

I.Q.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063639-00000-0000

Fecha: 2011-05-24 10:46:04

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 95



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-63639

54. TÍTULO

PROCESO PARA LA PREPARACION DE FENILALANINA SUBSTITUIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

LEXICON PHARMACEUTICAS, INC.

DOMICILIO

THE WOODLANDS, TEXAS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

94-05-2011



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063639-00000-0000

Fecha: 2011-05-24 10:46:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

FORMULARIO UNICO 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: LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.

Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

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

Domicilio: The Woodlands,
Texas,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Hugh Alfred BURGOON

19696 Ellsworth Drive,
Strongsville,
Ohio 44149,
Estados Unidos de América ✓

3. Ian Fraser PICKERSGILL

115 Liberty Street,
Newtown,
Pennsylvania 18940,
Estados Unidos de América ✓

5. Wenxue WU

53 Zaitz Farm Road,
Princeton Junction,
New Jersey 08550,
Estados Unidos de América ✓

7. Matthew Mangzhu ZHAO

1 Whittier Street,
Edison,
New Jersey 08820,
Estados Unidos de América ✓

2. Ramanaiah C. KANAMARLAPUDI

10 Langon Hollow Road,
Bridgewater,
New Jersey 08807-5561,
Estados Unidos de América ✓

4. Zhi-Cai SHI

50 Monica Way,
Monmouth Junction,
New Jersey 08852,
Estados Unidos de América ✓

6. Haiming ZHANG

1125 Park Place, Suite 2-408,
San Mateo,
California,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/081054

Publicación Internacional No. WO 2010/047712 A1

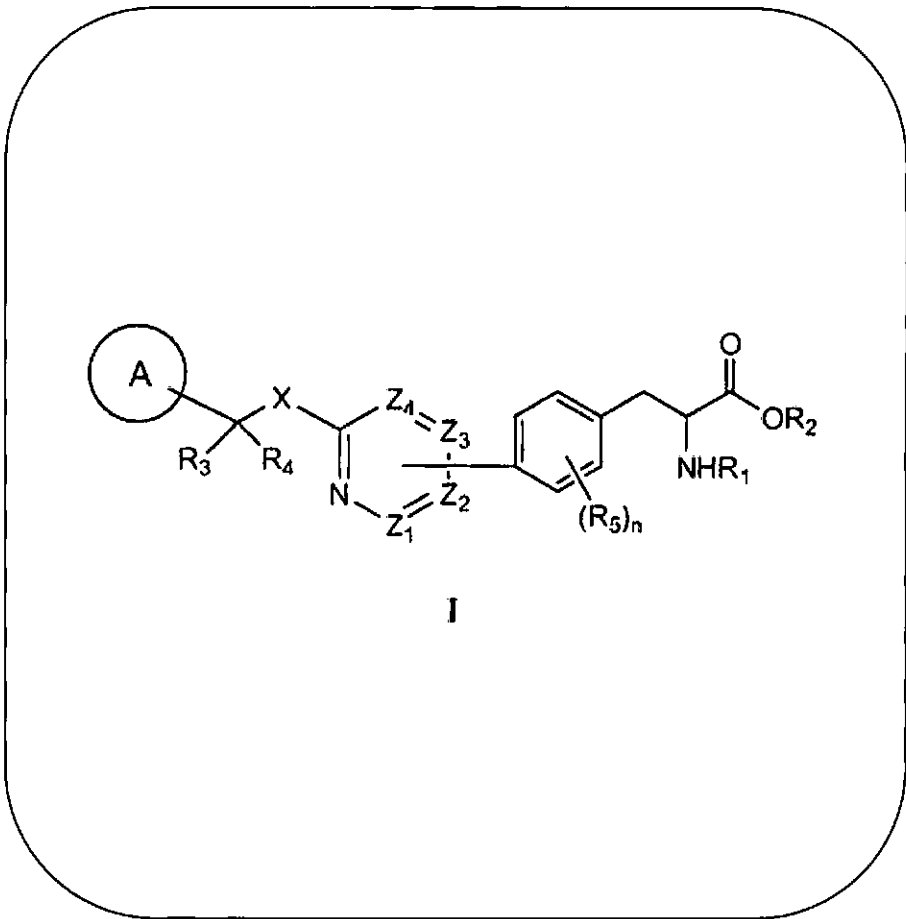
Fecha: 24 de octubre de 2008

Fecha: 29 de abril de 2010

6	Título (54) <u>PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE FENILALANINA SUBSTITUIDA</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 239/042</u>		
8	Prioridad SI ☐ NO ☒	(33) País de Origen _____	(32) Fecha _____
8		(31) Número de Solicitud _____	
9	Comprobante de pago No.: <u>11-0040740</u> Fecha: <u>02 de mayo de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0038574</u> Fecha: <u>25 de abril de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0040728</u> Fecha: <u>02 de mayo de 20011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0040811</u> Fecha: <u>02 de mayo de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0044218</u> Fecha: <u>09 de mayo de 2011</u>		
10	Anexos:		
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.		
☒	Comprobante de pago por 62 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$1.674.000.oo.		
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.		
☒	Poderes, si fuere el caso.		
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
☐	Declaraciones.		
☐	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☐	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.		
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.		
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.		
☒	Arte final 12x12		
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.		
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/047712 A1

Descripción:

Páginas 61 en español

Reivindicaciones: Número (s) 72

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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



The State of Texas
Secretary of State

Not for use within the United States of America.

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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

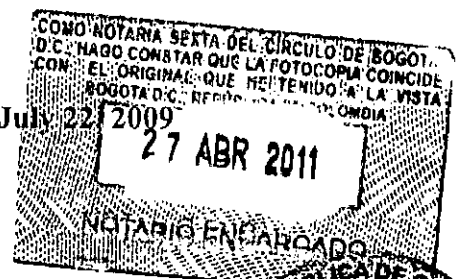
1. Country: United States of America
- This public document
2. has been signed by STACEY L ALSTON
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Texas
4. and bears the seal/stamp of STACEY L ALSTON, Notary Public, State of Texas, Commission Expires: 07-15-12

CERTIFIED

5. at Austin, Texas
7. by the Secretary of State of Texas
8. Certificate No. N-707246
9. Seal

6. on July 22, 2009

10. Signature:



Hope Andrade
Hope Andrade
Secretary of State
ST/d



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, B - COLOMBIA

181

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.

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

Woodlands, Texas 77381, United States of America

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65.620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante

principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso- administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third alternate representative is to replace the second one, or both of the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official in Colombia or Consulate abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the appropriate alternate shall take his place. When the absence of the principal representative, or of the first or second alternate representative, or of the first or second alternate depending on the exercise will suffice. The exercise of the power of attorney by the first, second or third alternates in their turn shall be sufficient. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service

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

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

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

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

Firma/Signature



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 ABR 2011
NOTARIO ENCARGADO



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

compareció(eron) personalmente _____

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

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

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los _____ días del mes de _____

de 200 _____ compareció(eron) ante mí,

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

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que _____ es una Sociedad/Compañía

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

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es _____

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

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

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

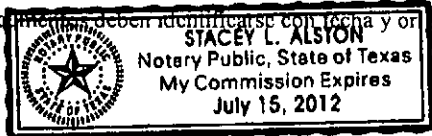
Ciudad _____

Estado _____

Hoy _____ de 200 _____

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

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen



NOTARIAL SEAL

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

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

personally appeared _____

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

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

On this 14th day of July

200 9 appeared before me **Max Bachrach, Ph.D., J.D.,**
Associate General Counsel, Patents

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

I certify:

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

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That **Lexicon Pharmaceuticals, Inc.** is a
Corporation/Company legally

constituted and in existence in accordance with the laws of the
State of **Delaware, United States of America**

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

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

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

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

City **The Woodlands**

State **Texas, United States**

This 14th day of July 200 9

* Documents must be identified with date and origin

Stacey L. Alston
NOTARY PUBLIC

9

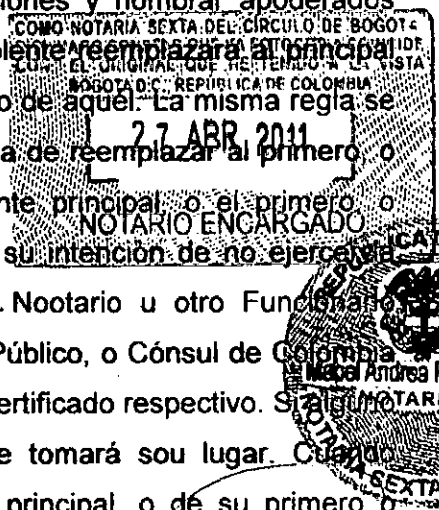
TRADUCCIÓN OFICIAL No.09/019 de un documento escrito en inglés y español, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio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

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

181

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

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



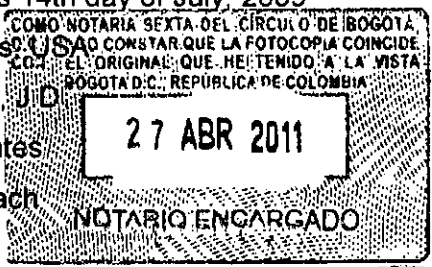
Hilda Aguilera de Piedrahita

TRADUCCION OFICIAL No. 09/019
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

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

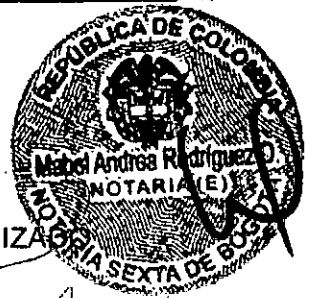
Dado y Firmado hoy/Given and Signed this 14th day of July, 2009

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



© CAVELIER ABOGADOS
 wpc1718/ID.153176

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)
 NOTARIO PUBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO



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

(Sello preimpreso del Estado de Texas)

SECRETARIA DE ESTADO

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

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. Ha sido suscrito por STACEY L. ALSTON

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

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

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

Certificada

5. En Austin, Texas

6. el 22 de Julio, 2009

7. Por el Secretario de Estado de Texas

8. Certificado No. N-707246

9. SELLO

10. Firma

(Firmado) Hope Andrade

SECRETARIO DE ESTADO

ST/II

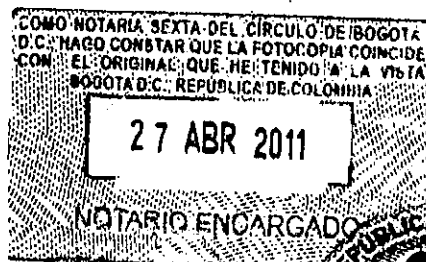
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina

Para su confrontación y a la cual me remito.

Colo- 17128-841-001-1



Hilda Guzmán Aguilera
TRADUCCION OFICIAL No. 029-D-9
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 April 2010 (29.04.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/047712 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 239/42 (2006.01) C07C 43/23 (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01)

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

(21) International Application Number:
PCT/US2008/081054

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

(22) International Filing Date:
24 October 2008 (24.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

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

(72) Inventors; and

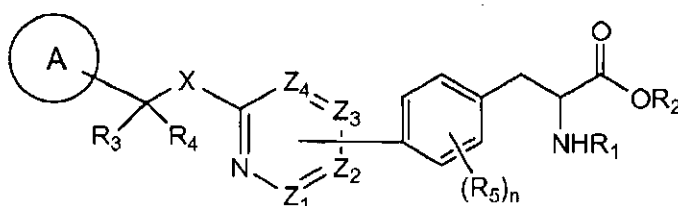
(75) Inventors/Applicants (for US only): BURGOON, Hugh, Alfred [US/US]; 403 Lakeside Blvd., Hamilton, NJ 08610 (US). KANAMARLAPUDI, Ramanaiyah, C. [US/US]; 10 Langon Hollow Road, Bridgewater, NJ 08807 (US). PICKERSGILL, Iain, Fraser [GB/US]; 115 Liberty Street, Newtown, PA 18940 (US). SHI, Zhi-Cai [CN/US]; 50 Monica Way, Monmouth Junction, NJ 08852 (US). WU, Wenxue [US/US]; 53 Zaitz Farm Road, Princeton Junction, NJ 08550 (US). ZHANG, Haiming [CN/US]; 3 Coburn Road, Pennington, NJ 08534 (US). ZHAO, Matthew, Mangzhu [US/US]; 1 Whittier Street, Edison, NJ 08820 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF SUBSTITUTED PHENYLALANINES

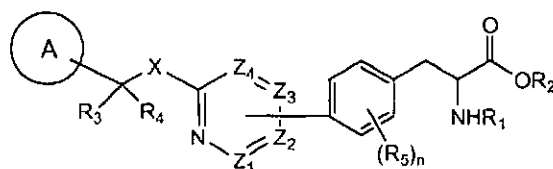


I

(57) Abstract: Intermediates and synthetic processes for the preparation of substituted phenylalanine-based compounds (e.g., of Formula I) are disclosed:

WO 2010/047712 A1

Título: Proceso para la preparación de fenilalanina substituida.



1

Resumen: intermediarios y procesos sintéticos para la preparación de compuestos basados en fenilalanina substituida (ej. de la formula 1) son demostrados:

Procesos para la preparación de fenilalanina substituida.

1. Ámbito de la invención

Esta invención es relacionada a los procesos sintéticos usados para hacer compuestos basados en fenilalanina substituida.

2. Antecedentes

El neurotransmisor serotonina [5- hidroxí triptamina (5- HT)] es parte de múltiples facetas del sistema nervioso central en el control del humor y la regulación del sueño, ansiedad, alcoholismo, abuso de drogas, ingestión de alimentos y comportamiento sexual. En tejidos periféricos, la serotonina es reportada por actuar en la regulación del tono vascular, motilidad intestinal, hemostásis primaria, y respuestas inmunes reguladas por las células. Walther, D.J., et al., ciencia 299:76 (2003).

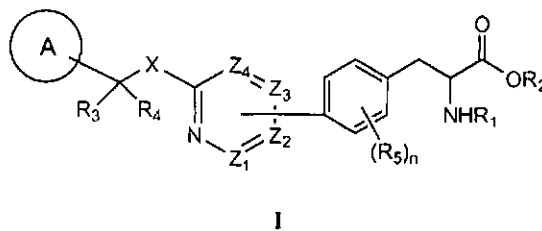
La enzima hidroxilasa triptófano (TPH) cataliza el paso limitrofe de ritmo de la bio síntesis de la serotonina. Dos iso formas de TPH han sido reportadas: TPH2, la cual se expresa en la periferia, primariamente en el tracto gastrointestinal (GI), y; TPH2, la cual es expresada en el cerebro. Id. La iso forma TPH1 es codificada por el gen tph1; TPH2 es codificada por el gen tph2. Id.

Los ratones genéticamente deficientes por el gen tph1 ("ratones de knock-out") han sido reportados. En un caso, el ratón según el reporte expreso cantidades normales de serotonina en regiones cerebrales clásicamente serotoninérgicas, pero no tuvieron suficiente serotonina en la periferia. Id. En otra, los 20 ratones knock-out exhibieron actividades cardiacas anormales, lo cual se le atribuye a la falta de serotonina periférica. Cote, F., et al., PNAS 100(23):13525-13530 (2003).

Ya que la serotonina está envuelta en tantos procesos bio químicos, las drogas que afectan los niveles de serotonina son acompañados a menudo por efectos adversos. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos métodos para afectar los niveles de serotonina.

3. Resumen de la invención

Esta invención comprende la preparación de compuestos de la formula I:



Y sales y disolventes farmacéuticamente aceptables de ellos, en donde los varios sustituyentes son aquí definidos. Al ser administrados a mamíferos, los compuestos preferidos de esta fórmula inhiben TPH (ej., TPH 1), y pueden ser útiles en el tratamiento de varias enfermedades y desordenes.

Esta invención también está dirigida a varios intermediarios que son útiles en la síntesis de los compuestos de la formula I.

4. Descripción detallada

Esta invención está basada en el descubrimiento de un proceso novedoso que puede ser usado para preparar compuestos de la formula I eficientemente. Cuando es administrada a mamíferos, los compuestos preferidos de la formula I inhiben el TPH periférico, y pueden ser usados en el tratamiento de varias enfermedades y desordenes, incluyendo desordenes del tracto GI. Ver generalmente, el No de aplicación de patente 11/ 638, 677, archivado el 12 de Diciembre, 2008.

