presente invención, R^6 es hidrógeno.

En una modalidad de la presente invención, R^4 se selecciona del grupo que consiste de arilo de C_{6-10} y un heteroarilo; en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo,
10 pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo; y en donde R^4 se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} (en donde el alquilo de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con amino, alquilamino de
15 C_{1-6} , o di(alquilamino de C_{1-6}); alcoxi de C_{1-6} ; fenilalcoxi de C_{1-6} ; fenil alquilcarboniloxi de C_{1-6} (en donde la porción de alquilo de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con amino; y en donde la porción fenilo de fenilalquilcarboniloxi de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halógeno, ciano, amino o hidroxilo); un
heteroarilo alquilcarboniloxi de C_{1-6} no fusionado de 5 miembros; un heteroarilo no
20 fusionado de 5 miembros; hidroxilo; halógeno; aminosulfonilo; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo de C_{1-6} (en donde la porción alquilo de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con amino, alquilamino de C_{1-6} , o (alquilo de C_{1-6})₂amino); di(alquilo de C_{1-6})aminocarbonilo (en donde cada porción de alquilo de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con amino, alquilamino de C_{1-6} , o (alquilo de C_{1-6})₂amino);
25 heterociclicarbonilo (en donde el heterociclilo es un anillo que contiene 5-7 miembros de nitrógeno, y en donde el heterociclilo está unido al carbonilo a través de un átomo de nitrógeno); carboxilo; y ciano.

En otra modalidad de la presente invención, R^4 es C_{6-10} arilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo de (C_{1-3}), alcoxi de (C_{1-6}), fenilalcoxi de (C_{1-6}); hidroxilo; halógeno; formilamino; aminocarbonilo; C_{1-6} alquilaminocarbonilo; (alquilo de C_{1-6})₂aminocarbonilo; 5 heterociclilcarbonilo, en donde el heterociclilo es un anillo de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno y dicho heterociclilo está ligado al carbono del carbonilo a través de un átomo de nitrógeno; carboxi; y ciano; siempre que no más de uno de los sustituyentes sea formilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C_{1-6} , (alquilo de C_{1-6})₂aminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, hidroxilo, carboxi, o un sustituyente que contenga 10 fenilo.

En otra modalidad de la presente invención, R^4 es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo de (C_{1-3}), alcoxi de (C_{1-3}), fenil(alcoxi de C_{1-3}), hidroxilo, alquilaminocarbonilo de C_{1-6} y aminocarbonilo; siempre que no más de uno de los sustituyentes sea 15 aminocarbonilo, C_{1-6} alquilaminocarbonilo, hidroxilo, o un sustituyente que contenga fenilo.

En otra modalidad de la presente invención, R^4 es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxilo, alquilaminocarbonilo de C_{1-3} , o aminocarbonilo y, también, se puede sustituir opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados 20 independientemente del grupo que consiste de metilo, metoxi y benciloxi. En otra modalidad de la presente invención, R^4 es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, o aminocarbonilo y, también, se puede sustituir opcionalmente con uno o dos sustituyentes de metilo. En otra modalidad de la presente invención, R^4 es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxilo, C_{1-3} alquilaminocarbonilo, o aminocarbonilo 25 y, también, se puede sustituir opcionalmente en las posiciones 2 y 6 con sustituyentes de metilo.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en donde el centro estereogénico, como lo

indica “*”, está presente en un exceso enantiomérico del enantiómero (R). En otra modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), en donde el centro estereogénico, como lo indica “*”, está presente en un exceso enantiomérico del enantiómero (S).

5 Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, el término “**alquilo**”, ya sea usado independientemente o como parte de un grupo sustituyente, hace referencia a las cadenas de carbono rectas y ramificadas que poseen de 1 a 8 átomos de carbono o cualquier cantidad de átomos de carbono dentro de los criterios de valoración de este intervalo. El término “**alcoxi**” hace
10 referencia a un grupo sustituyente O alquilo, en donde alquilo es como se define *supra*. Una cadena de alquilo y alcoxi puede sustituirse en un átomo de carbono sencillo. En los grupos sustituyentes con varios grupos alquilos, tales como di(alquilo de C₁₋₆)amino: los grupos de alquilo de C₁₋₆ de dialquilamino pueden ser similares o diferentes.

15 El término “**heterociclilo**” hace referencia a los anillos cíclicos no aromáticos de 5 a 7 miembros, en donde de 1 a 2 miembros son nitrógeno, o un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros, en donde ninguno, uno o dos miembros son nitrógeno y hasta dos miembros son oxígeno o azufre; en donde, opcionalmente, el anillo
20 contiene ninguno o un enlace insaturado y, opcionalmente, cuando el anillo tiene 6 ó 7 miembros, contiene hasta dos enlaces insaturados. El término “**heterociclilo**” incluye un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros fundido a un anillo de benceno (heterociclilo fundido con benzo), un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros (formado por un O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional), un anillo cicloalquílico o cicloalquelino de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros (con la misma
25 definición presentada anteriormente pero sin la opción de otro anillo fundido) o fundido con el carbono de unión de un anillo de cicloalquilo, cicloalquelino o heterociclilo para formar una porción espiro. Para los compuestos de la invención instantánea, los miembros del anillo de átomos de carbono que forman el anillo de heterociclilo están

totalmente saturados. Otros compuestos de la invención pueden incluir un anillo de heterociclilo parcialmente saturado. El término “**heterociclilo**” incluye, además, un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros unidos para formar anillos bicíclicos. Estos compuestos no se consideran totalmente aromáticos y no se denominan compuestos heteroarílicos. Ejemplos de grupos de heterociclilo incluyen, sin limitarse a, pirrolinilo (que incluye 2*H*-pirrol, 2-pirrolinilo ó 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo.

El término “**arilo**” hace referencia a un anillo monocíclico aromático insaturado de 6 miembros de carbono o a un anillo policíclico aromático insaturado de 10 a 14 miembros de carbono. Ejemplos de estos anillos arílicos incluyen fenilo, naftalenilo o antracenilo. Los grupos arílicos preferenciales para la práctica de esta invención son el fenilo y el naftalenilo.

El término “**heteroarilo**” hace referencia a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, en donde el anillo está formado por átomos de carbono y tiene al menos un miembro heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen N, O, o S. En el caso de anillos de 5 miembros, el anillo heteroarílico está formado por un miembro de N, O o S y, además, puede contener hasta tres nitrógenos adicionales. En el caso de anillos de 6 miembros, el anillo heteroarílico puede contener entre uno y tres átomos de nitrógeno. Para el caso de un anillo de 6 miembros que contiene tres nitrógenos, como mucho dos átomos de nitrógeno son adyacentes. Opcionalmente, el anillo heteroarílico se funde con un anillo de benceno (heterociclilo fundido con benzo), un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros (formado por un O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional), un anillo cicloalquílico o cicloalquelino de 5 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros (con la misma definición presentada anteriormente pero sin la opción de otro anillo fundido) o fundido con el carbono de unión de un anillo de cicloalquilo, cicloalquelino o heterociclilo para formar una porción espiro. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitarse a, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo,

pirimidinilo y pirazinilo; grupos heteroarilo fundidos incluyen indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo.

5 El término “**arilalquilo**” significa un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, bencilo y fenetilo). Del mismo modo, el término “**arilalcoxi**” indica un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, benciloxi).

El término “**halógeno**” hace referencia al flúor, cloro, bromo y yodo. Los sustituyentes que se sustituyen con varios halógenos lo hacen de un modo tal que
10 brindan compuestos estables.

Siempre que el término “**alquilo**” o “**arilo**” o cualquiera de las **raíces de sus prefijos** formen parte del nombre de un sustituyente (*por ejemplo*, arilalquilo, alquilamino) debe interpretarse que incluyen las limitaciones descritas anteriormente para “alquilo” y “arilo”. Los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₆) hacen referencia, independientemente, a la cantidad de átomos de carbono en una porción alquila o a la porción alquila de un sustituyente mayor en el que alquilo se incluye como la raíz del prefijo. Para los sustituyentes de alquilo y alcoxi, la cantidad designada de átomos de carbono incluye todos los miembros independientes incluidos en el intervalo especificado individualmente y todas las combinaciones de intervalos dentro del intervalo especificado. Por ejemplo, C₁₋₆alquilo incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo por separado, como también las subcombinaciones de éstos (por ejemplo, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, etc.).
15
20

Cuando un grupo particular es “**sustituido**” (por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, etc.), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente, de uno a cinco sustituyentes, con mayor preferencia, de uno a tres sustituyentes, con la máxima preferencia, de uno a dos sustituyentes, seleccionados de forma independiente de la lista de sustituyentes.
25

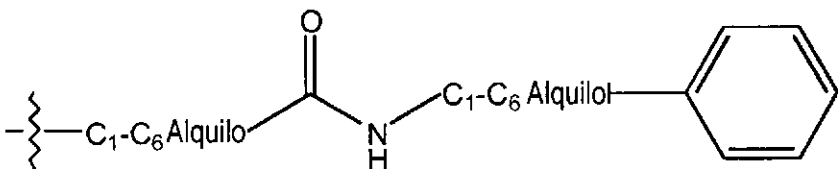
Con referencia a los sustituyentes, el término “**independientemente**” significa que, si es posible usar más de uno de estos sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Como se usa en la presente descripción, la notación “*” indica la presencia de un **centro estereogénico**. Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen por lo menos un centro quiral, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o varios centros quirales, también pueden existir como diastereómeros. Se debe comprender que tales isómeros y mezclas de éstos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Preferentemente, en donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico igual o mayor que aproximadamente 80 %, con mayor preferencia, en un exceso enantiomérico igual o mayor que aproximadamente 90 % y, aún con mayor preferencia, en un exceso enantiomérico igual o mayor que aproximadamente 95 % e, incluso con mayor preferencia, en un exceso enantiomérico igual o mayor que aproximadamente 98 % y, óptimamente, en un exceso enantiomérico igual o mayor que aproximadamente 99 %. Del mismo modo, en donde el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico igual o mayor que aproximadamente 80 %, con mayor preferencia, en un exceso diastereomérico igual o mayor que aproximadamente 90 %, aún con mayor preferencia, en un exceso diastereomérico igual o mayor que aproximadamente 95 %, incluso con mayor preferencia, en un exceso diastereomérico igual o mayor que aproximadamente 98 % y, óptimamente, en un exceso diastereomérico igual o mayor que aproximadamente 99 %.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y éstas deberían estar incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (por ejemplo, hidratos) o solventes orgánicos

comunes, y tales solvatos también deberían abarcarse dentro del campo de esta invención.

Bajo la nomenclatura estándar usada a lo largo de esta exposición, lo porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. De ese modo, por ejemplo, un sustituyente “fenilC₁-C₆alquilaminocarbonilC₁-C₆alquilo” se refiere a un grupo de la fórmula



Las abreviaturas usadas en la especificación, especialmente los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

AcCN	=	Acetonitrilo
Boc, o BOC	=	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Cbz	=	Benciloxycarbonilo
DMA o DMAc	=	Dimetilacetamida
DMF	=	N,N-Dimetilformamida
DMSO	=	Dimetilsulfoxida
EtOAc	=	Acetato de etilo
HPLC	=	Cromatografía líquida de alta presión
MeOH	=	Metanol
2-Me-THF	=	2-metil-tetrahidrofurano
NMP	=	N-Metil-pirrolidona
Pd ₂ (dba) ₃	=	Tris(dibenciliden acetona)dipaladio(0)
Pd(PPh ₃) ₄	=	Tetraquistrifenilfosfina paladio (0)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	=	Cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
P(o-tol) ₃	=	Tri-(o-tolil) fosfina
PPh ₃	=	Trifenilfosfina
THF	=	Tetrahidrofurano

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de otra manera, el término “compuesto sustancialmente puro” significa que el porcentaje molar de impurezas en el compuesto aislado es menor que aproximadamente 5 por ciento molar, preferentemente, menor que aproximadamente 2 por ciento molar, con mayor preferencia, menor que aproximadamente 0,5 por ciento molar y, con mayor preferencia, menor que aproximadamente 0,1 por ciento molar. En una modalidad de la presente invención, el compuesto de Fórmula (I) se prepara como un compuesto sustancialmente puro. En una modalidad de la presente invención, el compuesto de Fórmula (I-A) se prepara como un compuesto sustancialmente puro. En otra modalidad de la presente invención, el compuesto de Fórmula (I-B) se prepara como un compuesto sustancialmente puro. En una modalidad de la presente invención, el compuesto de Fórmula (II-A) se prepara como un compuesto sustancialmente puro. En otra modalidad de la presente invención, el compuesto de Fórmula (II-B) se prepara como un compuesto sustancialmente puro.

Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de otra manera, el término “**sustancialmente libre de formas de sal(es) correspondiente(s)**”, cuando se usa para describir el compuesto de Fórmula (I), significa que el porcentaje molar de la(s) forma(s) de sal(es) correspondiente(s) en la base aislada de Fórmula (I) es menor que aproximadamente 5 % molar, preferentemente, menor que aproximadamente 2 % molar, con mayor preferencia, menor que aproximadamente 0,5 % molar, con la máxima preferencia, menor que aproximadamente 0,1 % molar. En una modalidad de la presente invención, el compuesto de Fórmula (I) se prepara en una forma que es sustancialmente libre de forma(s) de sal(es) correspondiente(s). En una modalidad de la presente invención, el compuesto de Fórmula (II-A) se prepara en una forma que es sustancialmente libre de forma(s) de sal(es) correspondiente(s). En otra modalidad de la presente invención, el compuesto de Fórmula (II-B) se prepara en una forma que es sustancialmente libre de forma(s) de sal(es) correspondiente(s).

Como se describe en detalle en esta descripción escrita, los términos tales como “reaccionar” y “reaccionó” se usan en la presente en referencia a una entidad química que es cualquiera de: (a) la forma realmente enumerada de dicha entidad química, y (b) cualquiera de las formas de dicha entidad química en el medio en las cuales el compuesto se considera al nombrarlo.

Una persona con experiencia en la materia, reconocerá que, en donde no se especifique lo contrario, el o los pasos de reacción se realizan en condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Una persona con conocimiento en la materia también confirmará que, en la especificación y las reivindicaciones como se presentan aquí, en donde se enumera un reactivo o *clase/tipo* de reactivo (por ejemplo, base, solvente, etc.) en más de una etapa de un proceso, los reactivos individuales son independientemente seleccionados para cada etapa de la reacción y pueden ser iguales o diferentes uno del otro. Por ejemplo, donde dos etapas de un proceso enumeran una base orgánica o inorgánica como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para la primera etapa puede ser igual o diferente a la base orgánica o inorgánica de la segunda etapa. Además, una persona con conocimiento en la materia podrá confirmar que en donde una etapa de reacción de la presente invención puede realizarse en una variedad de disolventes o sistemas disolventes, la etapa de reacción también puede realizarse en una mezcla de disolventes o sistemas disolventes adecuados. Una persona con conocimiento en la materia también podrá confirmar que en donde dos etapas de la reacción o proceso ocurran consecutivamente sin aislamiento del producto intermedio (por ejemplo, el producto de la primera de las dos etapas consecutivas de la reacción o proceso), entonces la primera y la segunda etapa de la reacción o proceso podrían ocurrir en el mismo solvente o sistema solvente; o, alternativamente, podrían ocurrir en diferentes solventes o sistemas solventes tras el intercambio de solventes, que podría completarse de acuerdo con métodos conocidos.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente descripción no están calificadas con el término “**aproximadamente**”. Se entiende que cuando se usa el término “aproximadamente”, de forma explícita o no, las cantidades dadas en la presente se refieren al valor real dado y también se refiere a la aproximación a tal valor dado que se podría inferir razonablemente en base a la experiencia ordinaria en la materia, que incluye aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente se enumeran como un intervalo desde aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que en donde se enumera un intervalo, el intervalo no se limita a los límites superiores e inferiores enumerados, sino que incluye al intervalo completo de aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier intervalo dentro él.

Algunos ejemplos de solventes, bases, temperaturas de reacción y otros parámetros de reacción y componentes adecuados se proporcionan en las descripciones detalladas que siguen en la presente. Una persona con experiencia en la materia, reconocerá que, el listado de dichos ejemplos no intenta ser, y no deben interpretarse como limitante en cualquier manera de la invención que se expone en las reivindicaciones que siguen más adelante.

Como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, el término “**grupo saliente**” significa un átomo o grupo con carga o sin carga desplazado durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, Cl, Br, I, mesilato, tosilato, y similares.

Durante cualquiera de los procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención puede ser necesario o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede lograrse con grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective

Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente con métodos conocidos en la materia.

5 Como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de otra manera, el término “**grupo protector de nitrógeno**” se refiere a un grupo que puede ser adosado a un átomo de nitrógeno para proteger a éste de participar en una reacción y que pueda ser fácilmente eliminado tras la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno incluyen carbamatos – grupos de la fórmula $-C(O)O-R$ en donde R es,
 10 por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, $CH_2=CH-CH_2-$, y similares; amidas – grupos de la fórmula $-C(O)-R'$ en donde R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados del N-sulfonilo - grupos de la fórmula $-SO_2-R''$ en donde R'' es por ejemplo totilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcromano-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos de protección del nitrógeno
 15 adecuados se pueden encontrar en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Una persona con conocimiento en la materia podrá confirmar que donde se pueda llevar a cabo una etapa de la reacción de la presente invención en una
 20 variedad de solventes o sistemas solventes, dicha etapa de la reacción también podría llevarse a cabo en una mezcla de los solventes o sistemas solventes adecuados.

En donde los procesos para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención dan como resultado una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse con técnicas convencionales tales como cromatografía. Los compuestos se pueden preparar de forma racémica, o se pueden preparar
 25 enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos podrían, por ejemplo, resolverse en sus componentes enantiómeros por técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sales con un ácido ópticamente activo, como ácido (-)-di-p-toluoil-D-

tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguidos por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguidos por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar de helicidad. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna de HPLC helicoidal.