4.1. Definiciones

A menos que se indique de otra manera, el termino "alquenilo" significa una cadena recta, con ramas y /o cíclicos de hidrocarburo teniendo desde 2 hasta 20 (ej., 2 a 10 o 2 a 6) átomos de carbón, y 20 incluyendo por lo menos una unión doble de carbón- carbón. Fracciones representativas de alquenilo incluyen vinilo, alilo 1, 1-butenilo, 2- butenilo, iso butilenilo, 1- pentenilo, 2- pentenilo, 3-metilo- 1- butenilo, 2- metilo- 2- butenilo, 2,3- dimetilo- 2- butenilo, 1-hexenilo, 2- hexenilo, 3- hexenilo, 1- heptenilo, 2- heptenilo, 3-heptenilo, 1- octenilo, 2- octenilo, 3- octenilo, 1- nonenilo, 2-nonenilo, 3- nonenilo, 1-decenilo, 2- decenilo y 3- decenilo.,

A menos que se indique de otra manera, el termino "alquilo" significa una cadena recta, con ramas y/ o cíclica ("ciclo alquilo") de hidrocarburo que tiene desde 1 hasta 20 (ej., 1 a 10 o 1 a 4) átomos de carbón. Fracciones alquilos que tienen desde 1 hasta 4 carbonos son conocidos como "Alquilos menores." ejemplos de grupos alquilos incluyen, pero no son limitados a, metilo, etilo, propilo, iso propilo, n-butilo, t- butilo, iso butilo, pentilo, hexilo, iso hexilo, heptilo, 4, 4- de metilo pentilo, octilo, 2,2,4- tri metilo pentilo, nonilo, decilo, undecilo,

y dodecilo, fracciones ciclo alquilos pueden ser mono cíclicos o multi cíclicos, y ejemplos incluyen ciclo propilo, ciclo butilo, ciclo pentilo, ciclo hexilo, y adamantilo. Ejemplos adicionales de fracciones alquilos tienen porciones lineares, con ramas, y/ o cíclicas (ej., 1- 5 etilo- 4- metilo- ciclo hexilo). El termino "alquilo" incluye hidrocarburos saturados como también fracciones de alquenilo y alquinilo .

A menos que se indique de otra manera, el termino "alquilarilo" o "alquilo- arilo" significa una fracción alquilo unida a una fracción de arilo.

A menos que se indique de otra manera, el termino "alquilo hetero arilo" o "alquilo- hetero arilo" significa una fracción alquilo unida a una fracción hetero arilo.

A menos que se indique de otra manera, el termino "alquilo hetero ciclo" o "alquilo- hetero ciclo" significa una fracción alquilo unida a una fracción heterociclo.

A menos que se indique de otra manera, el termino "alquinilo" significa una cadena recta, con ramas o cíclica de hidrocarburo teniendo desde 2 hasta 20 (ej., 2 a 20 o 2 a 6) átomos de carbón, e incluyendo por lo menos una unión triple carbón- carbón. Fracciones alquinilo representativas incluyen acetilenilo, propinilo, 1- butinilo, 2- butinilo, 1- pentinilo, 2- pentinilo, 3- metilo- 1- butinilo, 4- pentinilo, 1- hexenilo, 2- hexenilo, 5- hexenilo, 1- heptinilo, 2- heptinilo, 6- heptinilo, 1- octinilo, 2- octinilo, 7- octinilo, 1- noniline, 2- noniline, 8- noniline, 1- decenilo, 2- decenilo y 9- decenilo.

A menos que se indique de otra manera, el termino "alkoxy" significa un grupo O- alquilo. Ejemplos de grupos alkoxy incluyen, pero no son limitados a, - OCH₃, - OCH₂CH₃, - O (CH₂)₂CH₃,

-O (CH₂)₃CH₃, -O (CH₂)₄CH₃, y O (CH₂)₅CH₃.

A menos que se indique de otra manera, el termino "arilo" significa un aro aromático o un sistema de aros aromáticos o parcialmente aromáticos compuestos de carbón y átomos de hidrógeno. Una fracción de arilo puede contener varios aros unidos o fusionados juntos. Ejemplos de fracciones de arilo incluyen, pero no son limitados a, antracenilo, asulenilo, bi fenilo, fluorenilo, indan, indenilo, naftilo, fenantrenilo, fenilo, 1, 2, 3, 4- tetra hidro- naftaleno, y tolilo.

A menos que se indique de otra manera, el termino "halógeno" y "haló" comprende floro, cloro, bromo y yodo.

A menos que se indique de otra manera, el termino "hetero alquilo" se refiere a una fracción de alquilo en la cual por lo menos uno de sus átomos de carbón ha sido remplazado por un hetero átomo (ej., N, O ó S).

A menos que se indique de otra manera, el termino "hetero arilo" significa una fracción de arilo en donde por lo menos uno de sus átomos de carbón ha sido remplazado por un hetero átomo (ej., N, O ó S).

Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, acridinilo, benzo midazolilo, benzo furanilo, benzo iso tiazolilo, benzo iso xazolilo, benzo quinazolinino, benzo tiazolilo, benzo xazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, iso tiazolilo, iso xazolilo, oxa diazolilo, oxa zolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo,

pirimidilo, pirrolilo, quina zolinilo, quino linilo, tetra zolilo, tiazolilo and tria zinilo.

A menos que se indique de otra manera, el termino "hetero arilo alquilo" o "hetero arilo- alquilo" significa una fracción de hetero arilo unida a una fracción alquilo.

A menos que se indique de otra manera, el termino "hetero ciclo" se refiere a un mono ciclo aromático, parcialmente aromático o no- aromático o un aro poli cíclico o un sistema de aros que contiene carbón, 10 hidrógeno y por lo menos un hetero átomo (ej., N, O ó S). Un hetero ciclo puede contener aros múltiples (ej., dos o más) unidos o fusionados el uno al otro. Los hetero ciclos incluyen hetero arilos. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, benzo [1,3] dio xolano, 2, 3- di hidro- benzo [1,4] dio xinilo, cinolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirolidinonilo, pirolidinilo, tetra hidro furanilo, tetra hidro piranilo, tetra hidro piridinilo, tetra hidro pirimidinilo, tetra hidro tio fenilo, tetra hidro tio piranilo y valero lactamilo.

A menos que se indique de otra manera, el termino "hetero cicle alquilo" o "hetero cicle- alquilo" se refiere a una fracción hetero cicle unida a una fracción de alquilo.

A menos que se indique de otra manera, el termino "hetero ciclo alquilo" se refiere a un hetero ciclo no- aromático.

A menos que se indique de otra manera, el termino "hetero ciclo alquilo alquilo" o "hetero ciclo alquilo- alquilo" se refiere a una fracción hetero ciclo alquilo unida a una fracción alquilo.

A menos que se indique de otra manera, el termino "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas de ácidos o

bases no- tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos inorgánicos y bases y ácidos y bases orgánicas. Sales bases de adición farmacéuticamente adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y zinc o sales orgánicas hechas de lisina, N, N'- di bencilo etileno di amino, cloro procaina, colina, di etano lamino, etileno di amina, meglumina (N- metil glucamina) y procaina, Ácidos no- tóxicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, ácidos orgánicos y no- orgánicos como acetilo, algínico, antranílico, benzene sulfónico, 30 benzoico, camfor sulfónico, cítrico, etene sulfónico, fórmico, fumarico, furóico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, hidro brómico, hidro clórico, isetiónico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanesulfónico, mícico, nítrico, pamóico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, steárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, y p- toluenesulfónico, ácidos no- tóxicos específicos incluyen hidroclicórico, hidrobrómico, fosfórico, sulfúrico, y ácidos metanesulfónico. Ejemplos de sales específicas también incluyen sales hidro cloruro y sales mesilato. Otras son reconocidas en el arte. Ver, ej., Remington's Ciencias Farmacéuticas (ed. 18, Mack Publishing, Easton PA: 1990) y Remington: La Ciencia y Practica de la Farmacia (ed. 19., Mack Publishing, Easton PA: 1995).

A menos que se indique de otra manera, el termino "grupo protector" o "grupo de protección," cuando es usado para referirse a parte de una molécula sujeta a una reacción química, significa una fracción química que no es reactiva bajo las condiciones de esa reacción química, y la cual puede ser removida para proveer una fracción que es reactiva bajo dichas condiciones. Los grupos de protección son reconocidos en el arte. Ver, ej., Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., Grupos Protectores en Síntesis Orgánica (3rd

ed., John Wiley e hijos: 1999); Larock, R.C., Transformaciones Orgánicas Comprensivas (2^a ed., John Wiley e hijos: 1999).

A menos que se indique de otra manera, el termino "pseudo halógeno" se refiere a un anión poli atómico que semeja un ion haluro en su sustitución de base- acida, y sustitución, y química redox, generalmente tiene baja basicidad, y forma radicales libres bajo las condiciones de polimerización de transferencia de átomos. Ejemplos de pseudo halógenos incluyen iones de azida, cianuro, cianato, tio cianato, tio sulfato, sulfonatos, y haluros sulfonilos.

A menos que se indique de otra manera, el termino "mezcla estéreo isomérica" comprende mezclas racémicas como también mezclas estéreo méricamente enriquecidas (ej., R/S = 30/ 70, 35/ 65, 40/ 60, 45/ 55, 55/ 45, 60/ 40, 65/ 35 y 70/ 30).

A menos que se indique de otra manera, el termino "estéreo méricamente pura" significa una composición que comprende un estero isómero de un compuesto y es substancialmente libre de otros estero isómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estero méricamente pura de un compuesto que tiene un estéreo centro será substancialmente libre del estero isómero opuesto del compuesto. Una composición estéreo méricamente pura de un compuesto que tiene dos estéreo centros será substancialmente libre de otros **diastereoisómeros** del compuesto. Un compuesto estéreo méricamente puro típico comprende más que cerca de 80 % por peso de un estéreo isómero del compuesto y menos que cerca de 20% por peso de otros estéreo isómeros del compuesto, mayor que cerca del 90 % por peso de un estéreo isómero del compuesto y menos que cerca del 10 % por peso de otros estéreo isómeros del compuesto, y más que cerca del 95 % por peso de un estéreo isómero del compuesto y

menos que aproximadamente 5% por peso de otros estéreo isómeros del compuesto, mayor que aproximadamente 97% por peso de un estéreo isómero del compuesto y menos que cerca del 3 % por peso de otros estéreo isómeros del compuesto, o mayor que cerca del 99 % por peso de un estéreo isómero del compuesto y menos que cerca del 1 % por peso de otros estéreo isómeros del compuesto.

A menos que se indique de otra manera, el termino "substituido," cuando se usa para describir una estructura química o fracción, se refiere a un derivativo de esa estructura o fracción en donde uno o más de sus átomos de hidrógeno es substituido con una fracción química o grupo funcional como por ejemplo, pero no limitado a, alcohol, aldehído, alkoxy, alkanoiloxi, alkoxy carbonilo, alquenilo, alquilo (ej., metilo, etilo, propilo, t- butilo), alquinilo, alquilo carboniloxilo (-OC (O) alquilo), amida (-C (O) NH-

Alquilo- o alquilos 1 NHC (O) alquilo), amidinilo (-C (NH) NH- alquilo o C (NR) NH₂), amina (primariamente, secundariamente y terceramente como alquilo amino, arilo amino, arilo alquilo amino), aroilo, arilo, ariloxi, aso, carbamoilo ((-NHC (O) O- alquilo - o OC (O) NH- alquilo), carbamoilo (ej., CONH₂, como también CONH- alquilo, CONH- arilo, and CONH-arilo alquilo), carbonilo, carboxilo, acido carboxílico, acido anhídrido carboxílico, cloruro de acido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (ej., metoxi, etóxi), guanidino, halo, halo alquilo (ej., - CC₁₃, - CF₃, -C (CF₃)₃), hetero alquilo, semiacetales, imina (primario y secundario), iso cianato, iso tio cianato, cetona, nitrilo, nitro, oxo, fosfodiéster, sulfuro, sulfo amido, (ej., SO₂ NH₂), sulfona, sulfonilo, (incluyendo alquilo sulfonilo, arilo sulfonilo y arilo alquilo sulfonilo), sulfoxido, tioles (ej., sulfhidrilo, tio éter) y urea (- NHCONH- alquilo-).

A menos que se indique de otra manera, el termino "incluye" tiene el mismo significado que "incluye, pero no son limitantes a," y el termino "incluye" tiene el mismo significado de "incluye, pero no es limitante a," similarmente, el termino "como por ejemplo" tiene el mismo significado que el termino "como por ejemplo, pero no limitado a".

A menos que se indique de otra manera, uno o más adjetivos inmediatamente antes de una serie de sustantivos deben ser construidos como aplicables a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la frase "alquilo opcionalmente sustituido, arilo, o hetero arilo" tiene el mismo significado que "alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o hetero arilo opcionalmente sustituido." a menos que se indique de otra manera, una estructura o nombre de un compuesto o género de compuestos comprende todas las formas de dicho compuesto o género de compuestos, y todas las composiciones que comprenden dicho compuesto o género de compuestos.

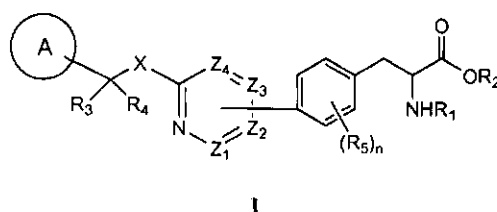
Se debe notar que una fracción química que forma parte de un compuesto mayor puede ser descrita aquí usando un nombre comúnmente conocido a él cuando existe como una única molécula o un nombre comúnmente de acuerdo a su radical. Por ejemplo, los términos "piridina" y "piridilo" son acordados con el mismo significado cuando se usan para describir una fracción adjunta a otra fracción química. Por lo tanto, las dos frases "XOH, en donde X es piridilo" y "XOH, en donde X es piridina" son conocidos por tener el mismo significado, y comprenden los compuestos piridina- 2- ol, piridina- 3 ol y piridina- 4- ol.

También se debe denotar que si la estereo química de una estructura o porción de una estructura no es indicada con, por ejemplo, negrilla o líneas punteadas, la estructura o la porción de la estructura debe ser interpretada como si comprendiera todos los estereo isómeros de sí

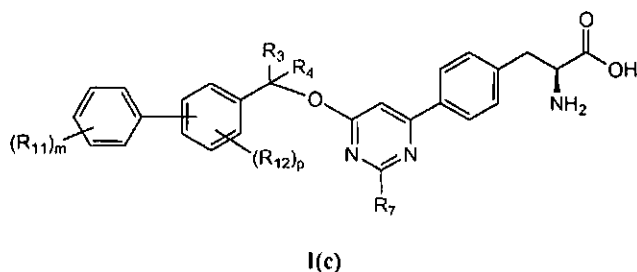
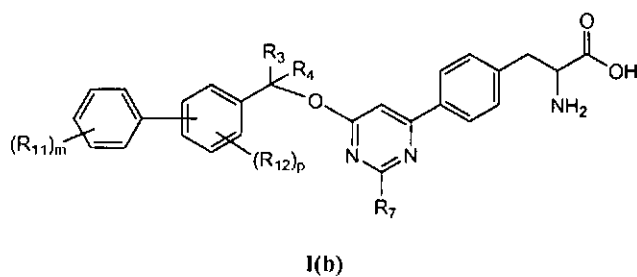
misma. Inclusive, cualquier átomo demostrado en un diagrama con valencias insatisfactorias se asume que este adjunto a suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Adicionalmente, las uniones químicas demostradas con una línea paralela solida a una línea punteada comprende ambas uniones únicas y dobles (ej., aromáticas), si las valencias lo permiten.