Además, el HPLC quiral contra un estándar se puede usar para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (%ee). El exceso enantiomérico se puede calcular de la siguiente manera

$$[(R\text{moles}-S\text{moles})/(R\text{moles}+S\text{moles})] \times 100 \%$$

en donde Rmoles y Smoles son las fracciones molares R y S en la mezcla, de forma que $R\text{moles}+S\text{moles} = 1$. El exceso enantiomérico puede calcularse, alternativamente, a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada como sigue:

$$ee = ([\alpha - \text{obs}] / [\alpha - \text{max}]) \times 100.$$

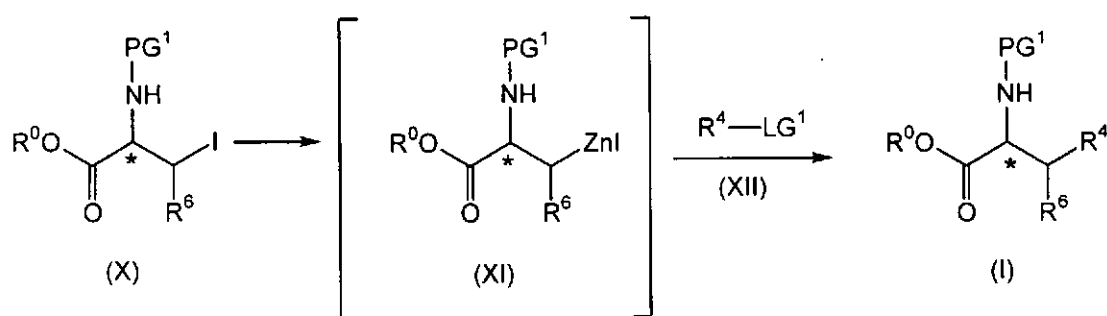
Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a “**sales farmacéuticamente aceptables**” no tóxicas. Sin embargo, otras sales podrían ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición ácida que podrían, por ejemplo, estar formadas mediante la mezcla de una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, como ácido hidroclorehídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico y ácido fosfórico. Además, donde los compuestos de la invención portan una porción acidica, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de éste pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio y potasio; sales de metal

alcalinotérreo, por ejemplo, sales de calcio y magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. De este modo, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, 5 carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicollilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidroccloruro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, 10 pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teodato, tosilato, trietiodida, y valerato.

Los ácidos representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen: ácidos, incluso ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácidos amino acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, 15 ácido L-aspartico, ácido benzenesulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanesulfónico, ácido 2-hidroxietanesulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido 20 glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido a-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido hidrobromico, ácido hidrocclórico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanesulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxí-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, 25 ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenesulfónico, y ácido undecilénico.

Las bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen: bases, incluso amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilenediamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazola, L-lisina, hidróxido magnésico, 4-(2-hidroxietilo)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina, e hidróxido de zinc.

La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula (I) como se describe más detalladamente abajo en el Esquema 1.



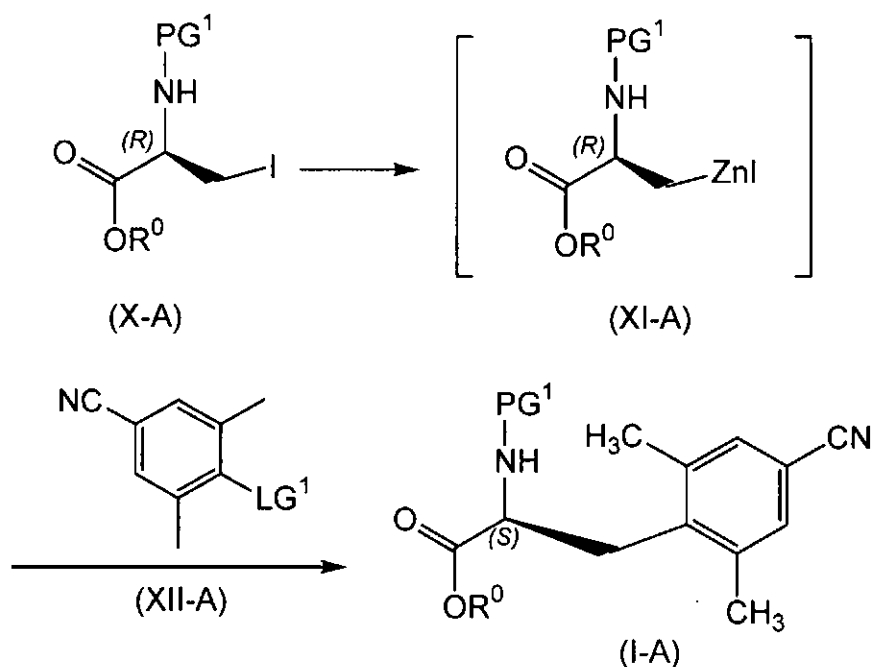
Por consiguiente, un compuesto apropiadamente sustituido de Fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en donde PG¹ es un grupo protector de nitrógeno apropiadamente seleccionado tal como Boc, Cbz, y similares, preferentemente, Boc; reacciona con zinc, preferentemente, con polvo de zinc; en donde el zinc se presenta preferentemente, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes molares, con mayor preferencia, presente en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes molares, con mayor preferencia, aproximadamente 1,1 equivalentes molares; en presencia de una fuente de yodo, preferentemente, yodo; en donde la fuente de yodo está preferentemente, presente en una cantidad en el intervalo

desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1,0 equivalentes molares, con mayor preferencia, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,5 equivalentes molares, con mayor preferencia, aproximadamente 0,3 equivalentes molares, con mayor preferencia, en una cantidad catalítica suficiente para
 5 activar el zinc; en un primer solvente orgánico o mezcla de éste, en donde el primer solvente orgánico es no activo a la fuente de yodo, tal como DMAc, una mezcla de DMAc y 2-metil-THF, THF, tolueno, DMF, y similares, con mayor preferencia, DMAc; preferentemente, a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente -20 °C hasta aproximadamente 10 °C, con mayor preferencia, a una temperatura de menos desde
 10 aproximadamente 10 °C, con mayor preferencia, hasta aproximadamente -8 °C; para obtener el compuesto correspondiente de Fórmula (XI). Preferentemente, el compuesto de Fórmula (XI) no está aislado. Preferentemente, el zinc y la fuente de yodo se mezclan previamente a la adición al compuesto de Fórmula (X), para activar el zinc.

El compuesto de Fórmula (XI) reacciona con un compuesto
 15 apropiadamente sustituido de Fórmula (XII), en donde LG¹ es un grupo saliente apropiadamente seleccionado tal como Cl, Br, I, y similares, preferentemente, Br; en donde el compuesto de Fórmula (XII) está presente preferentemente, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes
 20 molares, con mayor preferencia, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 1,0 equivalentes molares, con mayor preferencia, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1,1 equivalentes molares; en presencia de un catalizador de paladio y un sistema ligando de fosfina tal como Pd₂(dba)₃ en combinación con P(o-tol)₃, cloruro de paladio en combinación con PPh₃, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, y similares, con mayor
 25 preferencia, Pd₂(dba)₃ en combinación con P(o-tol)₃, en donde el catalizador de paladio y el sistema ligando de fosfina preferentemente, se presentan en una cantidad catalizadora; en un segundo solvente orgánico o mezcla de este tal como DMAc, una mezcla de DMAc y 2-metil-THF, THF, DMF, tolueno, y similares, con mayor preferencia,

DMAc; preferentemente, en el mismo solvente como se usó en la etapa anterior; preferentemente, a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente 100 °C, con mayor preferencia, a aproximadamente 80 °C; para obtener el compuesto correspondiente de Fórmula (I). Preferentemente, el compuesto de Fórmula (XI) se agrega a una mezcla del compuesto de Fórmula (XII), el catalizador de paladio y el agente de fosfina.

La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I-A) como se describe más detalladamente abajo en el Esquema 2.



Esquema 2

Por consiguiente, un compuesto apropiadamente sustituido de Fórmula (X-A), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en donde PG¹ es un grupo protector de nitrógeno apropiadamente seleccionado tal como Boc, Cbz, y similares, preferentemente, Boc; reacciona con zinc, preferentemente, polvo de zinc; en donde el zinc preferentemente, se presenta en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes molares, con mayor preferencia, se presenta en una cantidad en el intervalo desde

aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes molares, con mayor preferencia, aproximadamente 1,1 equivalentes molares; en presencia de una fuente de yodo, preferentemente, yodo; en donde la fuente de yodo preferentemente, se presenta en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta

5 aproximadamente 1,0 equivalentes molares, con mayor preferencia, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,5 equivalentes molares, con mayor preferencia, aproximadamente 0,3 equivalentes molares, con mayor preferencia, en una cantidad catalizadora suficiente para activar el zinc; en un primer solvente orgánico o mezcla de éste, en donde el primer solvente orgánico es

10 no reactivo a la fuente de yodo, tal como DMAc, una mezcla de DMAc y 2-metil-THF, THF, tolueno, DMF, y similares, con mayor preferencia, DMAc; preferentemente, a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente -20 °C hasta aproximadamente 10 °C, con mayor preferencia, a una temperatura de menos de aproximadamente 10 °C, con mayor preferencia, a aproximadamente -8 °C; para

15 obtener el compuesto correspondiente de Fórmula (XI-A). Preferentemente, el compuesto de Fórmula (XI-A) no está aislado. Preferentemente, el zinc y la fuente de yodo se mezclan previamente a la adición al compuesto de Fórmula (V-A), para activar el zinc.