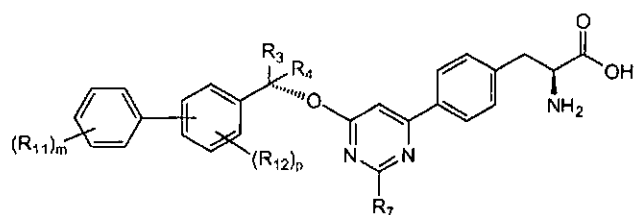
4.2. Métodos de síntesis

Esta invención comprende la preparación de los compuestos de la formula I:

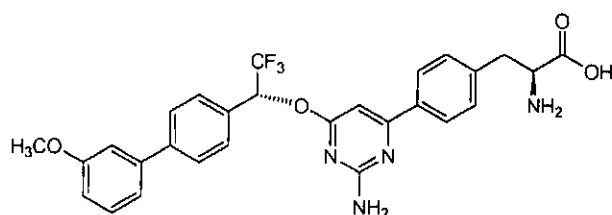


Y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos mismos, en donde los varios sustituyentes son definidos aquí. La invención es particularmente dirigida a la síntesis de compuestos de las formulas 1 (b), 1 (c), 1 (d) y 1 (e):



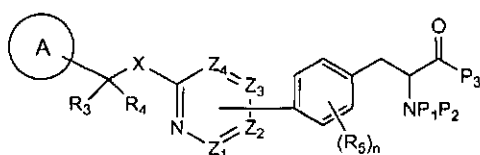


I(d)



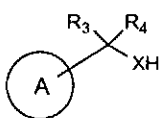
I(e)

En un aspecto de la invención, la síntesis de dichos compuestos es lograda a través del compuesto de la formula 1 (a):



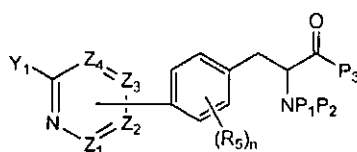
I(a)

Una demostración de la invención comprende un método para la preparación de un compuesto de la formula 1 (a), el cual comprende entrar en contacto con la formula II:



II

Con un compuesto de la formula III:



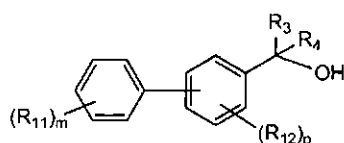
III

Bajo condiciones adecuadas para la formación del compuesto de la formula 1 (a), en donde: A es un ciclo alquilo opcionalmente sustituido, arilo o hetero ciclo; X es O, S, o NR₆; Y₁ es halógeno o pseudo halógeno; uno de Z₁, Z₂, Z₃, y Z₄ es un átomo de carbón adjunto a la fracción fenilo opcionalmente sustituida adyacente, y las otras son cada una independientemente CR₇ o N; P₁ es R₁ o un grupo protector; P₂ es un grupo de protección; P₃ es OR₂, SR₂, NR₉ R₁₀, NHNHR₉, o un grupo protector; R₁ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo, alquilo hetero ciclo, arilo, o hetero ciclo; R₃ es hidrógeno, ciano, o alquilo opcionalmente sustituido o arilo; R₄ es hidrógeno, ciano, o alquilo opcionalmente sustituido o arilo; cada R₅ es independientemente hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, OR₈, NR₉ R₁₀, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo- alquilo o hetero ciclo- alquilo; R₆ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido o arilo; cada R₇ es independientemente hidrógeno, ciano, nitro halógeno, OR₈, NR₉ R₁₀, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo- alquilo o alquilo- hetero ciclo; cada R₈ es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo o alquilo- heterociclo; cada R₉ es independientemente hidrógeno, un grupo protector, o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo o alquilo- hetero ciclo; cada R₁₀ es independientemente hidrógeno, un grupo protector, o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo o alquilo- hetero ciclo; y n es 1-4.

En una demostración, P₃ es OR₂. En otra demostración, R₂ es hidrógeno. En otra, Z₁ es CR₇. En otra, R₇ es NR₉ R₂₀. En otra, R₉ es hidrógeno. En otra, R₁₀ es hidrógeno. En otra Z₂ es N. en otra, Z₃ es un átomo de carbón adjunto a la fracción fenilo opcionalmente sustituido adyacente. En otra, Z₄ es CR₇. En otra, R₇ es hidrógeno. En otra, n es 1. En otra, R₅ es hidrógeno.

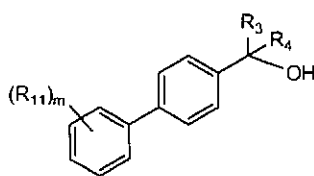
En otro, X es O. en otra, R3 es hidrógeno. En otra, R4 es alquilo opcionalmente sustituido. En otra, R4 es -CF3. En otra, A es bifenilo opcionalmente sustituido.

En una demostración en particular, el compuesto de la formula II es de la formula 11 (a):



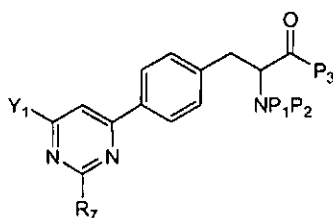
II(a)

En donde: R11 es independientemente hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, OR8, NR9R10, o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo o alquilo- hetero ciclo; cada R12 es independientemente hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, OR8, NR9R10, o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo o alquilo- hetero ciclo; m es 1-5; y p es 1-4. En otra, el compuesto de la formula II(a) es de la formula II (b):



II(b)

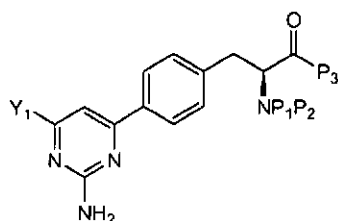
En otra demostración, el compuesto de la formula III es de la formula III (a):



III(a)

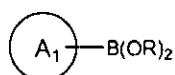
27

En otra demostración, el compuesto de la formula III (a) es de la formula III (b):



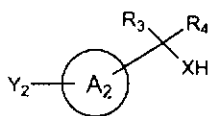
III(b)

En una demostración en particular, el compuesto de la formula II es preparada al contactar un compuesto de la formula IV:



IV

Con un compuesto de la formula V:



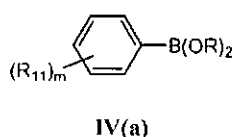
V

Bajo condiciones adecuadas para la formación del compuesto de la formula II, en donde: A_1 es un ciclo alquilo opcionalmente sustituido, arilo o hetero ciclo; A_2 es un ciclo alquilo opcionalmente sustituido, arilo, o hetero ciclo; Y_2 es halógeno o pseudo halógeno; y cada R es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo, alquilo heterociclo, arilo o hetero ciclo, o son tomados juntos con átomos de oxígeno al cual ellos son adjuntos para proveer un dioxaborolano cíclico.

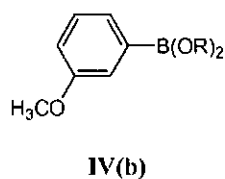
En una demostración, A_1 es fenilo opcionalmente sustituido. En otra A_1 es anisol. En otra, A_2 es fenilo opcionalmente sustituido. En otra, A_2 es

fenilo. En otra, R3 es hidrógeno. En otra R4 es alquilo opcionalmente sustituido. En otra, R4 es – CF3. En otra, X es O.

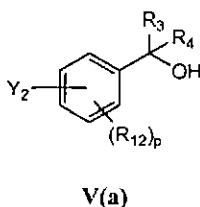
En una demostración en particular, el compuesto de la formula IV es de la formula IV (a):



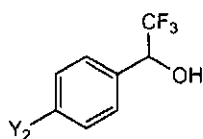
En donde: cada R11 es independientemente hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, OR8, NR9 R10, o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo o alquilo hetero ciclo; y m es 1-5. En otra, el compuesto de la formula IV (a) es de la formula IV (b):



En otra, el compuesto de la formula V es de la formula V (a):

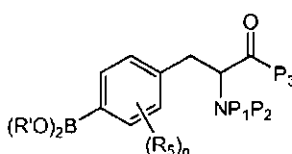


En donde: cada R12 es independientemente hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, OR8, NR9 R10, o alquilo sustituido opcionalmente, alquilo- arilo, o alquilo hetero ciclo; y p es 1-4. En una demostración, el compuesto de la formula V(a) es de la formula V (b):



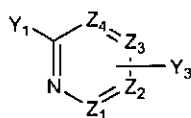
V(b)

En una demostración en particular, el compuesto de la formula III (a) es preparada al contactar un compuesto de la formula VI:



VI

Con un compuesto de la formula VII:

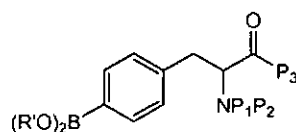


VII

Bajo condiciones adecuadas para la formación de los compuestos de la formula III, en donde ; Y3 es un halógeno o pseudo halógeno; y cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo-arilo, alquilo- hetero ciclo, arilo, o hetero ciclo, o son tomados juntos con los átomos de oxígeno al cual ellos se añaden para proveer un dioxaborolano cíclico.

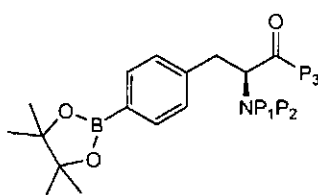
En una demostración, n es 1. En otra, R5 es hidrógeno. En otra, Z1 es CR7. En otra, R7 es NR9 R10. En otra, R9 es hidrógeno. En otra, R10 es hidrógeno. En otra, Z2 es N. en otra, Z3 es un átomo de carbón adjunto a la fracción de fenilo opcionalmente sustituido adyacente. En otra, Z4 es CR7. En otra, R7 es hidrógeno.

En una demostración en particular, el compuesto de la formula VI es de la formula VI (a):



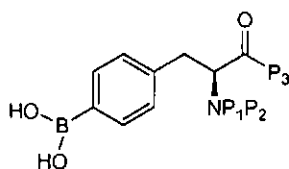
VI(a)

En otra, el compuesto de la formula VI (a) es de la formula VI (b):



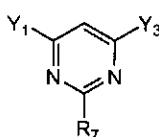
VI(b)

En otra, el compuesto de la formula VI (a) es de la formula VI (C):



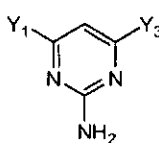
VI(c)

En otra, el compuesto de la formula VII es de la formula VII (a):



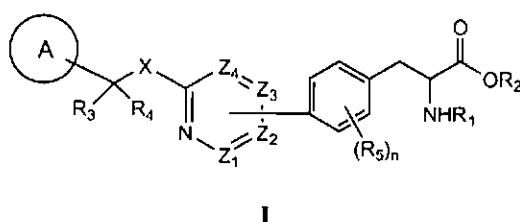
VII(a)

En otra, el compuesto de la formula VII (a) es de la formula VII (b):

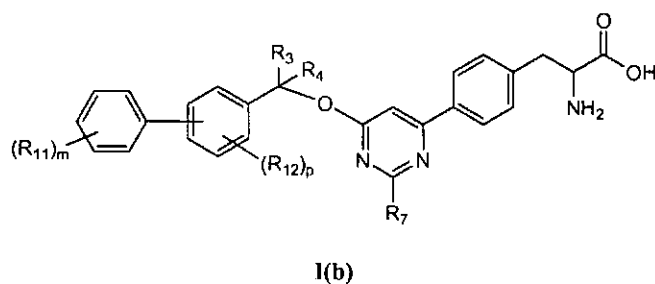


VII(b)

Una demostración de la invención comprende de- proteger el compuesto de la formula I (a) para proveer un compuesto de la formula I:



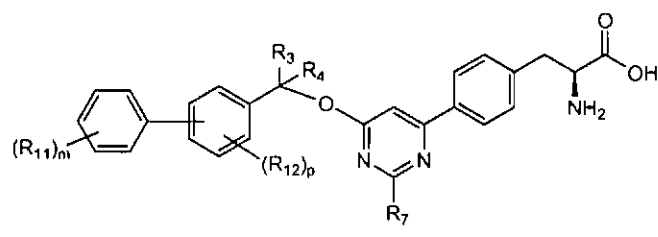
En donde: R1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo, alquilo- hetero ciclo, arilo, o hetero ciclo. En una demostración en particular, el compuesto de la formula I es de la formula I (b):



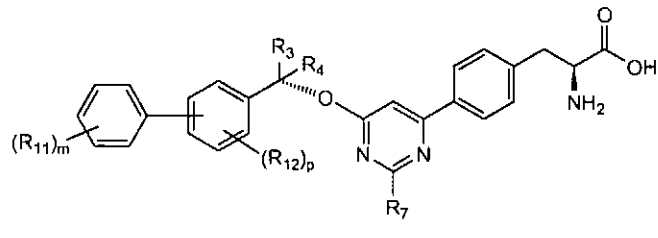
En donde: cada R11 es independientemente hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, OR8, NR9 R10, o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo o alquilo- hetero ciclo; cada R12 es independientemente hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, OR8, NR9 R10, o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo o alquilo heterociclo; m es 1-5; y p es 1-4.

En una demostración, el compuesto de la formula I (b) es de la formula I (c), I (d) o I (e):

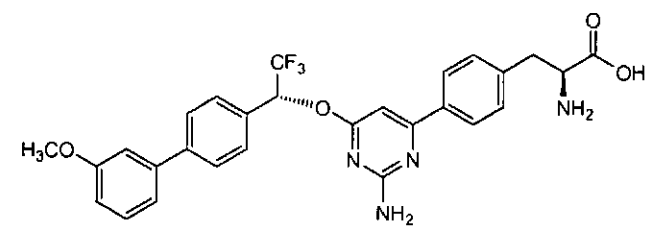
32



I(c)

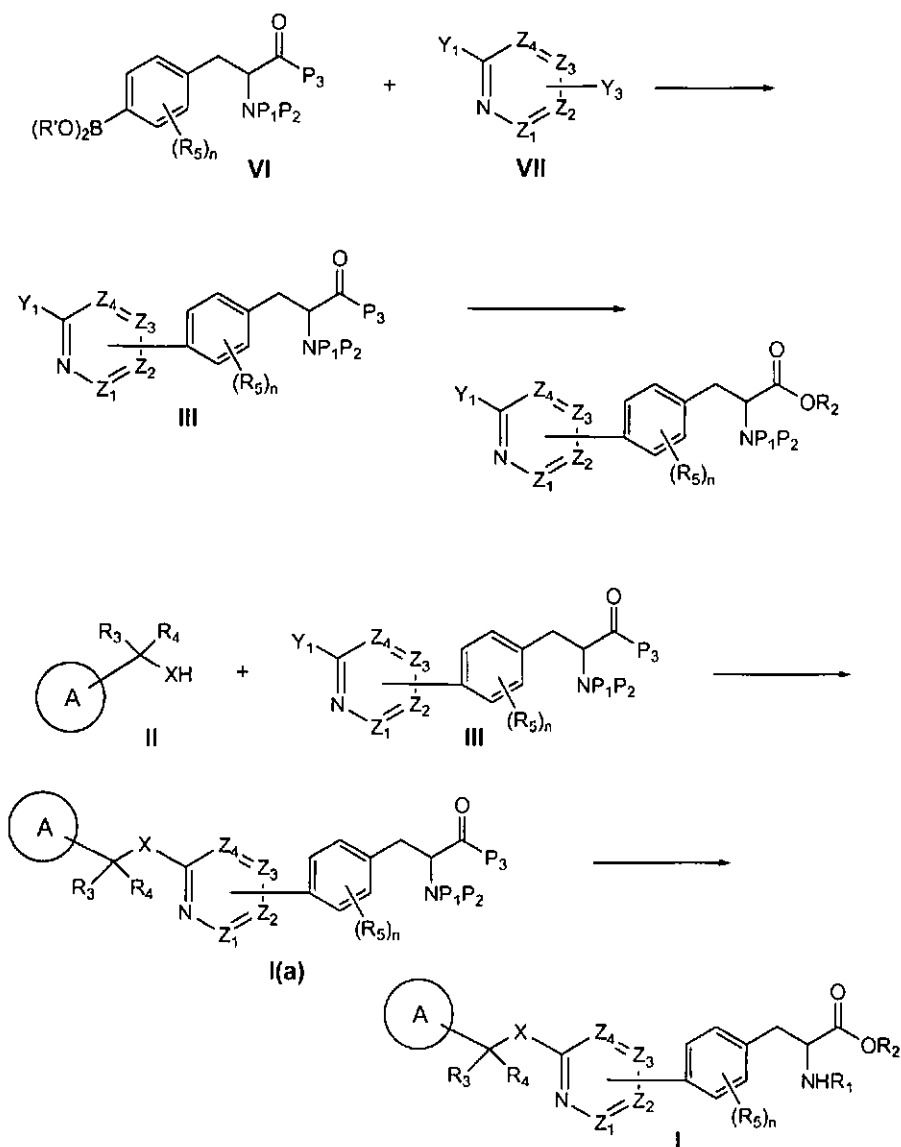


I(d)



I(e)

Ciertas demostraciones de la invención pueden ser comprendidas en referencia al esquema 1:

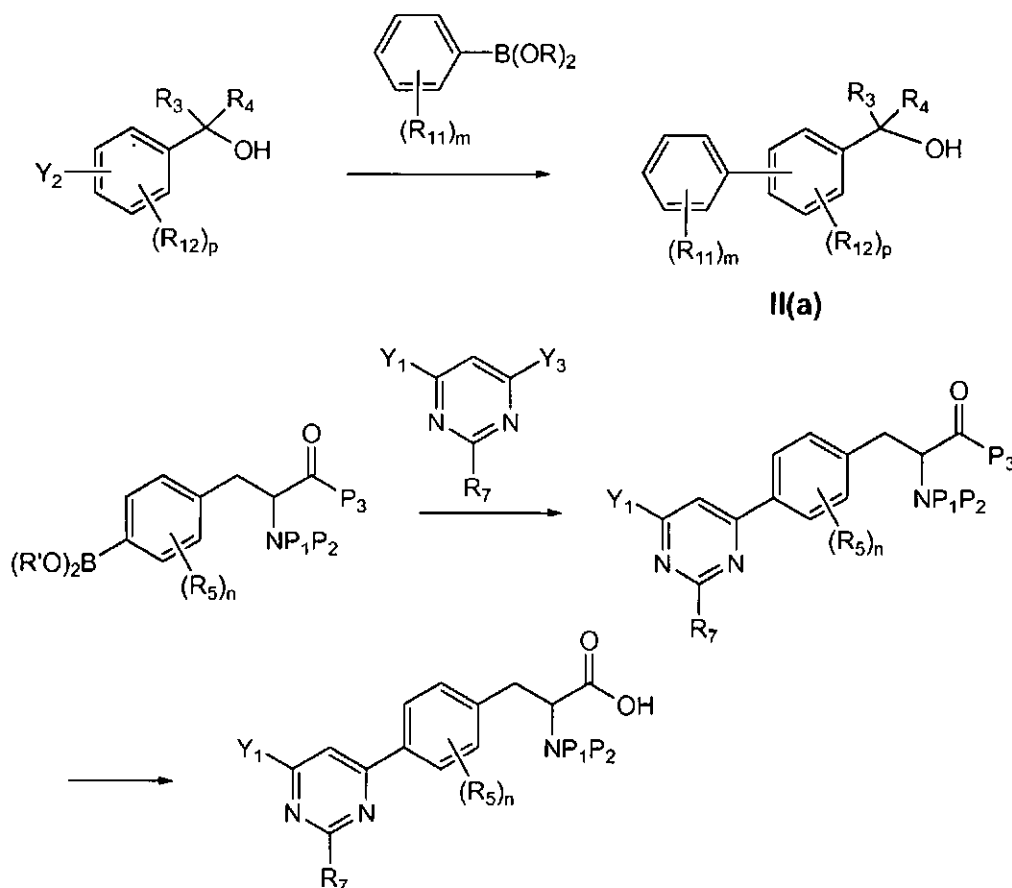


Esquema 1

En este enfoque, los compuestos de las formulas generales VI y VII son agrupados bajo condiciones adecuadas para la formación de un compuesto de la formula III (ej., contactarse con un catalizador de transición metálico, una base, y un solvente o mezclas de solventes con agua), fracciones de las cuales pueden ser des protegidas si es apropiado. El compuesto de la formula III es después unido con un compuesto de la formula II bajo condiciones adecuadas para proveer un compuesto de la formula I (a) (ej., condiciones de sustitución nucleofilica), lo cual es desprotegido (ej., por

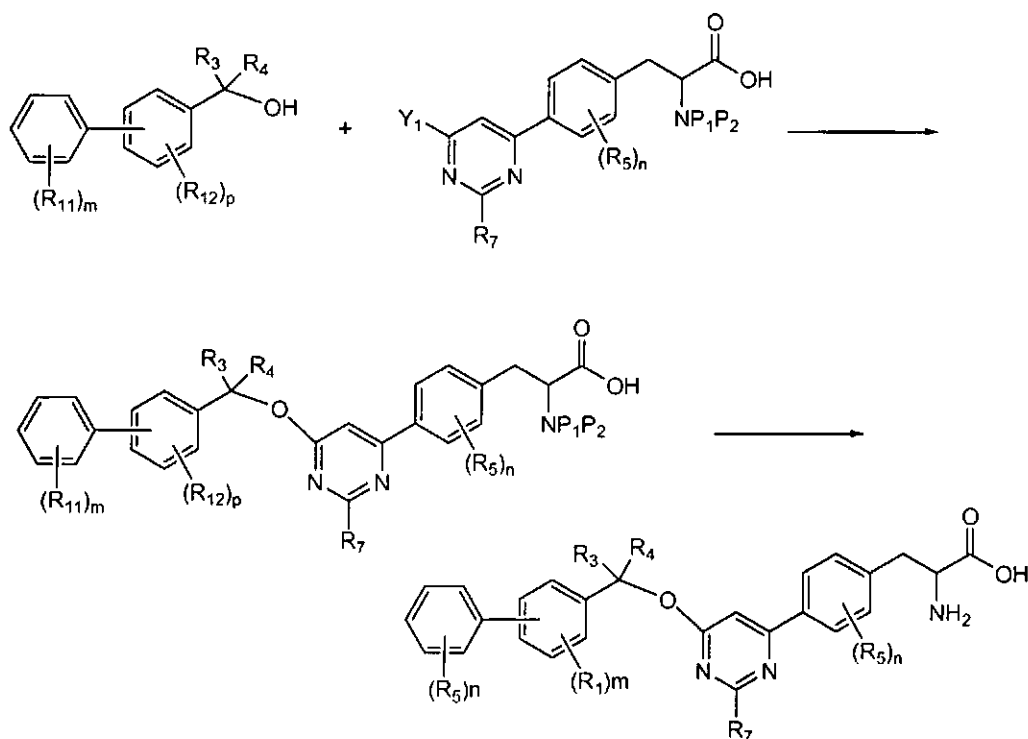
hidrolisis bajo condiciones bases o ácidas) para permitir los compuestos de la formula general I.

Una adaptación aun más específica del enfoque demostrado en el esquema 1 se provee debajo. El esquema 2(a) demuestra la preparación de dos compuestos intermedios:



Esquema 2 (a)

Condiciones adecuadas para la formación del compuesto de la formula II (a) incluyen el uso de un catalizador metálico de transición, una base, y un solvente o mezcla de solventes con agua. Los compuestos intermedios son agrupados como se demuestra debajo en el esquema 2 (b), para proveer un compuesto que es desprotegido para proveer el producto final:



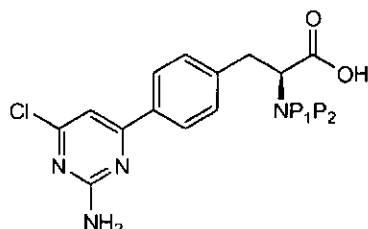
Esquema 2 (b):

Varias condiciones de reacción pueden ser usadas en este enfoque para obtener el producto deseado. Como aquellos conocedores del arte reconocerán inmediatamente, las condiciones de reacción preferidas pueden depender de los compuestos específicos que se envuelvan. En una demostración de la invención, Y_1 es Cl. En otra, Y_2 es Br. En otra, Y_3 es Cl. En otra, R es hidrógeno. En otra, R' es hidrógeno. En otra, ambos R' son tomados al tiempo con los átomos de oxígeno a los cuales son adjuntos para proveer 4, 4, 5, 5- tetra metilo- 1, 3, 2- dioxaborolano- 2 yl.

En otra demostración, cada grupo protector es independientemente alquilo- arilo, hetero arilo- alquilo, o $-C(O)R_{13}$, en donde R_{13} es alquilo, arilo- alquilo, arilo, hetero ciclo, alkoxy, ariloxy, o arilo- alkoxy. Ejemplos de grupos protectores incluyen bencilo, di fenilo metilo, tritilo, Cbz, Boc, Fmoc, metoxi carbonilo, etóxi carbonilo, y ftalimida.

Adicionalmente a los varios métodos sintéticos demostrados aquí, esta invención comprende compuestos novedosos que pueden ser usados para preparar compuestos de la formula I.

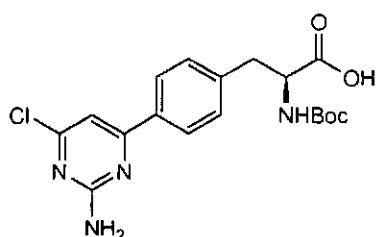
Ejemplos incluyen compuestos de la formula:



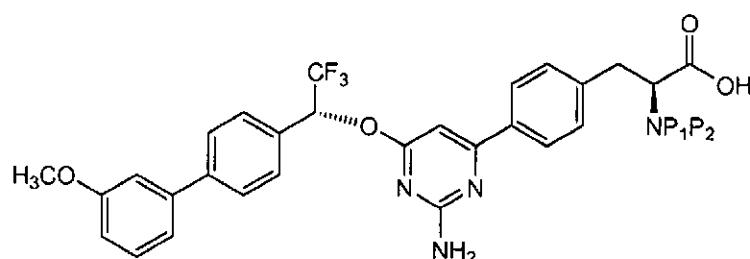
Y sus solventes y sales, en donde P1 es R1, -C (O) R 13, o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo, alquilo- hetero ciclo, arilo o heterociclo; P2 es - C(O)R 13 o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo, alquilo- heterociclo, arilo o heterociclo; R1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo, alquilo- heterociclo, arilo, o heterociclo; y cada R13 es independientemente alquilo, arilo- alquilo, arilo, heterociclo, alkoxy, ariloxi, o arilo- alkoxy.

En una demostración, P1 es hidrógeno. En otra, P2 es bencilo, di fenilo metilo, tritilo, Cbz, Boc, Fmoc, metoxi carbonilo, etóxi carbonilo o ftalimida.

Un compuesto en particular es de la formula:



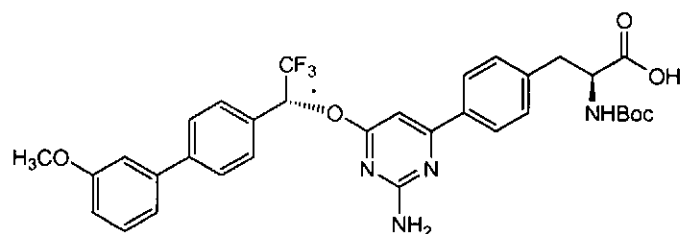
La invención también comprende compuestos de la formula:



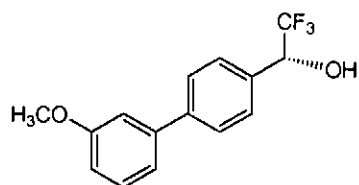
Y sus sales y solventes, en donde P1 es R1, -C (O) R 13, o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo, alquilo hetero ciclo, arilo, o heterociclo; P2 es -C (O) R 13 o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo, alquilo hetero cíclico, arilo, o heterociclo; R1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, alquilo- arilo, alquilo- heterociclo, arilo, o heterocíclico; y cada R 13 es independientemente alquilo, arilo- alquilo, arilo, heterociclo, alkoxy, ariloxi, o arilo- alkoxy.

En una demostración P1 es hidrógeno. En otra, P2 es bencilo, di fenil metilo, tritilo, Cbz, Boc, Fmoc, metoxi carbonilo, etóxi carbonilo o ftalimida.

Un compuesto particular es de la formula:



Esta invención también comprende los compuestos de la formula:



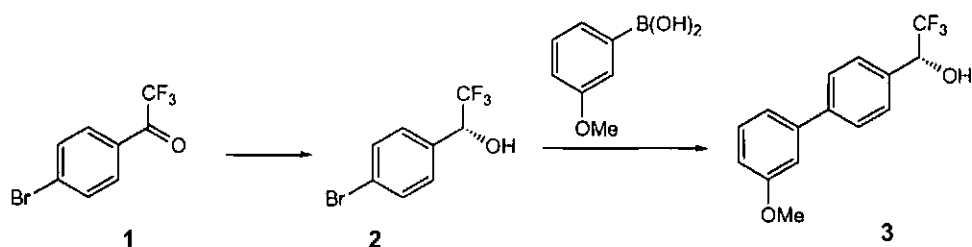
Y sus sales y solventes.

5. Ejemplos

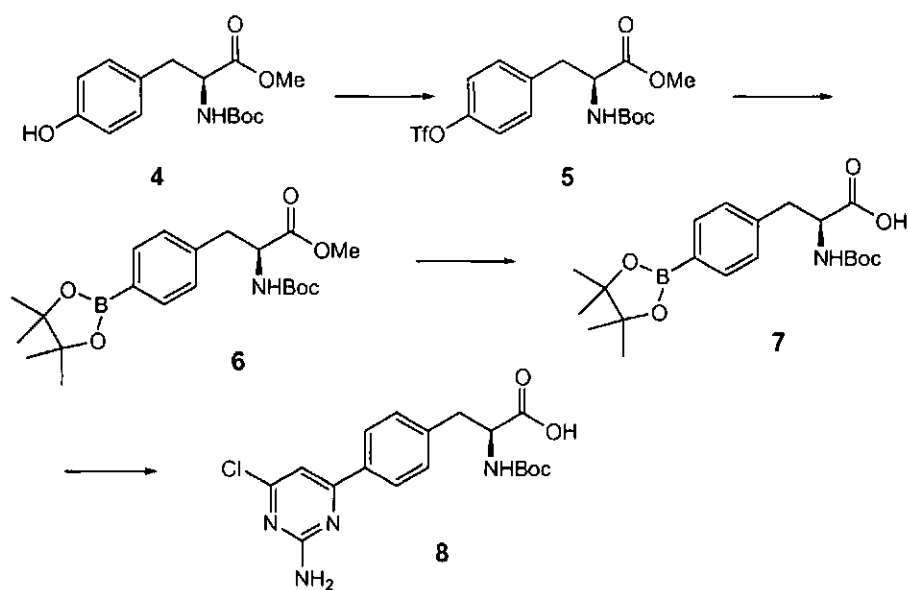
38

Los siguientes ejemplos no limitantes describen la síntesis de (s)- 2- amino- 3- (4- (2- amino- 6- ((r)- 2, 2, 2- tri floro- 1- (3'-metoxi bi fenilo- 4 yl) etóxi) pirimidina- 4- yl) fenilo)- acido propanoico.

Generalmente, los compuestos intermedios 3 y 8 son primeramente preparados, como se demuestra debajo en los esquemas 3 (a) y (b):

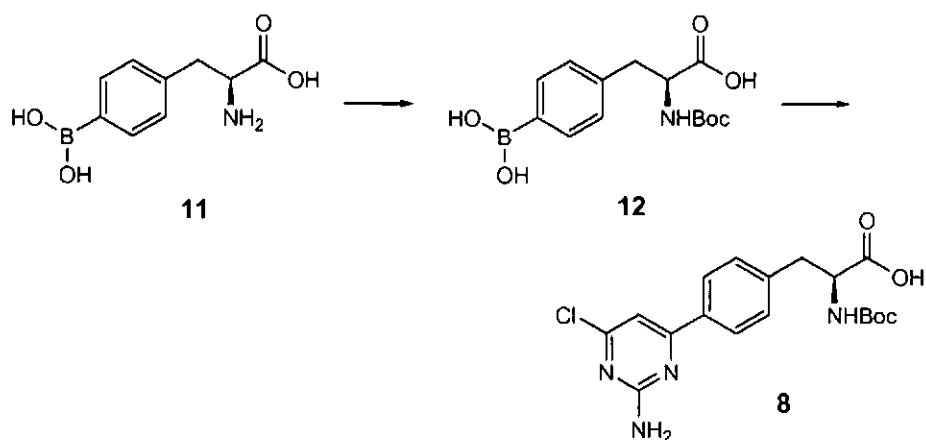


Esquema 3 (a)



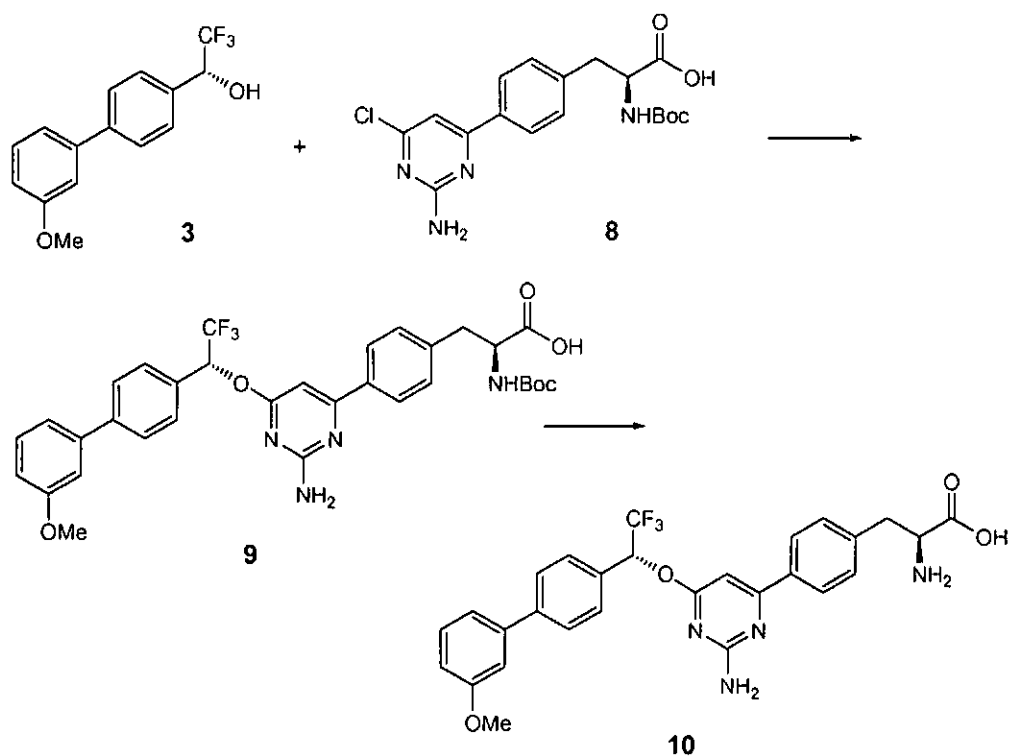
Esquema 3 (b)

Una síntesis alternativa del compuesto 8 se demuestra en el esquema 3 (c):



Esquema 3 (c)

Los intermediarios son después agrupados como se demuestra debajo en el esquema 3 (d):

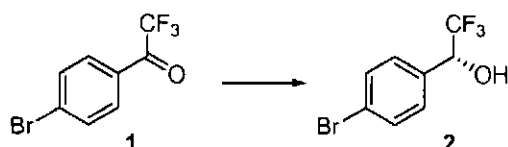


Esquema 3 (d)

En los siguientes ejemplos, producción de varias reacciones es reportada en base molar. A menos que se indique de otra manera, los reactivos son

comercialmente y pueden ser comprados de Sigma- Aldrich Company, Inc. (Milwaukee, WI, USA).

5.1. Preparación de (R)- 1- (4- Bromo fenilo)- 2, 2, 2- tri fluoro etanol (2)



Este compuesto fue preparado basado en un procedimiento literal (Ohkuma, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 13529-13530). A un vehículo de alta presión de 1 L se le cargo 4- bromo- tri fluoro acetofenona (1, Wilmington PharmaTech, Delaware, 100.0 g, 395 mmol), ter- butóxido (1 M solución en 2- metilo- 2 propanol, 5.0 ml, 10.0 mmol, 0.025 eq), y un catalizador [(tras) - RuC12[(R)-Xyl-P- Phos] [(R)-DIAPEN] (Johnson Matthey, New Jersey, 200 mg, 0.16 mmol, 0.04% mol). La mezcla fue disuelta en 2- propanol anhidro (175 ml) y el vehículo entero fue purgado con argón por 3 ciclos de descongelamiento al vacío. La mezcla de reacción fue después purgada con hidrógeno por 3 ciclos de descongelamiento al vacío. La reacción fue llevada a cabo bajo una atmósfera de 60 psi de hidrógeno. Después de 24 horas de revolver y no más consumo de hidrógeno, la reacción fue considerada como completa por un análisis GC- MS (sin más cetona inicial). Los contenidos del vehículo de reacción fueron transferidos a un embace de fondo redondo con un enjuague de MeOH (3 x 20 ml), y concentrada bajo presión reducida hasta que no hubo más solvente destilándose. El aceite anaranjado- café restante fue después disuelto en heptano (1000 ml) y lavado con agua (2 x 100' ml), salmuera (100 ml) y secado sobre sulfato de sodio. A la capa orgánica seca se le añadió Darco® carbón activado (20 g) y Hyflo® Súper Cel (20 g) y la mezcla fue calentada a 70°C por 1 hora. La mezcla fue filtrada caliente para dar una solución amarilla clarita. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida con

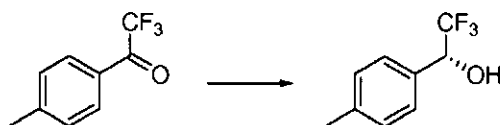
calentamiento (- 50 60°C) hasta que no hubo más solvente destilándose. El aceite amarillo restante fue disuelto en 60°C de heptano caliente (350 ml) y se le permitió ser revuelto mientras se enfriaba. Mientras que la tempera se enfriaba a rt., un sólido blanco comenzó a precipitarse. Después de 4 horas de ser revuelto, los sólidos fueron filtrados y secados para dar el producto titulado (63.5 g, 63%, >99% ee) como un polvo blanco. M.p.: 56.7°C. $[A] = 30.1$

15 (cl.09, etanol). GC- MS (CI): MH + = 255.8. ^1H NMR (CDC 13) δ 7.58 (m, 2 H), 7.42 (d, J= 8.3 Hz, 2 H), 5.00 (m, 1H), 2.62 (d, J= 4.3 Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDC 13): δ 133.2, 132.2, 129.5, 125.7, 124.3 (q, J= 282 Hz), 72.6 (q, J= 32 Hz). ^{19}F NMR (CDC13): δ 78.5 (d, J5.6 Hz).

5.2. (s)- 1- (4- Bromo fenilo) -2, 2, 2- tri fluoro etanol

Usando un procedimiento similar al del ejemplo anterior, el compuesto titular fue preparado usando un catalizador [(tras)-RuCl₂ [(S)-Xyl-P-Phos] [(S)-DIAPEN] (Johnson Matthey, New Jersey).

5.3. (R)- 2, 2, 2- Tri fluoro- 1- (p. tolilo) etanol

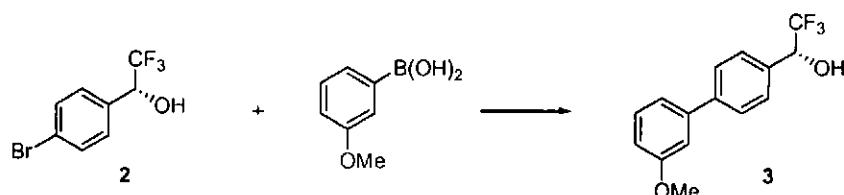


Similarmente, 2, 2, 2,- tri fluoro- 1- (p- tolilo) etanona fue hidrogenada usando un catalizador [(tras)-RuCl₂[(R)-Xyl-P-Phos][(R)-DIAPEN] para dar el compuesto titulado. m.p.: 44.2°C. ^1H NMR (CDC13): δ 7.38 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 5.00 (dq, J1= 6.6 Hz, J2 = 3.3 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

5.4. (s)- 2, 2, 2- Tri fluoro- 1- (p- tolilo) etanol

Similarmente, el compuesto titulado fue preparado usando el catalizador [(tras)-RuC 12[(S)-Xy I-P- Phos] [(S)- DIAPEN].

5.5. (R) -2, 2, 2- Tri fluoro- 1- (3'- metoxi bi fenilo- 4- yl) etanol (3)



A una solución revuelta de (r)- 1- (4- bromo fenilo) -2, 2, 2- tri fluoro etanol (2, 69 g, 0.27 mol;> 99% ee), 3- metoxi ácido fenilo borónico (matriz, 51 g, 0.34 mol, 97% de pureza), y bis (tri fenilo fosfina) paladio (II) di cloruro (0.95g, 0.5% mol) en etanol (560 ml) fue añadido una solución de carbonato de potasio (112 g, 0.81 mol) en agua (140 ml) bajo nitrógeno. La mezcla restante fue calentada a 75°C por 1 hora y considerada completa por GC-MS o TLC. Después de que la mezcla de reacción fue enfriada a 40 °C, fue filtrada a través de un trozo de Celite, lavada con metanol (3 x 100 ml). El filtrado fue diluido con 100 ml de agua y concentrado. El jarabe restante fue disuelto en 700 ml de acetato de etilo y fue lavado con N hidróxido de sodio (2 x 100 ml), agua (2x 100 ml) y salmuere (1 x 100 ml). La capa orgánica fue calentada con carbón activado (14 g) y Hyflo Súper Cel (14 g) a 60 °C por 1 hora. Esta mezcla fue filtrada caliente y lavado con acetato etilo (100 ml) y después concentrada a un jarabe. Este jarabe fue inmediatamente disuelto en 1% acetato etilo /heptano (700 ml) y revuelto por 4 horas. El purín restante fue filtrado y secado para dar el compuesto titular como un sólido blanco cristalino (3, 68 g, 89% producción, >99% ee).

Método de cristalización alternativo: El producto en bruto jarabe/ solido (10 g) fue disuelto en MTBE (10 ml) y diluido con heptano (200 ml). La solución fue concentrada a aproximadamente 70 ml bajo presión reducida. Esta

mezcla fue revuelta a temperatura ambiental por la noche y el purín restante fue filtrado y secado para dar el compuesto titulado (3, 8.8 g) como un sólido cristalino blanco. M.p.: 107.6° c. $[\alpha]_D^{25} = 31.85$ (c 1.067, 25 ethanol). LC-MS (ESI): $MH^+ = 283.1$. 1H NMR (CDCl₃): 6.76 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (m, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 5.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.63 (br s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl₃): 160.3, 142.6, 142.2, 133.5, 130.3, 128.3, 127.8, 124.8 (q, J = 282 Hz), 120.1, 113.4, 113.3, 73.0 (q, J = 32 Hz), 55.7. ^{19}F NMR (CDCl₃): 6.78 (d, J = 6.4 Hz). Paladio residual: 11 ppm. Anal. Calcd por C₁₅H₁₃F₃O₂: C, 63.83; H, 4.64. Encontrado: C, 63.78; H, 4.60.

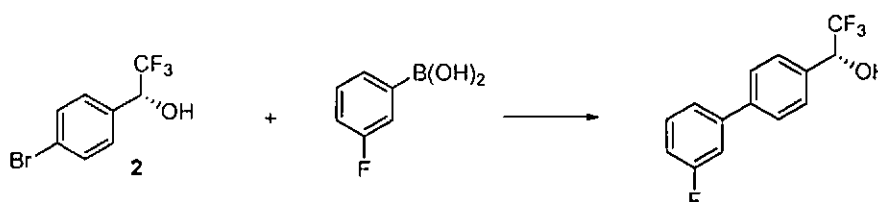
5.6. (R)-2,2,2-Tri fluoro-1-(3'-metoxi bifenilo-4-yl) etanol (3)

Un recipiente de fondo redondo de 22-L equipado con un revolador mecánico, un termopar adjunto al controlador de temperatura, un condensador con una línea de nitrógeno fue cargado con el compuesto 2 (1.00 kg, 1 wt, 3.92 mol) y etanol (4.5 L, 4.5 vol). La mezcla fue rociada con nitrógeno por 10 minutos y (Ph₃P)₂PdCl₂ (12.6 g, 0.0126 wt, corriente) fue añadido. Siguiendo un rociamiento adicional con nitrógeno, una solución de K₂CO₃ (1.63 kg, 3 equiv) en agua (2 vol.) fue añadido. La mezcla fue calentada a 75 °C bajo nitrógeno y después aproximadamente 20 % de la solución de 3-metoxi ácido fenil borónico (715 g, 4.70 mol, 1.2 equiv, Usun) en etanol (4.5 vol) fue añadido a través de una bomba peristáltica. Después de 20, una muestra de control de proceso (IPC) fue tomada y demostró que el ácido borónico fue consumido. Este proceso fue repetido hasta que el ácido borónico fue añadido. Después de revolver por otros 20 minutos, el análisis HPLC demostró que la reacción fue completada. El calor fue apagado a una temperatura de 69°C, agua (3.6 vol) fue añadida.

La mezcla de reacción fue después filtrada a 50 °C a través de un trapo de celite (Celpure P300, 0.15 wt., Sigma) y el receptor del filtro fue lavado con metanol (2x 2.5 vol). El filtrado fue concentrado bajo presión 40- 45 °C a 5 vol. El purín fue transferido a un embudo separador y MTBE (10 vol). El extracto orgánico fue combinado y lavado con agua (1 vol) seguido por 20% cloruro de sodio acuoso (1 vol) para proveer 11.9 volúmenes de solución de producción orgánica. La solución fue transferida a un reactor, tratada con un purín de Darco G- 60 (0.3 wt) en MTBE (1 vol) y calentada a 50 °C. Después de 90 minutos, la mezcla fue filtrada a través de un trapo de Celpure P 300 (0.15 wt) y lavada con MTBE (2 x 3 vol).

El filtrado (14.8 vol) fue transferido a un reactor y destilado al vacío a 45° C para remover el MTBE. El filtrado fue reducido a 6.7 volúmenes sobre 2.5 horas y después se le añadió heptano (3.15 vol). La solución fue más destilada a 50° C a 6.7 vol sobre 1 hora y después se le añadió mas heptano (3.15 vol). La precipitación fue observada inmediatamente y la destilación fue continuada al vacío a 60 °C. Después de 2.5 horas, la destilación fue detenida (quedando 7 vol), el calor fue apagado y la tanda fue enfriada por la noche a temperatura ambiental. La tanda fue filtrada a 24° C y lavada con heptano (1.5 vol). Los sólidos fueron secados a temperatura ambiental a vacío por el fin de semana para proveer 799.7 g de 3 como un sólido blanco [72 % de producción, > 99% (AUC)].

5.7. (R) -2, 2, 2- tri fluoro- 1- (3'- fluoro bifenilo -4- yl) etanol



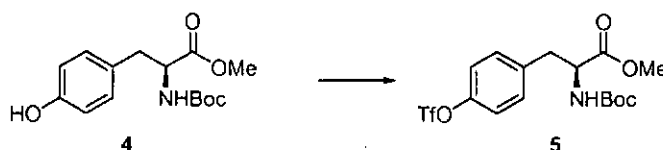
Simi

lar al proceso anterior, el compuesto titulado fue preparado de (R)- 1- (4- bromo

45

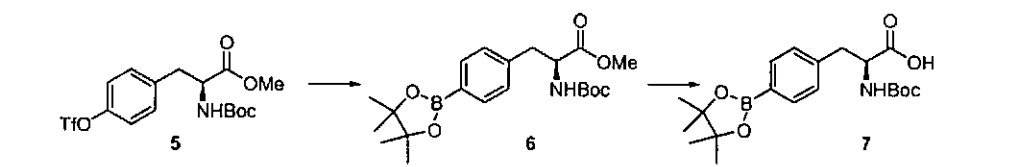
fenil o)-2, 2, 2- tri fluoro etanol (2) y 3- ácido fluoro fenilo brómico ^1H NMR (CDC 13): 6 7.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.82 (q, $J = 5.1$ Hz, 1H).

5.8. (S) -metilo 2- (terc- butoxycarbonilo amino)- 3- (4- (tri fluoro metilo sulfonilo oxi) fenilo) propanoato (5)



Este compuesto fue preparado basado en los procedimientos literarios de (Shieh, et al. J. Org. Chem., 1992, 57, 379-381). A una solución de Boc-Tyr- OMe (4, Bachem, California, 100 g, 0.34 mol). Y N- metilo morfolina (51 g, 1.5 eq) en di cloro metano (1000 ml) se le añadió anhídrido triflico (100 g, 1.05 eq) a través de 2 horas a -5 a -15 °C. La solución roja resultante fue revuelta a -10°C por 10 minutos. Análisis de HPLC demostró la desaparición completa del material inicial. La reacción fue calmada con 10% de ácido cítrico (500 ml). La capa orgánica fue lavada con 10 % de ácido cítrico (500 ml) seguida por agua (500 ml). La solución de color rosado claro restante fue concentrada bajo presión reducida a 200 ml. Esto fue diluido con acetonitrilo (600 ml) y fue aun más concentrada a una solución de 200 g. esta solución fue usada en el siguiente paso sin más purificación. La producción estimada es de 98% al secar completamente la muestra para dar un sólido de color amarillo pálido de bajo derretimiento. LC- MS (ESI): $\text{MH}^+ = 428.0$, $\text{MNH}_4^+ = 445.0$. ^1H NMR (CDC 13) 6 7.16 (m, 4 H), 4.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.10 (dd, $J_1 = 5.7$ Hz, $J_2 = 13.8$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz, 1H), 1.34 (s, 9H). ^{13}C NMR (CDC13) 6 172.3, 155.4, 149.0, 137.4, 131.5, 121.7, 119.1 (q, $J = 321$ Hz), 80.54, 54.62, 52.7, 38.3, 28.6. ^{19}F NMR (CDC 13) 6 73.4.