El compuesto de Fórmula (XI-A) reacciona con un compuesto

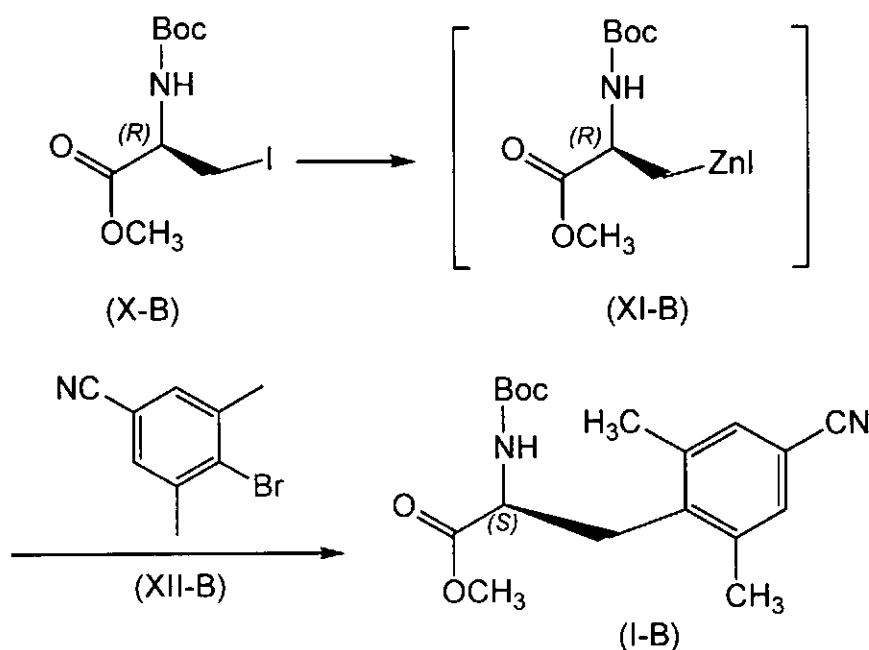
20 apropiadamente sustituido de Fórmula (XII-A), en donde LG¹ es un grupo saliente apropiadamente seleccionado, tal como, Cl, Br, I, y similares, preferentemente, Br; en donde el compuesto de Fórmula (XII-A) se presenta preferentemente, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes molares, con mayor preferencia, en una cantidad en el intervalo desde

25 aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 1,0 equivalentes molares, con mayor preferencia, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1,1 equivalentes molares; en presencia de un catalizador de paladio y un sistema ligando de fosfina tal como Pd₂(dba)₃ en combinación con P(o-tol)₃,

u2

cloruro de paladio en combinación con PPh_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, y similares, con mayor preferencia, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ en combinación con $\text{P}(\text{o-tol})_3$, en donde el catalizador de paladio y el sistema ligando de fosfina preferentemente, se presentan en una cantidad catalizadora; en un segundo solvente orgánico o mezcla de éste, tal como, DMAc, una mezcla de DMAc y 2-metil-THF, THF, DMF, tolueno, y similares, con mayor preferencia, DMAc; preferentemente, en el mismo solvente como se usó en la etapa anterior; preferentemente, a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C , con mayor preferencia, a aproximadamente 80°C ; para obtener el compuesto correspondiente de Fórmula (I-A). Preferentemente, el compuesto de Fórmula (XI-A) se agregar a una mezcla del compuesto de Fórmula (XII-A), el catalizador de paladio y el agente de fosfina.

La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I-B), como se describe más detalladamente abajo en el Esquema 3.



Esquema 3

Por consiguiente, un compuesto apropiadamente sustituido de Fórmula (X-B), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, reacciona con

zinc, preferentemente, polvo de zinc; en donde el zinc se presenta preferentemente, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes molares, con mayor preferencia, se presenta en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes molares, con mayor preferencia, aproximadamente 1,1 equivalentes molares; en presencia de una fuente de yodo, preferentemente, yodo; en donde la fuente de yodo preferentemente, se presenta en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1,0 equivalentes molares, con mayor preferencia, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,5 equivalentes molares, con mayor preferencia, aproximadamente 0,3 equivalentes molares, con mayor preferencia, en una cantidad catalizadora suficiente para activar el zinc; en un primer solvente orgánico o mezcla de éste, en donde el primer solvente orgánico es no reactivo a la fuente de yodo, tal como, DMAc, una mezcla de DMAc y 2-metil-THF, THF, tolueno, DMF, y similares, con mayor preferencia, DMAc; preferentemente, a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente -20 °C hasta aproximadamente 10 °C, con mayor preferencia, a una temperatura de menos que aproximadamente 10 °C, con mayor preferencia, a aproximadamente -8 °C; para obtener el compuesto correspondiente de Fórmula (XI-B). Preferentemente, el compuesto de Fórmula (XI-B) no está aislado. Preferentemente, el zinc y la fuente de yodo se mezclan previamente a la adición al compuesto de Fórmula (V-B), para activar el zinc.

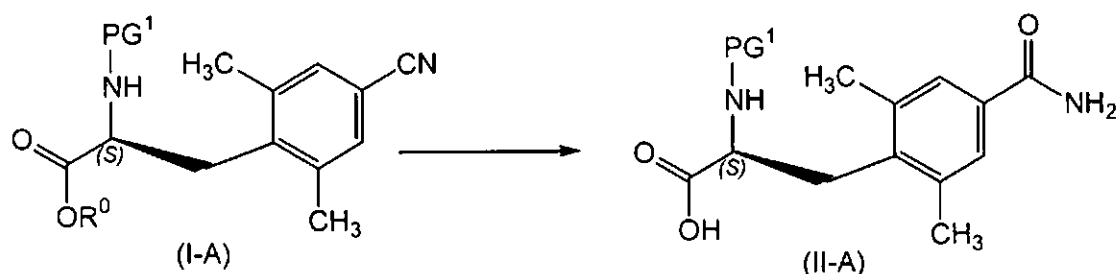
El compuesto de Fórmula (XI-B) reacciona con un compuesto apropiadamente sustituido de Fórmula (XII-B), en donde el compuesto de Fórmula (XII-B) preferentemente, se presenta en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes molares, con mayor preferencia, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 1,0 equivalentes molares, con mayor preferencia, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1,1 equivalentes molares; en presencia de un catalizador de paladio y un sistema ligando de fosfina tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ en

u4

combinación con $P(o\text{-tol})_3$, cloruro de paladio en combinación con PPh_3 , $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, y similares, con mayor preferencia, $Pd_2(dba)_3$ en combinación con $P(o\text{-tol})_3$, en donde el catalizador de paladio y el sistema ligando de fosfina preferentemente, se presentan en una cantidad catalizadora; en un segundo solvente orgánico o mezcla de éste, tal como, DMAc, una mezcla de DMAc y 2-metil-THF, THF, DMF, tolueno, y similares, con mayor preferencia, DMAc; preferentemente, en el mismo solvente como se usó en la etapa anterior; preferentemente, a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta aproximadamente $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, con mayor preferencia, a aproximadamente $80\text{ }^{\circ}\text{C}$; para obtener el compuesto correspondiente de Fórmula (I-B).

Preferentemente, el compuesto de Fórmula (XI-B) se agrega a una mezcla del compuesto de Fórmula (XII-B), el catalizador de paladio y el agente de fosfina.

La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (II-A), como se describe más detalladamente abajo en el Esquema 4.



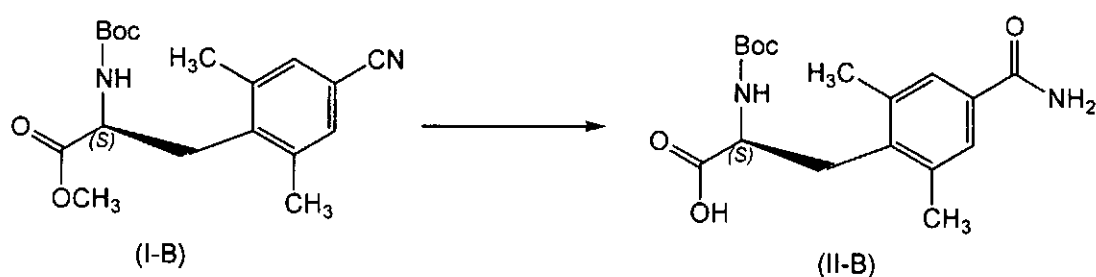
Esquema 4

Por consiguiente, un compuesto apropiadamente sustituido de Fórmula (I-A), en donde R^0 es, preferentemente, otro que no sea hidrógeno, y en donde PG^1 es un grupo protector de nitrógeno apropiadamente seleccionado tal como Boc, Cbz, y similares, preferentemente, PG^1 es Boc, se reacciona con un agente oxidante apropiadamente seleccionado, tal como, peróxido de hidrógeno, $LiOH$, $LiOOH$, y similares, preferentemente, peróxido de hidrógeno 30 %; en donde el agente oxidante

us

se presenta, preferentemente, en una cantidad excedente; en presencia de una base inorgánica, tal como, carbonato potásico, carbonato sódico, percarbonato sódico, y similares, preferentemente, carbonato potásico; en donde la base inorgánica se presenta, preferentemente, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes molares, con mayor preferencia, en una cantidad de aproximadamente 1,6 equivalentes molares; en un tercer solvente orgánico, tal como, DMSO, DMF, DMAc, NMP, y similares, preferentemente, DMSO; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 60 °C, preferentemente, a aproximadamente 45 °C; para obtener el compuesto correspondiente de Fórmula (II-A).