5.9. (S)-2- (Terc -butoxicarbonilo amino)-3-(4 -(4, 4, 5, 5-tetra metilo-1, 3, 2-dioxaborolano - 2-yl)fenilo)ácido propanoico (7)



Este compuesto de éster 6 fue preparado basado en el procedimiento literario de (Firooznia, et al., Tetrahedron Lett., 1999, 40, 213- 216). Bis (pinacolato) diboron (90 g, 1.1 eq), acetato de potasio (63 g, 2 eq), tri ciclo hexilo fosfina (2.3 g, 2.5% mol), y acetato de paladio (0.72 g,

1 mol%) fueron mezclados en acetonitrilo (950 ml) y la mezcla restante fue revuelta a temperatura ambiental por 5 minutos. El triflato anterior (5) en solución (190 g, 0.32 mol) fue añadido y la mezcla resultante fue calentada a 80 °C por 1 hora y enfriada. HPLC demostró el consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción fue sofocada con una solución acuosa de bicarbonato de potasio (57 g en 475 ml de agua) y la mezcla resultante fue revuelta a una temperatura ambiental por 30 minutos. La mezcla fue filtrada a través de un paño de 20 μ de celulosa para remover el paladio negro. Una muestra de la capa orgánica fue concentrada y purificada por cromatografía de columna (gradiente: 1: 10 a 1: 4 acetato etilo/ hexano) para dar el compuesto de éster 6 como un aceite claro. LC-MS (ESI): MH^+ = 406.2, MNH_4^+ = 423.2, $Mz\ H^+$ = 811.5, $M\ 2NH_4^+$ = 428.5. 1H NMR (CDC 13) δ 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (s, 12H).

La capa orgánica anterior de 6 fue revuelta con una solución de hidróxido de litio acuosa (23 g en 500 ml de agua) a temperatura ambiental por 30

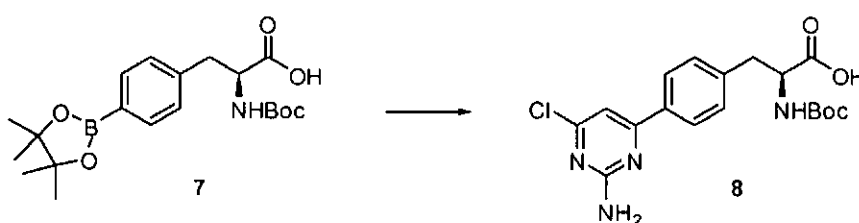
minutos. El pH del grumo resultante fue ajustado a aproximadamente 10 con 6 N ácido hidroclicrico y filtrado. La miga fue lavada con agua (200 ml). Acetonitrilo fue removido del filtrado bajo presión reducida para dar un grumo acuoso de (950 ml, agua adicional fue añadida durante la destilación). El grumo fue filtrado a través de un paño de celulosa de 20 μ y lavado con agua (200 ml). El filtrado fue lavado con MTBE (500 ml) y re diluido con 700 ml MTBE. La mezcla fue acidificada a un pH de cerca de 4.5 con 6 N de ácido hidroclicrico. La capa orgánica fue lavada con agua (500 ml) y concentrada bajo presión reducida para dar el producto titulado (7) como un aceite café (206 g, 95% de producción basado en la pureza estimada de NMR). El producto en bruto fue usado directamente en el siguiente paso. LC -MS (ESI): $MH^+ = 392.2$, $MNH\ 4^+ = 409.2$, $Mz\ H^+ = 783.4$, $M2\ NH_4^+ = 800.4$. 1H NMR (CDC 13) δ 7.95 (br s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (s, 12H). ^{13}C NMR (CDC13) δ 175.8, 155.7, 139.7, 135.4, 129.2, 84.2, 80.5, 54.5, 38.3, 28.7, 25.2.

El compuesto 7 puede ser aislado opcionalmente por medio de cristalización. Por lo tanto, la solución MTBE anterior de 7 puede ser secada usando un Na_2SO_4 anhidro y concentrado a aproximadamente 1.0 vol al vacio. Heptano (2.5 vol) fue añadido y concentrado a aproximadamente 1.5 vol al vacio. Heptano (4.2 vol) fue añadido lentamente a 36 – 42 °C seguido por enfriamiento lento a 5- 10° C. el grumo resultante es filtrado, lavado con heptano, y secado al vacio a 20- 30 °C para dar el producto 7 en aproximadamente 76 % de producción.

5.10. Cristalización alternativa de (S)-2-(Terc –butoxicarbonilo amino) -3-(4- (4, 4, 5, 5-tetra metilo -1,3,2- dioxaborolano -2-yl) fenilo)ácido propanoico (7)

Un envase de tres cuellos de 1 L encubierto con un revolvedor mecánico, con un tabique de caucho, con una sonda de temperatura, y un productor de burbujas de gas fue cargado con 100 ml de una solución de etanol que contiene 50.88 g 7. La solución fue puesta a revolverse bajo nitrógeno, diluido con 35 ml de etanol, después con 50 ml de 2- propanol, y fue calentada a -60°C . después 250 ml de agua fueron añadidos para lograr un punto nubloso y la solución turbida se mantuvo a -60°C por 75 minutos seguida por enfriamiento a -10°C a por -1.5 horas. Después de 45 minutos, la mezcla fue bifásica y fue diluida con 30 ml de 2- propanol adicional. La mezcla fue revuelta bajo nitrógeno a 10°C por la noche y la suspensión fina blanca resultante fue filtrada. Los sólidos recolectados fueron lavados con 100 ml): 1 de agua: 2- propanol y fueron secados en vacuo a $-50-60^{\circ}\text{C}$ para dar 39.88 g 7 como un polvo de blanco yesoso (78% de recuperación). El sólido estuvo en el filtrado y fue filtrado y secado para lograr 4.51 g de un sólido granular amarillo pálido. HPLC sugirió que este material fue más que todo ácido borónico 12.

5.11. (s)- 3- (4- (2- amino- 6- cloro pirimidina- 4- yl) fenilo) – 2- (terc-butoxicarbonilo amino) ácido propanoico (8)



El compuesto anterior en bruto 7 (0.32 mol) fue disuelto en etanol (800 ml) y la solución resultante fue concentrada bajo presión reducida a cerca de 700 ml y diluida con etanol (1300 ml). A esta solución se le añadió 2- amino- 4, 6- di cloro pirimidina (74 g, 1.4 eq), bis (tri fenilo fosfina) paladio (II) di cloruro (2.3 g, 1 mol %), y una solución de bicarbonato de potasio acuosa

(97 g, 3 eq, 380 ml de agua). Esta mezcla fue calentada a 75- 80 °C por 2 horas, a esa hora el análisis de HPLC demostró la consunción completa del material inicial. Etanol fue removido del filtrado bajo presión reducida para dar un grumo acuoso (600 ml, agua adicional fue añadida durante la destilación). El grumo fue filtrado y lavado con 200 ml de agua. La miga fue secada a 50° C al vacío para dar 2- amino- 4, 6- di cloro pirimidina recuperada como un sólido bronceado (30 g, 41 % d carga original). ¹H NMR (DMSO -d₆) δ 7.58 (br s, 2H), 6.84 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO -d₆) δ 162.8, 160.9, 107.5. El filtrado fue lavado con acetato etilo (400 ml) y diluido con 3:1 THF/ MTBE (600 ml). La mezcla fue acidificada a un pH de cerca de 3.5. La capa orgánica fue lavada con salmuera (300 ml) y concentrada para dar un producto en bruto 8 como un aceite rojo (180 g). Este aceite fue re disuelto en THF (300 ml), pulido- filtrado, y lavada con THF (100 ml). El filtrado fue diluido con isopropanol (400 ml) y la mezcla fue destilada atmosféricamente a cerca de 300 ml. Mas isopropanol (400 ml) fue añadido y la destilación continuó hasta que el volumen alcanzo cerca de 500 ml. La mezcla después fue enfriada sobre 1 hora a 45 °C y se mantuvo por 2 horas antes de ser enfriada a temperatura ambiental sobre 1 hora. Después de 1 hora manteniéndose, el grumo fue filtrado, lavado con isopropanol (150 ml), y secado a 50 °C al vacío para dar el producto 8 como un sólido rosado claro (46.2 g, 37 % de producción de Boc- Tyr- OMe, 4). Pureza: 93.4% por HPLC. Pureza quiral: >99 % cc. El análisis quiral fue llevado a cabo en el derivado de éster metilo correspondiente, el cual fue preparado usando tri metilo sililo diázetano. Una muestra pura analítica fue obtenida por cromatografía de columna (gradiente 1:20 a 1: 10 metanol / di cloro metano). LC-MS (ESI) MH⁺ = 393.1, MH⁺⁺ acetol nitrilo = 434.1, M₂H⁺ = 785.3. ¹H NMR (DMSO- d₆) δ 12.60 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (s, 1 H), 7.13 (br s, 2H), 3.09 (dd, JI =

4.4 Hz, J2 = 13.5 Hz, 1 H), 2.91 (dd, Ji = 10.5 Hz, J2 = 13.8 Hz, 1 H), 1.32 25 (s, 9H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) 6 173.4, 165.8, 163.5, 161.0, 155.4, 141.4, 134.0, 129.4, 126.8, 104.4, 78.0, 54.8, 36.2, 28.1. Anal. Calcd por C₁₈H₂₁C₁N₄O₄: C, 55.03; horas, 5.39; N, 14.26. Encontrado: C, 54.76; horas, 5.65; N, 14.09.

Análisis HPLC del licor madre anterior contra una solución estándar del compuesto adicional demostrado 8 38 g de producto 8 (30% de producción desde Boc- Tyr- OMe, 4). Producto 8 puede ser parcialmente recuperado por aun mas concentración del licor matriz para dar una producción total de 60 % de Boc- Tyr- OMe, 4.

5.12. (S)- 3- (4- (2- amino- 6- cloro pirimidina- 4- yl) fenilo)- 2- (terc-butoxicarbonilo amino) ácido propanoico (8)

Un recipiente de fondo redondo de 22-L, equipado con un revolvedor mecánico, un termopar adjunto al controlador de temperatura, y un condensador con una línea de nitrógeno fue cargado con el compuesto 7 (850 g, 1 wt, 2.17 mol), 2- amino- 4, 6- di cloro pirimidina (712.3 g, 2 equiv,) Usun), y etanol (13.6 L, 16 vol). El grumo fue lavado con nitrógeno por 10 minutos; después (Ph₃)₂ PdCl₂ (18.3 g, 0.021 wt, Strem) fue añadido y lavado de nitrógeno fue continuado por 10 minutos. Una solución de bicarbonato de potasio (783 g, 3.6 equiv) en agua (3.2 L, 3.7 vol) fue después cargado a el reactor en donde la evolución de gas fue observada. La mezcla fue calentada a 75 °C por un total de 11.5 horas y después enfriado a 45 °C por la noche. El análisis HPLC después de 9.5 horas a 75 °C indica que hubo aproximadamente 3.0% de 7 (por conversión). La reacción fue enfriada a 45 °C y revuelta por la noche en donde el análisis HPLC indicó que quedo < 1.0 % de 7.

El lote fue después destilado bajo presión reducida a 45° C por un periodo de 15 horas para dar 4-5 L de un grumo amarillo. El lote después se dejó enfriar por la noche. Agua fue añadida (3 vol= y después del calentamiento a 45 °C, la destilación fue continuada por 1 hora hasta que no se recolectó más destilado. El vacío fue liberado y agua (3 vol) fue añadido al lote. Después de dejarse reposar, el lote fue filtrado a través de un grumo de polvo de celulosa (20 micrones, 0.2 wt) en agua (1 vol). Agua (2 vol) fue añadida a los sólidos/ grumos restantes en el reactor y esto fue filtrado a través de un embudo de vidrio sinterizado. Este filtrado fue después aún más filtrado a través de un paño de celulosa para dar 11.2 L de una solución de producto (13.2 vol).

La solución después fue transferida a un embudo separador que contenía EtOAc (3.3 vol). Después de ser revuelta y separada, la fase acuosa fue transferida al reactor de 22-L y después una solución de PBU_3 (212 ml, 0.25 vol, 97%) en EtOAc (3.5 vol) fue cargada a el reactor. La solución fue calentada a 50 °C por 2.5 horas. EtOAc adicional (3.3 vol) fue añadido al reactor y los contenidos fueron cargados a un embudo separador y las dos fases separadas. La fase acuosa (41 °C) fue cargada de vuelta al embudo separador y lavada con EtOAc adicional (3.3 vol). Las dos fases fueron separadas y después la fase acuosa fue cargada al reactor de 22-L y calentada a 45° C. heptano (5 vol) fue añadido al reactor, los contenidos del reactor fueron transferidos al embudo separador y las dos fases fueron separadas. La fase acuosa (11.2L, 13.2 vol) fue cargada al reactor de 22-L, diluido a 14 vol con el agua y después un grumo de Darco G-60 (0.2 wt) en agua (1 vol) fue cargada al reactor. La mezcla fue calentada a 60 °C y revuelta a 60° C por 2 horas. El calor fue apagado y el lote se revolvió a

través del fin de semana. El lote fue filtrado a través de un paño de Celpure P300 (0.2 wt, Sigma) y lavada con agua (2 x 1.2 vol).

Un envase de fondo redondo de 22- L, equipado con un revolvedor mecánico, un termopar adjunto al controlador de temperatura, una sonda de pH adjunta al medidor de pH fue cargado con ácido cítrico (127.5 g, 0.15 wt) y agua (2 vol). La solución fue calentada a 40 °C y el pH de la solución fue ajustado a 4.0 con una solución 2M de hidróxido de sodio. Una solución de ácido cítrico (40 wt %, 2 L) fue cargada a un embudo de adición y fue adjunta al reactor. La solución básica de 8 fue después transferida a través de una bomba peristáltica a través de un filtro en- línea a la solución de ácido cítrico y el pH fue mantenido a un pH de 4.0 con la solución de 40% de ácido cítrico. Una vez que la adición fue completada, el lote fue calentado a 60° C y revuelta por 2 horas. El lote fue después enfriado por la noche y los sólidos fueron filtrados a 29 °C. La miga fue lavada con agua (2 x 2.5 vol) y después secada a 45- 50 °C por 24 horas para proveer 720 g de 8 (84 % de producción) con una pureza de 85.9 % (AUC).