En una modalidad, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (II-B), como se describe más detalladamente abajo en el Esquema 5.



Esquema 5

Por consiguiente, un compuesto apropiadamente sustituido de Fórmula (I-B), reacciona con un agente oxidante apropiadamente seleccionado, tal como, peróxido de hidrógeno, LiOH, LiOOH, y similares, preferentemente, aproximadamente peróxido de hidrógeno 30 %; en donde el agente oxidante se presenta, preferentemente, en una cantidad excedente, con mayor preferencia, en donde el agente oxidante es una cantidad excedente de aproximadamente peróxido de hidrógeno 30 %; en presencia de una base inorgánica, tal como, carbonato potásico, carbonato sódico, percarbonato sódico, y similares, preferentemente, carbonato potásico; en donde la base inorgánica se presenta,

u6

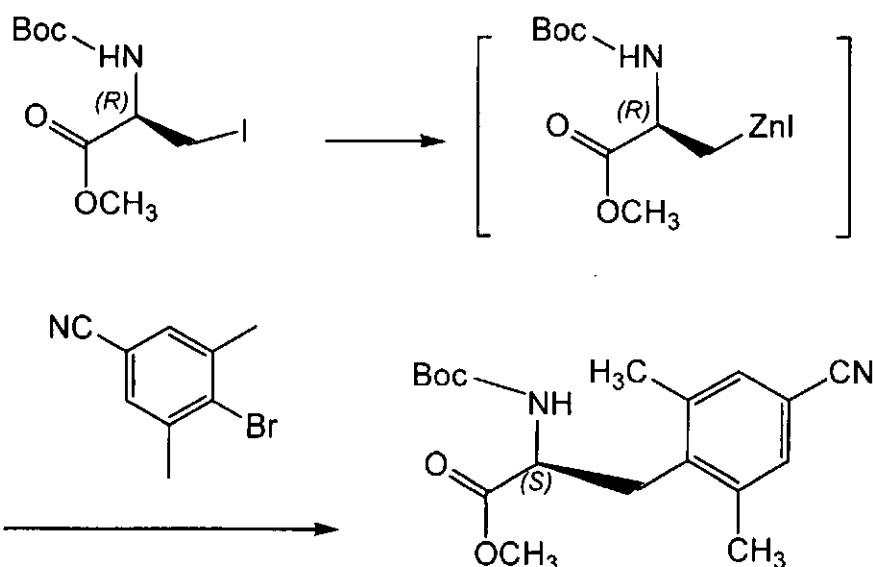
preferentemente, en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes molares, con mayor preferencia, en una cantidad de aproximadamente 1,6 equivalentes molares; en un tercer solvente orgánico tal como DMSO, DMF, DMAc, NMP, y similares, preferentemente, DMSO; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 60 °C, preferentemente, a aproximadamente 45 °C; para obtener el compuesto correspondiente de Fórmula (II-B).

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención y no se pretende que sean limitantes, ni deben interpretarse como limitantes de cualquier manera de la invención que se expone en las siguientes reivindicaciones.

En los ejemplos que siguen, se enumeran algunos productos de síntesis por haber sido aislados como residuos. El experto en la materia comprenderá que el término “**residuo**” no se limita al estado físico en el que el producto fue aislado, y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe, y similares.

Ejemplo 1

Preparación de éster metílico de 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilo-fenilo)-ácido propiónico



47

Etapas A:

Se agregó DMAc seco (300 ml), 2-Me-THF (150 ml), I₂ (25,4 g, 0,10 mol) y polvo de zinc (294,3 g, 4,5 mol), bajo nitrógeno a un matraz de 3 L de fondo redondeado con cuatro cuellos, un embudo de adición, un agitador mecánico, manta térmica, condensador y termopar. La suspensión acuosa resultante se agitó hasta que el color rojo del I₂ desapareció (aproximadamente 2 minutos). Durante la adición, se observó un aumento de temperatura (de 23 °C a 43 °C). Se enfrió la mezcla resultante con un baño de hielo/NaCl de aproximadamente -5 °C a -2 °C. Mientras estaba en esta temperatura, se agregó lentamente una solución de Boc-b-yodo-alanina-OCH₃ (también conocido como éster metílico de 2-terc-butoxicarbonilamino-3-yodo-ácido propiónico, 658,3 g, 2,0 mol) en una mezcla de DMAc (250 ml) y 2-Me-THF (500 ml) durante un período de dos horas. La temperatura de la mezcla resultante se mantuvo por debajo de los 10 °C y se añejó durante un período de 1 o 2 hora en el baño de hielo, luego se calentó hasta llegar a aproximadamente 15 °C para obtener una mezcla. La mezcla resultante enfriada se usó en la próxima etapa sin seguirla manipulando.

Etapas B:

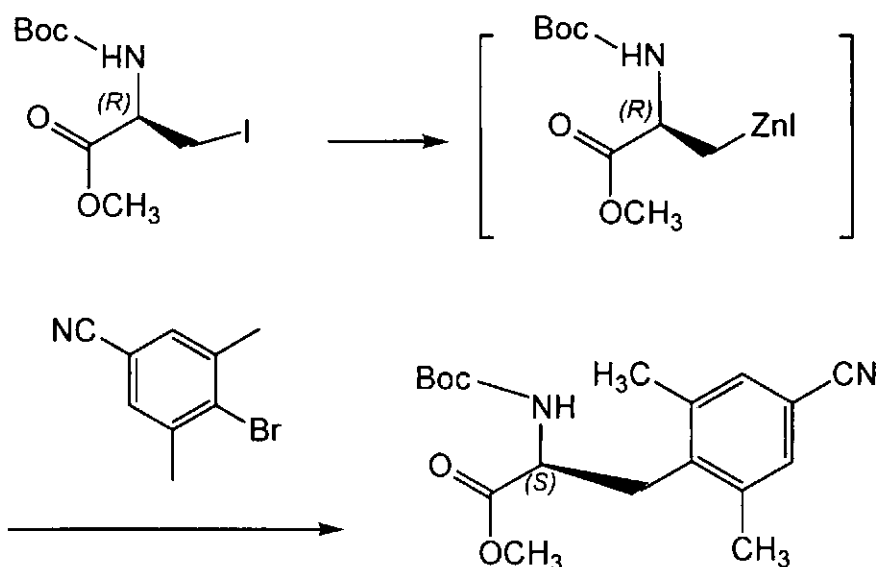
Se agregó 4-Yodo-3,5-dimetilo-benzamida (275 g, 1,0 mol), 2-Me-THF (500 ml) y DMA (200 ml) a un matraz de 5 L de fondo redondeado con cuatro cuellos equipado con un agitador mecánico, manta térmica, condensador, termopar y entrada de nitrógeno. Se agregó a la suspensión P(o-tol)₃ (24,5 g, 0,08 mol) y Pd₂(dba)₃ (36,6 g, 0,04 mol) y la suspensión acuosa resultante se calentó a 45-50 °C. Mientras estaba en esta temperatura, se agregó la mezcla preparada en la ETAPA A mediante una cánula durante una período de aproximadamente 1,5-2 horas. Se enfrió la mezcla resultante a temperatura ambiente. Se agregó sílice (275 g) y se agitó la suspensión acuosa durante aproximadamente 30 minutos. Se lavó la almohadilla de sílice con 2-Me-THF (3 X 500 ml) y EtOAc (3 X 1 L). Se templó la solución resultante con 2 L de 1,0 N HCl acuoso y se separaron las capas. Se extrajo la capa ácida con EtOAc (2 X 1 L). Se concentró la

capa orgánica a aproximadamente 5,0 L en un rotoevaporador y se enjuagó en agua (3 X 1 L) y salmuera al 50 % (2,0 L). Se quitaron los solventes con un rotoevaporador para obtener un sólido blanco opaco.

El compuesto base se cristalizó desde EtOAc (2 L) y heptano (2 L) como se indica a continuación. Después de 16 horas, se enfrió la mezcla resultante en un baño de hielo durante 2 horas y se agregó más heptano (500 ml) para completar la precipitación. El sólido se filtró y se secó en un horno al vacío a 55 °C durante 48 horas para obtener el compuesto base como un sólido blanco.

Ejemplo 2

Preparación de éster metílico de (S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-2,6-dimetilo-fenilo)-ácido propiónico

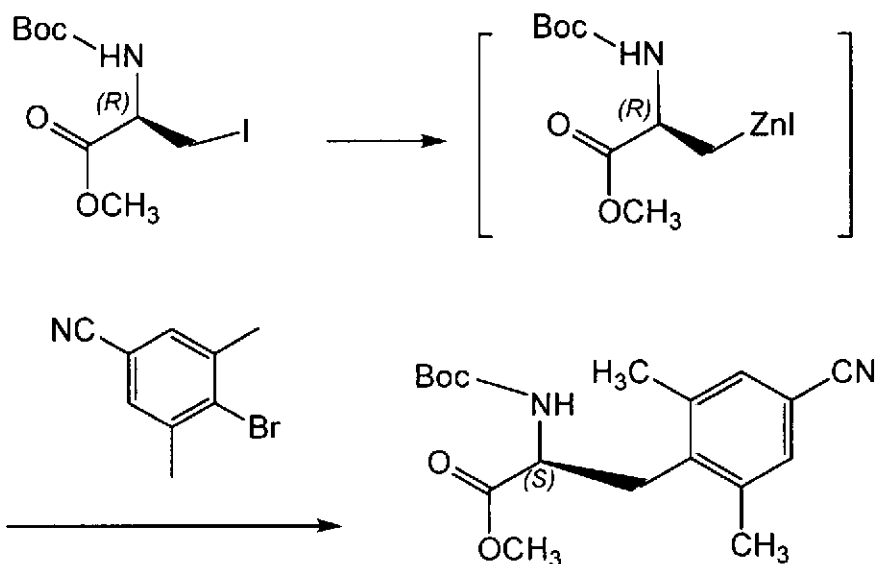


Se cargó un matraz de 500 ml de fondo redondeado con tres cuellos, un embudo de adición, un agitador mecánico, manta térmica y termopar bajo nitrógeno seco DMAc (2 ml), I₂ (38,1 mg, 0,15 mmol) y polvo de zinc activado (lavado con HCl al 10 %, enjuagado con H₂O y acetona) (393 mg, 6 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 23 °C hasta que el color rojo del I₂ desapareció (2 minutos). Se agregó lentamente una solución de éster metílico de Boc- β-yodo-L-alanina (1 g, 3 mmol) en DMAc (2 ml),

(cambio de temperatura de 21 °C a 29 °C) y se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 0,5-1 hora, luego se volvió a enfriar a 35 °C. Sucesivamente, se agregó a la mezcla resultante 4-bromo-3,5-dimetilo-benzonitrilo (315 mg, 1,5 mmol) en DMAc (6 ml), P(o-tol)₃ (36,5 mg, 0,12 mmol) y Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0,06 mmol). Se calentó la
 5 mezcla resultante a 70 °C agitándose durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (15 mL) y se filtró con STAND SUPER-CEL 815520. La solución de EtOAc se templó con 1 N HCl (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 50 ml) y luego con salmuera al 50 %, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y
 10 evaporaron a seco en vacío para obtener un sólido marrón. El compuesto base se cristalizó desde EtOAc (5 ml) y heptano (40 ml) para obtener un sólido blanco.

Ejemplo 3

Preparación de éster metílico de (S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-2,6- 15 dimetilo-fenilo)-ácido propiónico



EtapA: éster metílico de Boc- β -yodo-alanina

Se cargó un matraz de 2 L de fondo redondeado con cuatro cuellos equipado con una entrada de nitrógeno, un agitador mecánico, un embudo de adición y

un termopar con anhidro DMAc (500 ml) y yodo (16,8 g, 0,06 mol) para obtener una solución roja. Se agregó a la solución agitada polvo de zinc (143,9 g, 2,2 mol). Se observó que el color rojo de la mezcla resultante fue desapareciendo en aproximadamente 2 minutos y se observó un componente exotérmico (22 °C a aproximadamente 36 °C). Se enfrió la mezcla resultante a -8 °C y luego se agregó lentamente una solución de éster metílico de N-(*terc*-butoxicarbonil)-3-yodo-L-alanina (658 g, 2,0 mol) en anhidro DMAc (500 ml) durante aproximadamente 2 horas, manteniendo la temperatura de mezcla a aproximadamente 10 °C, sin agitar. La mezcla resultante enfriada se usó en la próxima etapa sin seguirla manipulando.

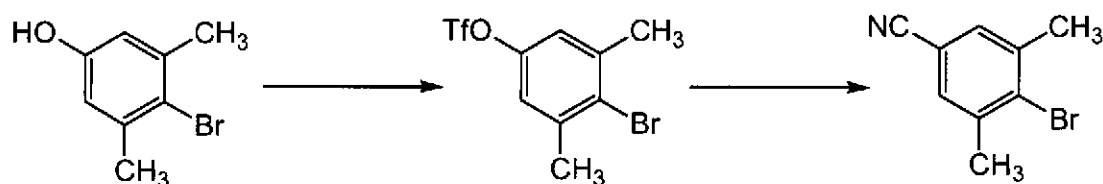
10 Etapa B: éster metílico de (S)-2-*terc*-Butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-2,6-dimetilo-fenilo)-ácido propiónico

Se cargó un matraz de 5 L de fondo redondeado con tres cuellos equipado con una entrada de nitrógeno, un agitador mecánico, un embudo de adición y una termopar con 4-bromo-3,5-dimetilo-benzonitrilo (210 g, 1,0 mol) y DMAc (750 ml). Se agitó y calentó la suspensión resultante a 35 °C para disolver los sólidos. Luego se agregó a la mezcla resultante P(o-tol)₃ (6,0 g, 0,02 mol), Pd₂(dba)₃ (9,2 g, 0,01 mol) y se calentó al mezcla resultante a aproximadamente 75-80 °C. La mezcla enfriada preparada en la ETAPA A anterior se agregó mediante una cánula a la mezcla de la reacción a una tasa que mantuvo la temperatura en aproximadamente 75-80 °C (aproximadamente 2 horas). Se enfrió la suspensión resultante a temperatura ambiente, luego se añejó durante la noche con agitación moderada. Luego se calentó la suspensión resultante a aproximadamente a 35-40 °C y se filtró con sílice (540 g). Se lavó la capa de sílice con DMAc (400 ml x 2), las soluciones combinadas con DMAc se enfriaron a aproximadamente 0-5 °C y luego se agregaron lentamente a una mezcla de hielo y agua desionizada. La mezcla resultante se mantuvo fría durante 2 horas, durante ese tiempo se observó la precipitación de un sólido blanco. Se calentó la mezcla resultante a temperatura ambiente y se añejó durante la noche. Se enfrió el precipitado sólido por filtración al vacío usando un embudo de Buchner. La torta de filtración se enjuagó con

agua desionizada (1 L x 3), se dejó secar al aire durante la noche y luego se secó en un horno al vacío durante la noche. Se agregó MeOH (1 L) al sólido y se enfrió la suspensión acuosa resultante a aproximadamente 0-5 °C, luego se añejó a esta temperatura durante 1 hora, agitando. Se recolectó el sólido por filtración, se lavó con metanol frío (400 ml) y se secó en un horno al vacío a 45 °C para obtener un compuesto base como un sólido blanco opaco.

Ejemplo 4

Preparación de 4-Bromo-3,5-dimetilo-benzonitrilo



Se agregó 4-Bromo-3,5-dimetilfenol (50,0 g, 0,25 mol desde Aldrich 99 %) y piridina (250 ml) a un matraz de 2 L de fondo redondeado con tres cuellos equipado con embudo de adición, un agitador mecánico y un termopar. Se enfrió la solución resultante a 0 °C y se agregó anhídrido trifluorometanesulfónico (anhídrido triflico) (80,5 g, 0,285 mol desde Aldrich 99 %) en gotas durante un período de 2 horas. Después de la adición, se mantuvo la mezcla resultante a 0 °C durante 15 minutos, luego se dejó durante la noche a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y se templó en H₂O (1,7 L) y EtOAc (1,7 L). Se separaron las capas de la mezcla bifásica resultante y se trató la capa orgánica con HCl 2N (2 x 1,0 L), luego se enjuagó una vez en agua (1,0 L) y una vez en salmuera al 50 %. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, luego se concentró hasta que se secó con un rotavapor para obtener éster de ácido trifluorometanesulfónico 4-bromo-3,5-dimetilo-fenilo denso como el aceite.

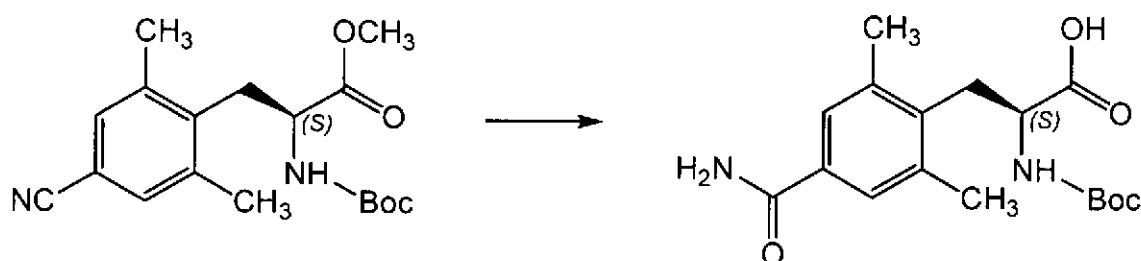
25

52

Se agregó éster de trifluoro-ácido metanosulfónico 4-bromo-3,5-dimetilofenilo (79,8 g, 0,24 mol) y AcCN (500 ml) a un matraz de 3 L de fondo redondeado con tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un adaptador de entrada de nitrógeno, manta térmica y termopar. Se agregó a la solución resultante Pd (PPh₃)₄ (27,7 g, 0,024 mol), CuI (9,2 g, 0,048 mol) y Zn (CN)₂ (79,8 g, 0,24 mol). Se agitó la mezcla resultante durante 45 minutos a 50 °C, DMAc (150 ml) y se agregó. La temperatura aumentó a 80-88 °C y la mezcla se añejó a esta temperatura durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 mL) y se filtró con STAND SUPER-CEL 815520. La torta SUPER-CEL se enjuagó con EtOAc (200 mL x 6). Se combinaron las soluciones EtOAc y se templaron con una mezcla 4:1:4 de NH₄Cl saturado: NH₄OH concentrado: H₂O (240 ml: 60 ml: 240 ml). Se separaron las capas y se enjuagó la capa orgánica una vez con agua (500 ml) y una vez con salmuera (500 ml), luego se concentró hasta que se secó en vacío para obtener un aceite denso rojo. El compuesto base se cristalizó desde EtOAc (135 ml) y heptano (500 ml) para obtener cristal blanco-amarillento.