5.13. Preparación alternativa de (s)- 3- (4- (3- amino- 6- cloro pirimidina- 4- yl) fenilo)- 2- (terc- butoxicarbonilo amino) ácido propanoico (8)

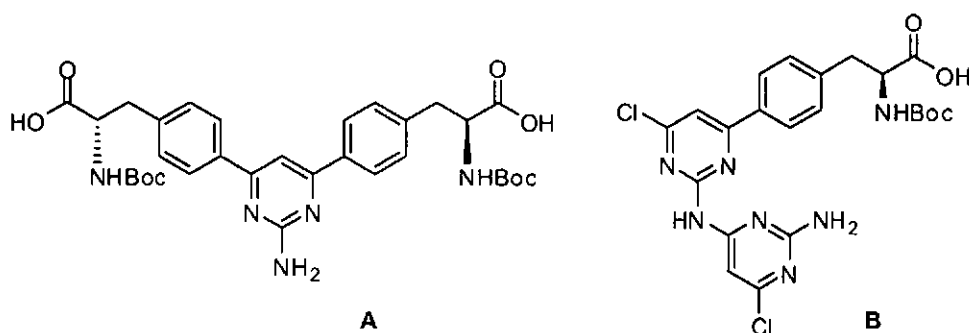
A un envase de 5-L de tres cuellos con un controlador de termómetro, un revolvedor mecánico, y un condensador protegido bajo N₂ fue cargado con EtOH (570 g), THF (1330 g), ácido borónico 7 (100g, 255.6 mmol, 1.0 eq.), 2- amino- 4, 6- di cloro pirimidina 126g (768.3 mmol, 3.0 eq.), PPh₃ (0.87g, 3.32 mmol, 1.3 mol %) y Pd (OAc)₂ (0.373 g, 1.66 mmol, 0.65 mol %). El envase fue después desgrasado por tres ciclos de llenado de nitrógeno al vacío y revuelto a aproximadamente 10- 20 °C por cerca de 10- 20 minutos. A la solución revuelta se le añadió una solución acuosa de KHCO₃ (92g, 918.9 mmol, 3.6 eq en 579 g de agua) a través de cerca de 30- 50 minutos

para controlar la evolución de CO_2 gas). El envase fue después desgrasado de nuevo por tres ciclos de llenado de nitrógeno al vacío. La solución resultante después fue refluida a cerca de 68- 72 °C por 21- 23 horas y la reacción fue determinada como una base completa en el análisis HPLC. La mezcla de reacción fue concentrada a – 750 mL bajo presión reducida a 35- 40 °C y después fue descargada con agua (300 mL x 2). La solución concentrada fue diluida con agua (600 g) y revuelta por 15- 30 minutos a 20- 25 °C. Después de la filtración, la masa del filtro fue lavado con agua (200 g x 2). El filtrado fue extraído con EtOAc (500 g x 2). La capa EtOAc combinada fue lavada con agua (300 g). THF (1000 g) y tolueno (730 g) fueron después añadidos a la capa acuosa combinada y la mezcla fue acidificada a pH de 2.5- 3.5 con 6N HCl (- 100 g) a 20- 25 °C. Las capas fueron separadas y NaCl (500 g) fue añadido a la capa acuosa después extraída con EtOAc (400 g). La capa orgánica combinada fue tratada con carbón activo (50 g) a 65- 68 °C por 8- 10 horas dos veces. La mezcla resultante fue concentrada al vacío a – 300 mL a 30- 40°C y después lavada con tolueno (500 g). La mezcla resultante fue enfriada a 0- 5 °C y revuelta por 60- 80 minutos a 0- 5°C, y después filtrada. La masa húmeda fue lavada con tolueno (43 g) y secada en un horno al vacío a 40- 45 °C por 12 horas para dar 82.3 g de solvato de tolueno mono cloruro 8 como un sólido blancuzco en 66 % de producción corregido por 80 % de pureza (96.3 A%).

Alternativamente, el producto no- disuelto puede ser aislado del acetonitrilo (50 g de escala de ácido borónico 7). Por ejemplo, la extracción orgánica combinada fue concentrada al vacío a – 150 mL (3.0 X) a 40° C. seguida por la adición de 500 g (10X) de CH_3CN , y después concentrada a – 250 mL (5.0 X). El grumo resultante fue revuelto por 2 horas a 60 °C, y después

fue filtrada. La masa húmeda fue lavada con 50 g (1.0 X) de CH₃CN dos veces y secada en un horno al vacío a 40 °C para dar 37.3 g del producto deseado como un polvo blanco en 72 % de producción después de corregir por la pureza de w% (97.2 A%, 96.9 wt%, Pd: 22 ppm).

5.14. Purificación opcional de (s)- 3- (4- (3- amino- 6- cloro pirimidina- 4- yl) fenilo)- 2- (terc- butoxicarbonilo amino) ácido propanoico (8)



El 8 en bruto fue preparado de los ejemplos 5. 11 o 5. 12 es impuro y usualmente contiene cerca de 6 % de impureza diácida (A) y cerca de 4 % de producto amino (B). Este material puede ser usado directamente en el siguiente paso o puede ser purificado opcionalmente por los siguientes métodos.

Método 1. A un envase RB de 3 cuellos de 250 mL se le añadió 8 en bruto (10.0 g, 25.4 mmol, 90% puro, con 6% A y 4% B), i- PrOH/ tolueno (1:1, 80 ml, 8x /8x) y terc- butilo amino (13.4 ml, 5.0 equiv). La mezcla resultante fue revuelta y calentada a 78° C por 1 hora y después enfriada lentamente a 0° C, y revuelta por otra hora. Los sólidos fueron recolectados por filtración y la masa fue lavada con 20 ml de i- PrOH / tolueno (1:3). La masa fue secada al vacío a un peso constante para proveer la sal deseada de terc- butilo amino 8 como un sólido amarillo pálido (8.8 g, 74% de producción, 94% puro, 3% A, 3% B).

A un envase de 3- cuellos de 250 mL RB se le añadió sal de terc- butilo amino 8 (20.0 g, 42.9 mmol) y seguido de H₂O / THF/ tolueno (400 ml/ 200 ml/ 160 ml, 20 x/ 10 x/ 8x). La mezcla resultante fue calentada a 60°C y se le añadió lentamente 6M de HCl hasta que el pH de la mezcla llego a 4.0. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiental y la capa orgánica fue separada. La capa orgánica fue lavada con H₂O (100 ml, 5x) y concentrada por evaporación rotatoria a aproximadamente 160 ml del volumen en general. Los sólidos fueron recolectados por filtración y la masa fue lavada con 20 ml de tolueno. La masa fue sacada al vacio a un peso constante para proveer 8 como un sólido amarillo pálido. (15.0 g, 89% de producción 94% puro, 3% A, 3% B).

Método 2. A un envase de 3- cuellos de 250 mL RB se le añadió sal de terc- butilo amino 8 (20.0 g, 42.9 mmol, 90% pura, con 6% A y 4% B) y seguido / THF/ tolueno (200 ml/ 160 ml, 10 x/ 8x). La mezcla resultante fue calentada a 60°C por 1 hora y enfriada a temperatura ambiental. THF fue removido por evaporación rotatoria a aproximadamente 160 ml del volumen general. Los sólidos fueron recolectados por filtración y la masa fue lavada con 20 ml de tolueno. La masa fue secada al vacio a un peso constante para proveer 8 como un sólido amarillo pálido (11.8 g, 70% de producción, 92.8% puro, 6.0% A, 1.3%B).

A un envase RB de 3 cuellos de 250 mL se le añadió 8 (10.0 g, 25.4) y terc- butilo amino (13.4 ml, 5.0 equiv) seguido por i- PrOH/ tolueno (1:1, 80 ml /80 ml, 8x /8x). La mezcla resultante fue calentada hasta aclararse (78° C) por 1 hora y después enfriada lentamente a 0° C, y revuelta por otra hora a 0°C. Los sólidos fueron recolectados por filtración y la masa fue lavada con 20 ml de i- PrOH / tolueno (1:3). La masa fue secada al vacio a un peso constante para proveer la sal deseada de terc- butilo amino 8 como un

sólido amarillo pálido (9.7 g, 82% de producción, 96% puro, 3.3% A, 0.6% B).

A un envase de 3- cuellos de 250 RB se le añadió la sal de terc- butilo amino de 8 ((20.0 g, 42.9 mmol) y fue seguido por H₂O / THE / tolueno (400 ml / 200 ml / 160 ml, 20x / 10 x / 8x). la mezcla resultante fue calentada a 60°C y lentamente se le añadió 6M HCl hasta que el pH de la mezcla llegó a 4.0. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiental y la capa acuosa fue separada. La capa orgánica fue lavada con H₂O (100 ml, 5 x) y concentrada por evaporación rotatoria a aproximadamente 160 ml del volumen general. Los sólidos fueron recolectados por medio de filtración y la masa fue lavada con 20 ml de tolueno. La masa fue secada al vacío a un peso constante para proveer 8 como un sólido amarillo pálido (15 g, 88% de producción, 96 % pura, 3.3 % A, 0.5 % B).

Método 3. A un envase de 3L RB de 3 cuellos se le añadió la solución acuosa de la sal de potasio que contiene -50 g de 8 (90 %, 6 % A, 4 % B, todos normalizados con AUC) y seguido por THF / tolueno (500 ml/ 400 ml, 10 x / 8x). La mezcla resultante fue enfriada a temperatura ambiental y la capa acuosa fue separada. La capa orgánica fue lavada con H₂O (250 ml, 5 x) y concentrada por evaporación rotatoria a cerca de 400 ml del volumen general para dar un grumo de 8 en – 8 x tolueno.

A un envase de 3 L de 3- cuellos se le añadió el grumo (en 8 x tolueno, 400 ml) y terc- butilo amino (67 ml, 5.0 equiv) seguido por i- PrOH (400 ml, 8 x). La mezcla resultante fue calentada a 78 °C por 1 hora, enfriada a 0°C, y revuelta a 0 °C por otra hora. Los sólidos fueron recolectados o medio de filtración y la masa fue lavada con 100 ml de i- PrOH / tolueno (1:3). La masa fue secada al vacío a un peso constante para proveer la sal de terc-

butilo amino de 8 como un sólido amarillo pálido (42.4 g, 72 % de producción, 95 % puro, 3.2 % A, 1.9 %B).

A un envase RB de 3- cuellos de 250 ml se le añadió la sal de terc- butilo amino de 8 (42.4 g, 91.0 mmol) y seguido por H₂O / THF / tolueno (1000 ml / 500 ml / 400 ml, 20 x / 10 x / 8 x). La mezcla resultante fue calentada a 60 °C y lentamente se le añadió 6 M de HCl hasta que el pH alcanzo 4.0. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiental. La capa orgánica fue separada y lavada con H₂O (250 ml, 5x). La solución orgánica fue concentrada por evaporación rotatoria a – 400 ml del volumen total. Los sólidos fueron recolectados por filtración y la masa fue lavada con 100 ml de tolueno. La masa fue secada al vacio a un peso constante para proveer8 como un sólido amarillo pálido (35.4 g, 89.5 % de producción, 96% puro, 2.9 % A, 1.6 % B).

Método 4. A un tubo de ensayo se le añadió 8 (198.6 mg, 0.5 mmol) y cinconidina (167.1 mg) seguida por acetonitrilo (7.5 ml). La mezcla resultante fue calentada para limpiarse a un color claro y enfriada a temperatura ambiental, y fue revuelta por otras 2 horas. Los sólidos fueron recolectados por medio de filtración y la masa fue lavada con 1 ml de MTBE. La masa fue secada al vacio a un peso constante para proveer el producto final (208 mg, 68 % de producción, 92 % puro, 4.4 % A, 1.4 % B).

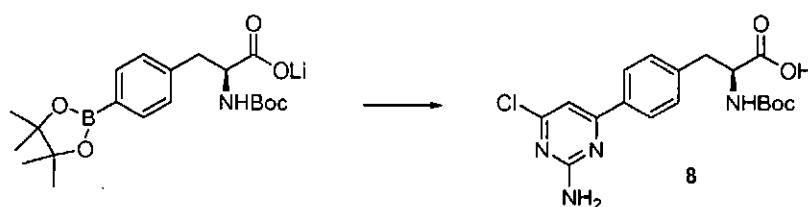
5.15. Preparación de (S) -3- (4- (2- amino- 6- cloro pirimidina- 4- yl) fenilo)- 2- -(terc- butoxycarbonilo amino) ácido propanoico (8) usando carbonato de potasio como la base

A un envase de 500 ml de 3 cuellos y fondo redondo equipado con un revolvedor mecánico, un termo controlador se le cargo 2- amino- 4, 6- di cloro pirimidina (12. 57 g, 1.5 equiv), compuesto de boronato 7 (20.00 g,

51.1 mmol). Carbonato de potasio (21.19 g, 3.0 equiv) y etanol /agua (200 ml, 5:1 por volumen). La mezcla fue revuelta y el catalizador bis (tri fenilo fosfina) paladio (II) di cloruro (359 mg, 1 mol%) fue añadido. La mezcla fue calentada a 80°C y revuelta por 2 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiental y diluida con agua (100 ml). La mezcla fue después concentrada bajo presión reducida para remover la mayoría del etanol y 1 N NaOH (60 ml) fue añadido. La mezcla fue extraída dos veces con acetato etilo (2 x 200 ml) y la capa acuosa fue acidificada a un pH – 3 usando 1 N HCl.

La mezcla fue extraída con acetato etilo dos veces (200 ml y 100 ml, respectivamente) y las capas orgánicas combinadas fueron concentradas y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (gradiente 1:20 a 1:10 de metanol /di cloro metano) para dar el compuesto 8 como un sólido amarillo pálido (15.93 g, 79%).

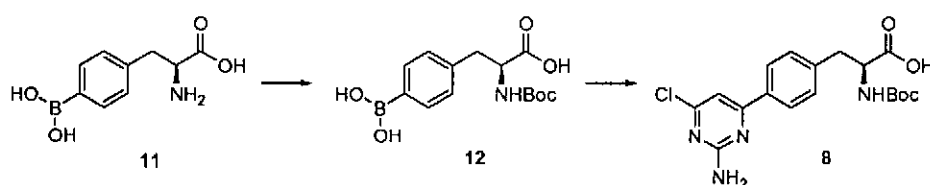
5.16. (S) -3- (4- (2- amino- 6- cloro pirimidina- 4- yl) fenilo)- 2- -(terc- butoxycarbonilo amino) ácido propanoico (8) usando sal de litio de (S) -2 – (terc- butoxycarbonilo amino)- 3- (4- -(4, 4, 5, 5- tetra metilo- 1, 3, 2- dioxaborolano – 2- yl) fenilo) ácido propanoico (7)



Durante la preparación del compuesto 7, la aislación del ácido libre puede ser opcionalmente omitida. Por lo tanto, una solución acuosa de sal de litio del compuesto 7 en 100 ml de agua, preparada de 5.0 g de Boc- Tyr- OMe (4, 17 mmol), fue mezclada con 2- amino- 4, 6- di cloro pirimidina) paladio (II) di cloruro (60 mg, 0.5 mol %), y 100 ml etanol. La mezcla resultante fue

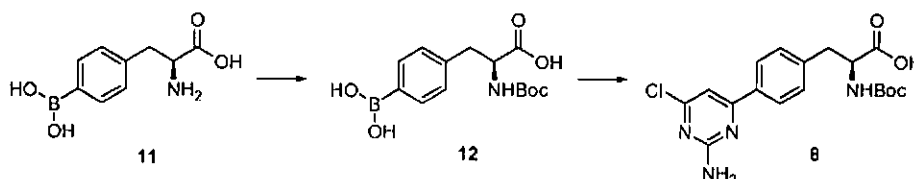
calentada a 70°C por 5 horas. 2- amino- 4, 6- di cloro pirimidina adicional (1.1 g, 0.4 eq) fue añadido y el calentamiento continuó a 70 °C por 2 horas más. El análisis HPLC demostró una conversión de cerca de 94 %. Después del enfriamiento y la filtración, el filtrado fue analizado por HPLC contra un compuesto de solución estándar 8. La evaluación indicó 3.9 g del compuesto 8 fue contenido en la solución (59 % de producción del compuesto 4).

5.17. Procedimiento alternativo para la preparación de (S) -3- (4- (2- amino- 6- cloro pirimidina- 4- yl) fenilo)- 2- -(terc- butoxicarbonilo amino) ácido propanoico (8) usando carbonato de potasio como base



El compuesto de ácido borónico 11 (Ryscor Science, Inc., Carolina del Norte, 1.0 g, 4.8 mmol) y carbonato de potasio (1.32 g, 2 eq) fueron mezclados en etanol acuoso (15 ml etanol y 8 ml de agua). Di- terc- butilo di carbonato (1.25 g, 1.2 eq) fue añadido en una porción. Después de 30 minutos agitación a temperatura ambiental, el análisis de HPLC demostró el consumo completo del compuesto inicial 11. El 2- amino- 4, 6- di cloro pirimidina (1.18 g, 1.5 eq) y el catalizador bis (tri fenilo fosfina) paladio (II) di cloruro (34 mg, 1 mol%) fueron añadidos y la mezcla resultante fue calentada a 65- 70 °C por 3 horas. El análisis HPLC demostró el consumo completo del compuesto 12. Después de concentración y filtración, el análisis de HPLC de la solución acuosa resultante contra una solución estándar del compuesto 8 demostró 1.26 g del compuesto 8 (67% de producción).