Ejemplo 5

Preparación de (S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenilo)-ácido propiónico



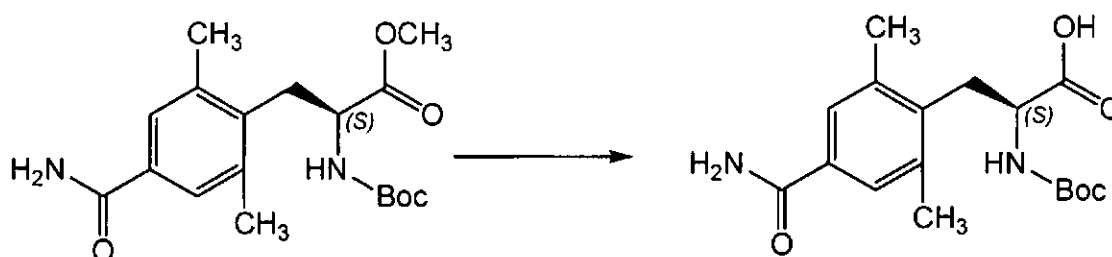
Se cargó un matraz de 500 ml de fondo redondeado con tres cuellos equipado con un agitador mecánico y termopar en nitrógeno con éster metílico de (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-ciano-2,6-dimetilfenilo)-ácido propiónico (166,2 mg,

53

0,5 mmol), DMSO (5,0 ml) y K_2CO_3 (75 mg, 0,5 mmol) y se enfrió la mezcla resultante en un baño de hielo. Luego se agregó a la mezcla resultante H_2O_2 al 30 % (110 ml) en gotas mediante una jeringa. Se calentó la mezcla resultante a temperatura ambiente. Se observó que los sólidos se disolvieron para obtener una solución clara. Después de agitar durante aproximadamente 2 horas a 45-50 °C, se agregó agua (10 ml), se aplicó frío y un producto precipitado y aislado por filtración. Se lavó el sólido blanco aislado con agua (2 x 25 ml), luego se secó durante 24 horas en una bomba de alto vacío para obtener el compuesto base como un sólido blanco.

Ejemplo 6

Preparación de 2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenilo)-ácido propiónico



Se agregó éster metílico de 2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenilo)-ácido propiónico (250 g, 0,713 mol), DMSO (750 ml) y H_2O_2 al 30 % (250 ml), a un matraz de 5 L de fondo redondeado con tres cuellos equipado con un embudo de adición, un agitador mecánico, manta térmica, condensador de reflujo, termopar y entrada de nitrógeno. Se disolvió carbonato potásico (158 g, 1,14 mol, 1,6 eq) en agua (750 ml) y se agregó en gotas durante 30 minutos. Durante la adición, se observó un aumento de temperatura (de 23 °C a 34 °C). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 42-45 °C y se controló el progreso de la reacción mediante un HPLC. Después de 3 horas, se agregó carbón activo a la mezcla caliente (ECOSORB-941) (37,5 g, 15 % por peso). Se produjo reflujo con la suspensión acuosa

resultante durante 1 hora y luego se filtró caliente mediante CELITE®. La almohadilla CELITE® se enjuagó con H₂O (1,5 L). Se enfrió la mezcla resultante a aproximadamente 10 °C y se templó con 2,0 N HCl (pH 2, 1,22 L) para obtener una mezcla que comprende un sólido blanco precipitado. La mezcla se añejó bajo agitación
5 durante un período de 4 horas en un baño de hielo y luego se filtró y secó durante 48 horas en un horno al vacío para obtener el compuesto base como un sólido cristalino blanco.

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención con ejemplos provistos para fines de ilustración, se entenderá que la
10 práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones o modificaciones usuales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Reivindicaciones

1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I)



en donde

10 PG¹ es un grupo protector de nitrógeno;

R⁰ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, C₁-₄alquilo y bencilo;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y C₁-₆alquilo;

R⁴ es arilo o heteroarilo; en donde

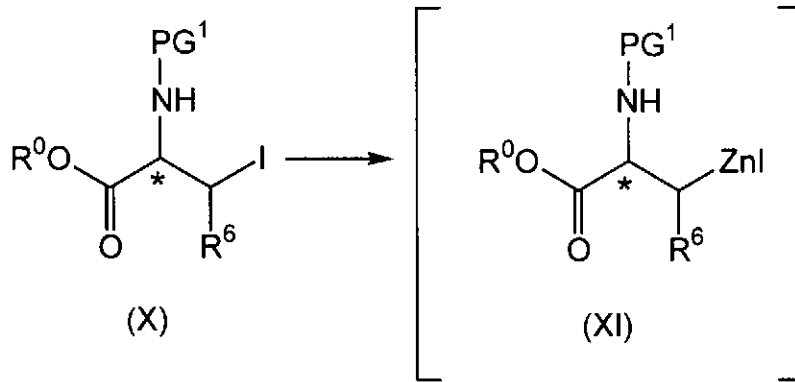
el arilo o el heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a cinco sustituyentes
 15 seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁-₆, alcoxi de C₁-₆, arilalcoxi de C₁-₆, arilalquilcarboniloxi de C₁-₆, heteroarilalquilcarboniloxi de C₁-₆, heteroarilo, hidroxilo, halógeno, aminosulfonilo, formilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁-₆, di(C₁-₆alquilo)aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, carboxilo y ciano; en donde

20 el alquilo de C₁-₆ puede sustituirse opcionalmente con amino, alquilamino de C₁-₆, o (alquilo de C₁-₆)₂amino; y en donde

la porción arílica de arilalquilcarboniloxi de C₁-₆ puede sustituirse opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁-₆, alcoxi de C₁-₆, halógeno, ciano, amino e hidroxilo;

25 y enantiómeros farmacéuticamente aceptables, diastereómeros farmacéuticamente aceptables, racematos farmacéuticamente aceptables y una sal farmacéuticamente aceptable de éstos; el proceso comprende

5



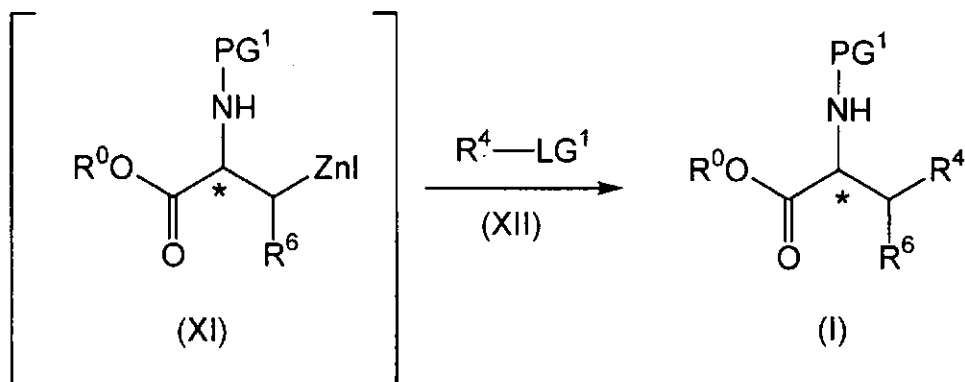
10 hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (X), en donde

PG¹ es un grupo de protección de nitrógeno con zinc; en la presencia de una fuente de yodo; en un primer solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos, en donde

el primer solvente orgánico no es reactivo a la fuente de yodo; para obtener el

15 compuesto correspondiente de Fórmula (XI);

20



hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (XI) con un compuesto de Fórmula (XII),

25 en donde

LG¹ es un grupo saliente; en presencia de un catalizador de paladio y un sistema de ligandos de fosfina; en un segundo disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos; para obtener el compuesto correspondiente de la Fórmula (I).

57

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde PG^1 es Boc.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^0 es metilo.

5

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el zinc es polvo de zinc.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el polvo de zinc está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5

10 equivalentes molares.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fuente de yodo es yodo.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el yodo está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 equivalentes molares.

15

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el primer solvente orgánico es DMAc.

20

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula (X) reacciona con el zinc a una temperatura menor que 10 °C.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el zinc y la fuente de yodo se mezclan antes de ser agregados al compuesto de Fórmula (X).

25

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde LG^1 es bromo.

58

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (XII) está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,0 equivalentes molares.

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el catalizador de paladio y el sistema ligando de fosfina es una combinación de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y $\text{P}(\text{o-tol})_3$.

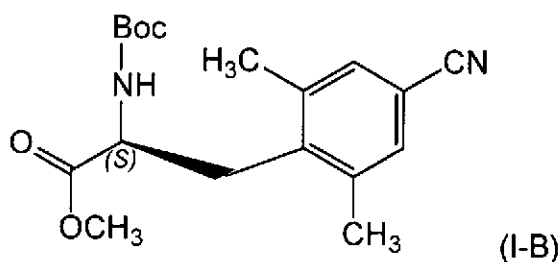
14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el segundo solvente orgánico es DMAc.

15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (X) reacciona con el compuesto de Fórmula (XII) a una temperatura en el rango de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C.

16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (XI) se agrega a una mezcla del compuesto de Fórmula (XII), el catalizador de paladio y el sistema ligando de fosfina.

17. Un compuesto preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 1.

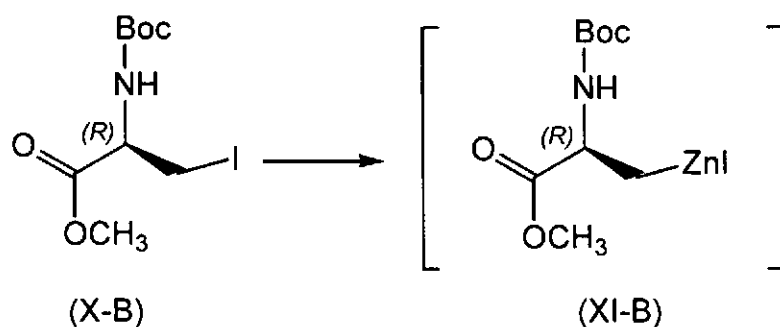
18. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I-B)



que comprende

59

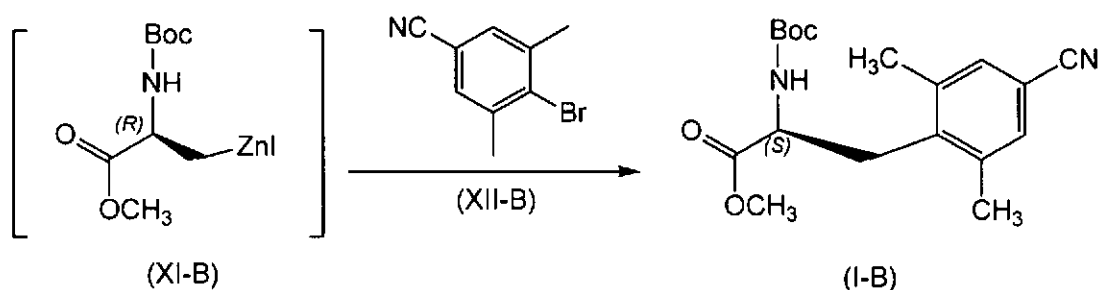
5



10

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (X-B) con zinc; en la presencia de una fuente de yodo; en un primer solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos, en donde el primer solvente orgánico no es reactivo a la fuente de yodo; para obtener el compuesto correspondiente de Fórmula (XI-B);

15



20

hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (XI-B) con un compuesto de Fórmula (XII-B); en presencia de un catalizador de paladio y un sistema de ligandos de fosfina; en un segundo disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos; para obtener el compuesto correspondiente a la Fórmula (I-B).

19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el zinc es polvo de zinc.

25

20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el polvo de zinc está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares.

21. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la fuente de yodo es yodo.

22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el yodo está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 equivalentes molares.

23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el primer solvente orgánico es DMAc.

24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el compuesto de Fórmula (X-B) reacciona con el zinc a una temperatura menor que 10 °C.

25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el zinc y la fuente de yodo se mezclan antes de ser agregados al compuesto de la Fórmula (X-B).

26. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el compuesto de Fórmula (XII-B) está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,0 equivalentes molares.

27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el catalizador de paladio y el sistema ligando de fosfina es una combinación de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y $\text{P}(\text{o-tol})_3$.

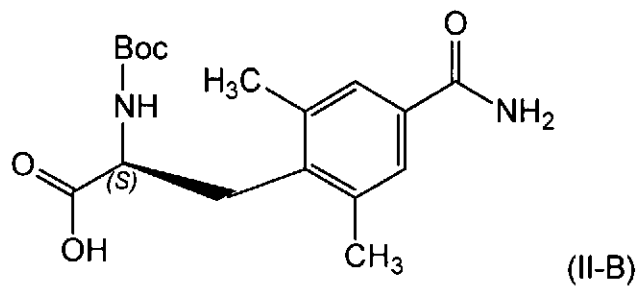
28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el segundo solvente orgánico es DMAc.

29. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el compuesto de la Fórmula (X-B) reacciona con el compuesto de Fórmula (XII-B) a una temperatura en el rango de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C.

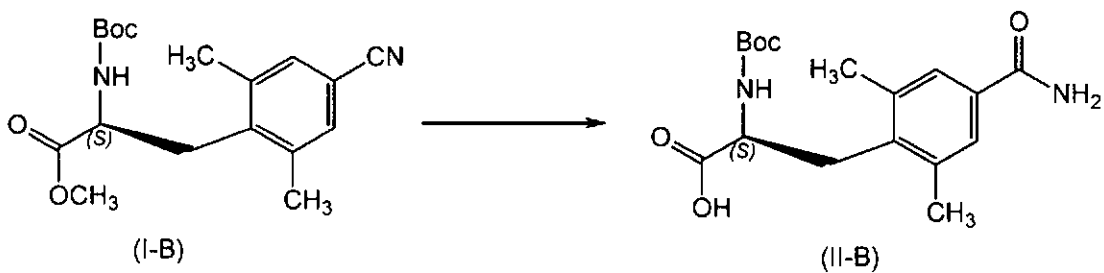
30. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde se agrega el compuesto de la Fórmula (XI) a una mezcla del compuesto de la Fórmula (XII), el catalizador de paladio y el sistema ligando de fosfina.

31. Un compuesto preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 18.

32. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (II-B)



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste; el proceso comprende



hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (I-B) con un agente oxidante, en presencia de una base inorgánica; en un tercer disolvente orgánico; para obtener el compuesto correspondiente de la Fórmula (II-B).

62

33. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el agente oxidante se selecciona del grupo que consiste de peróxido de hidrógeno, LiOH y LiOOH.

34. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el agente oxidante es
5 peróxido de hidrógeno.

35. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el agente oxidante es peróxido de hidrógeno al 30 % y está presente en una cantidad excesiva.

10 36. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la base inorgánica es carbonato potásico.

37. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la base inorgánica está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 1,0 a
15 aproximadamente 3,0 equivalentes molares.

38. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el tercer solvente orgánico es DMSO.

20 39. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el compuesto de la Fórmula (I-B) reacciona con el agente oxidante a una temperatura en el rango de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 60 °C.

40. Un compuesto preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 32.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 June 2010 (03.06.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/062590 A3

PCT

(51) International Patent Classification:
C07C 229/12 (2006.01) C07C 227/16 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/062191

(22) International Filing Date:
27 October 2009 (27.10.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/108,649 27 October 2008 (27.10.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FEIBUSH, Penina [US/US]; 1453 Schirra Drive, Ambler, PA 19002 (US). ANZALONE, Luigi [US/US]; 1096 Airport Road, West Chester, PA 19380 (US). VILLANI, Frank J. [US/US]; 2 Pinewood Lane, Perkasie, PA 18944 (US).

(74) Agents: TRACY, Timothy et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(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, CL, 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, PE, 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.

(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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
8 July 2010

WO 2010/062590 A3

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF PROTECTED L-ALANINE DERIVATIVES

(57) Abstract: The present invention is directed to a novel process for the preparation of protected L-alanine derivatives, useful as intermediates in the synthesis of compounds useful as mu/delta opioid modulators.

64

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 June 2010 (03.06.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/062590 A2

(51) International Patent Classification:
C07C 229/12 (2006.01) C07C 227/16 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/062191

(22) International Filing Date:
27 October 2009 (27.10.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/108,649 27 October 2008 (27.10.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FEIBUSH, Penina [US/US]; 1453 Schirra Drive, Ambler, PA 19002 (US). ANZALONE, Luigi [US/US]; 1096 Airport Road, West Chester, PA 19380 (US). VILLANI, Frank J. [US/US]; 2 Pinewood Lane, Perkasi, PA 18944 (US).

(74) Agents: TRACY, Timothy et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(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, CL, 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, PE, 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.

(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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))



WO 2010/062590 A2

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF PROTECTED L-ALANINE DERIVATIVES

(57) Abstract: The present invention is directed to a novel process for the preparation of protected L-alanine derivatives, useful as intermediates in the synthesis of compounds useful as mu/delta opioid modulators.

65



No. 11-051582- -00000-0000

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL

Fecha: 2011-04-27 15:56:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

- ☐ 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)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA NV

REFERENCIA	Radicación No.	11 051582
	Solicitud internacional	PCT/US2009/62191
	Fecha inicio fase nacional	27/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0 9732

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. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

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.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

17 JUN 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11