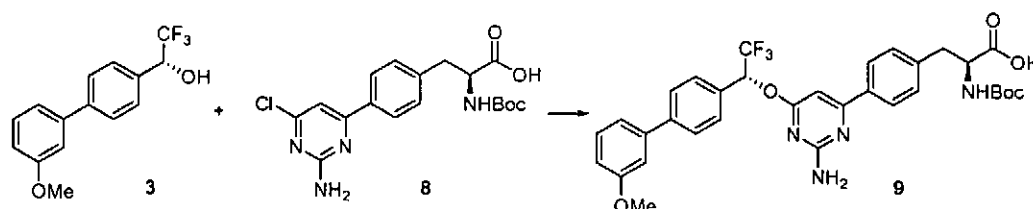
5.18. Procedimiento alternativo para la preparación de (S) -3- (4- (2-amino- 6- cloro pirimidina- 4- yl) fenilo)- 2- -(terc- butoxicarbonilo amino) ácido propanoico (8) usando carbonato de potasio / bicarbonato de potasio como base.



El compuesto de ácido borónico 11 (10 g, 48 mmol) y bicarbonato de potasio (14.4 g, 3 eq) fueron mezclados en etanol acuoso (250 ml de etanol y 50 ml de agua). Di- terc- butilo di carbonato (12.5 g, 1.2 eq) fue añadido en una porción. El análisis HPLC indico que la reacción no fue completada después de revolverse por toda la noche a temperatura ambiental el carbonato de potasio (6.6 g, 1.0 eq) y di- terc- butilo di carbonato adicional (3.1 g, 0.3 eq) fueron añadidos. Después de 2.5 horas de agitación a temperatura ambiental, el análisis HPLC demostró el consumo completo del compuesto inicial 11. El 2- amino-4, 6- di cloro pirimidina (11.8 g, 1.5 eq) y el catalizador bis (tri fenilo fosfina)- paladio (II) di cloruro (0.34 g, 1 mol %) fueron añadidos y la mezcla resultante fue calentada a 75- 80 °C por 2 horas. El análisis HPLC demostró el consumo completo del compuesto 12. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y filtrada. El filtrado fue después lavado en acetato de etilo (200 ml) y diluido con 3:1 THF/ MTBE (120 ml). Esta mezcla fue acidificada a un pH de cerca de 2.4 por 6 N ácido hidrocórico. La capa orgánica fue lavada con salmuere y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue precipitado en isopropanol, filtrado, y secado a 50 °C al vacío para dar el compuesto 8 como un sólido blancuzco (9.0 g, 48% de producción). Pureza: 92.9% por análisis HPLC. La

concentración del licor matriz produjo 2.2 g adicionales de un polvo blancuzco (12% de producción. Pureza: 93.6 % por el análisis HPLC.

5.19. (s)- 3- (4- (2- amino- 6-((R)- 2, 2, 2- tri fluoro- 1- (3'- metoxi bifenilo- 4- yl) etóxi) pirimidina- 4- yo) fenilo)- 2- (terc- butoxycarbonilo amino) ácido propanoico



A un envase de 3 cuellos de 250 ml de fondo redondo equipado con un revolvedor mecánico, un termo controlador se le cargó mono cloruro 8 (20,39 g, 51,9 mmol), alcohol 3 (17,58 g, 1,2 equiv), carbonato de cesio (84,55, 5,0 equiv) y dioxano (205 ml). La mezcla fue calentada a 100 °C y revuelta por 17 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiental y diluida con agua (80 ml). Dos fases fueron divididas y la capa orgánica fue recolectada y diluida con acetato de etilo (200 ml), lavada con una mezcla de salmuera (50 ml) y 1 N HCl (50 ml). La capa orgánica fue concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (gradiente: 1:30 a 1: 20 metanol / di cloro metano y 0,5% de ácido acético) para dar el compuesto 9 como un sólido amarillo. Este solido fue re cristalizado de EtOH y heptano para dar 21,78 g de un sólido amarillo pálido. Mas cristalización del licor matriz dio 2.00 g de un sólido amarillo pálido (total 23,78 g, 72% de producción). El análisis quiral del derivado de éster metilo correspondiente, preparado usando tri metilo silillo díazometano, no demostró ninguna cantidad detectable de los dia- estéreo metros. LC- MS (ESI): MH^+ = 639,2, 1H NMR (DMSO- D_6) δ 12,60 (br s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,75 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 13,6, 4.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 13,6, 10,4 Hz, 1H), 1,32 (s, 9 H). ^{13}C NMR (DMSO- D_6) δ

173,4, 168,4, 166,1, 162,9, 159,37, 155,4, 141,5, 140,8, 134,8, 130,7, 130,0, 129,3, 128,4, 127, 2, 126,6, 124, 1 (q, J= 281 Hz), 119,1, 113,4, 112,3, 91,3, 78,0, 71,3 (q, J= 30 Hz), 55,1, 54,9, 36,2, 28,1, ^{19}F NMR (DMSO – D_6) δ - 74,6 (d, J= 7,2 Hz) Anal. Calcd. Para $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$: C, 62,06; H, 5,21; N, 8,77. Encontrado: C, 62,25; H, 5,10; N, 8,69.

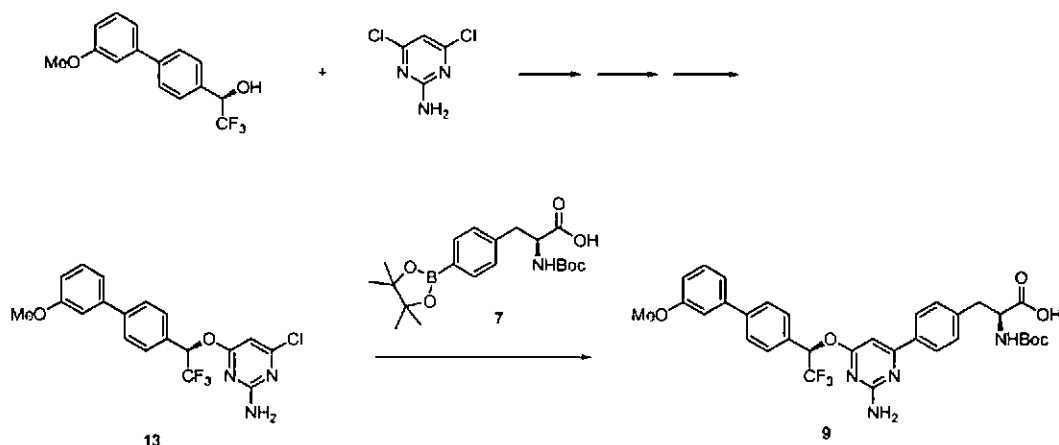
5.20. Preparación de (s)- 3- (4- (2- amino- 6-((R)- 2, 2, 2- tri fluoro- 1- (3'- metoxi bifenilo- 4- yl) etóxi) pirimidina- 4- yl) fenilo)- 2- (terc- butoxycarbonilo amino) ácido propanoico bajo varias condiciones.

Usando un procedimiento similar, varias condiciones de reacción fueron examinadas. Los resultados están listados en el cuadro a seguir.

Entrada	Equiv de 3	Base (x, equiv)	Aditivo	Tiempo (h)	% de conversión (producción aislada) ^a
1	1,2	Cs_2CO_3 (5,0)	-	17	97 (72)
2	1,2	NaH (5,0)	-	1	- ^d
3	1,2	NaOt- Bu (3.0)	-	1	- ^d
4	1,2	NaOt- Am (3.0)	-	1	- ^d
5	1,2	DBU (5.0)	-	24	0
6	1,2	Tetra metilo- guanidino (5.0)	-	24	0
7	1,2	K_2CO_3 (5,0)	-	24	0
8	1,2	Cs_2CO_3 (4,0)	-	20	98 ^d
9	1,2	Cs_2CO_3 (4.0)	10 mol % n- Bu_4NHSO_4	17	98 ^d
10	1,2	Cs_2CO_3 (3.0)	10 mol % n- Bu_4NHSO_4	18	98 ^d
11	1	Cs_2CO_3 (3.0)	10 mol % n- Bu_4NHSO_4	18	88 ^d

^A todas las reacciones fueron llevadas a cabo en 10 x de dioxano a menos que se indique de otra manera; ^b el material inicial 1 descompuesto; ^c Una mezcla compleja del material inicial, de Boc del material inicial, producto, de Boc del producto fue observado. ^D la reacción fue llevada a cabo en 5 x de dioxano.

5.21. Preparación alternativa de (s)- 3- (4- (2- amino- 6-((R)- 2, 2, 2- tri fluoro- 1- (3'- metoxi bifenilo- 4- yl) etóxi) pirimidina- 4- yo fenilo)- 2- (terc- butoxicarbonilo amino) ácido propanoico

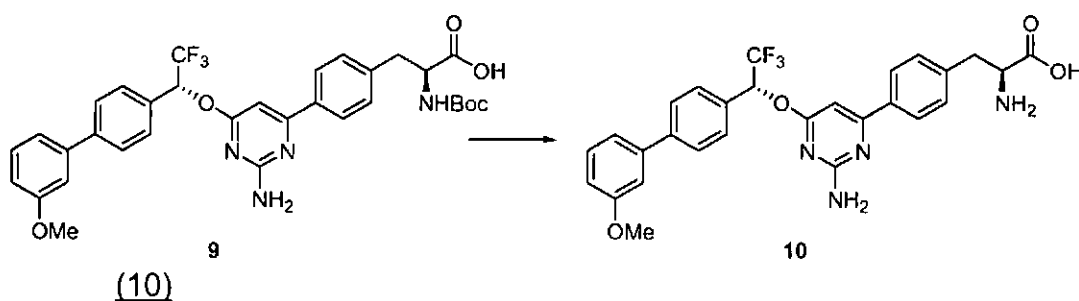


Una suspensión de (r) - 2, 2, 2- tri fluoro- 1- (3'- metoxi bi fenilo -4- yl) etanol (30 g, 0,106 mol), di cloro pirimidina (34,8 g, 0,212 mol) y carbonato de cesio (34,6 g, 0,106 mol) en 1, 4 -dioxano (300 ml, 10 X) fue calentada a 100°C y revuelta adecuadamente. Después de ser revuelta por 4 horas a 100°C, el carbonato de cesio (17,3 g, 0,053 mol) fue añadido y aun mas revuelto por 14 horas a 100°C. Enfriada a 50 °C, agua (90 mL, 3 x) fue añadida y revuelta por 30 minutos a temperatura ambiental. La capa orgánica fue concentrada a 5X de solución y el sólido fue removido por filtración de pulido. Después de ser diluido con tolueno (300 mL, 10 X) y concentrada a una solución 5X y heptano (150 mL, 5 X) fue añadido. Después de ser revuelta por 2 horas a temperatura ambiental, los sólidos fueron removidos por filtración. 1, 4- dioxano fue añadido y concentrado para preparar la solución de mono cloruro 13 en 1, 4- dioxano.

A una solución 15 X de 13 (ideal: 0,106 mol) en 1, 4- dioxano se le añadió éster borónico 7 (62,25 g, 0,159 mol), bicarbonato de potasio (37,2 g, 0,372 mol) y agua (90 mL, 3X) a temperatura ambiental. Después de ser desgrasado (tres ciclos de relleno al vacío de nitrógeno), Pd Cl₂ (PPh₃)₂ (372 mg, 0,529 mmol) y tri fenilo fosfina (72 mg, 0,275 mmol) fue añadido. La mezcla de reacción fue después

revuelta por 8 horas a 90 °C, enfriada a temperatura ambiental y después acidificada con 2 N HCl a un pH 3- 4. Después de ser revuelta por 30 minutos a temperatura ambiental, la capa orgánica fue tratada con carbón activado a 50 °C por 2 horas. Después de ser filtrada a través de un paquete de celite apretado, la solución después fue concentrada a una solución de 3 X a presión reducida (50 mbar, 40° C). CH₃CN (20 X) fue añadido y concentrada a – 10 X a presión reducida (100 mbar, 40 °C) para dar una suspensión. Fue filtrada y la masa del filtro fue lavada con CH₃CN (10 X). El sólido fue después secado al vacío a 40°C para obtener 20.1 g del ácido Boc deseado 9 como un sólido blanco en 90 % de producción en general corregido por 98 wt % de pureza.

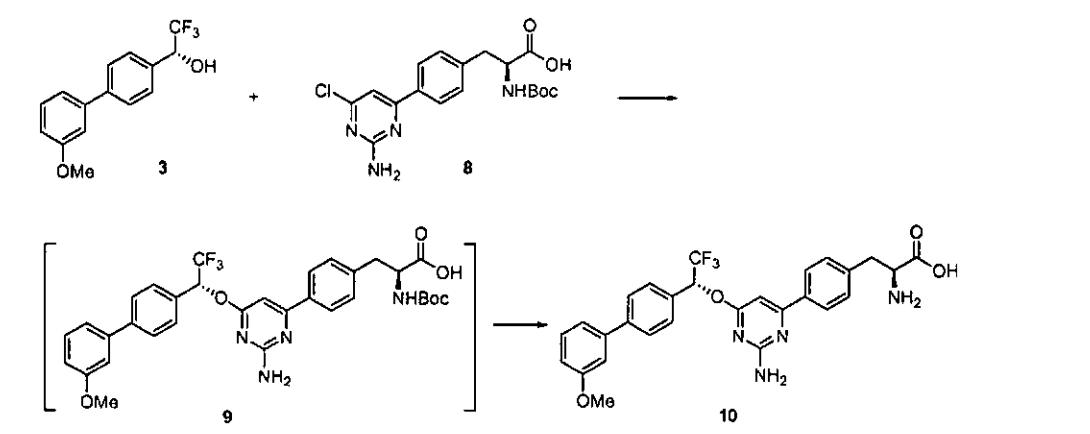
5.22. (s)- 2- Amino- 3- (4- (2- amino- 6-((R)- 2, 2, 2- tri fluoro- 1- (3'- metoxi bi fenilo- 4- yl) etóxi) pirimidina- 4- yo) fenilo) ácido propanoico



A un recipiente de fondo redondo de 500 ml se le añadió el compuesto 9 (200,00g, 31,22 mmol) y THF (100 ml). El sólido fue disuelto después de ser revuelto y 6 N de ácido hidro clórico (100 mL) fue añadido lentamente. La mezcla después fue revuelta a temperatura ambiental por 14 horas. La reacción fue diluida con agua (100 ml) y la mayoría del THF fue removido bajo presión reducida. La solución acuosa resultante después fue transferida a un envase de fondo redondo de 3 cuellos de 500 mL equipado con un revolvedor mecánico, un medidor de pH, un termo controlador y un embudo de adición. A 60 °C, una solución de 50 % hidróxido de sodio acuoso fue añadido lentamente hasta que el pH = 4, después una solución de 1 N de hidróxido de sodio acuoso fue añadido hasta que el pH

llego a 6,5. La mezcla después fue revuelta a 60 °C por 30 minutos adicionales y el sólido fue recolectado por medio de filtración y secada al vacío por un horno para dar el compuesto 10 (16,30 g, 96 % de producción) como un sólido amarillo pálido. LC- MS (ESI): MH + = 539.1. ¹H NMR (DMSO -d₆) 6 8.01 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 6.96 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.81 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (br m, 1H), 3.00 (br m, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) 169.9, 168.4, 166.1, 162.9, 159.7, 141.5, 140.8, 140.8, 140.0, 134.9, 130.7, 130.0, 129.7, 128.4, 127.2, 126.8, 124.1 (q, J= 281 Hz), 119.1, 113.4, 112.3, 91.2, 71.4 (q, J= 30 Hz), 55.1, 55.0, 36.5. ¹⁹F NMR (DMSO-d₆): 6 74.6 (d, J= 6.8 Hz).

2.23. Preparación directa de (s)- 2- Amino- 3- (4- (2- amino- 6-((R)- 2, 2, 2- tri fluoro- 1- (3'- metoxi bi fenilo- 4- yl) etóxi) pirimidina- 4- yo) fenilo) ácido propanoico (10)



A un envase de 3- cuellos de 250 ml y fondo redondo equipado con un revolvedor mecánico, un termo controlador, se le cargo el compuesto 3 (8.62 g, 1.2 equiv), 8 (10.00 g, 25.46 mmol), bisulfato tetra butilo amonio (0.86 g, 10 mol%), y carbonato de cesio (29.04 g, 3.5 equiv). Dioxano (50 ml) fue añadido y la mezcla resultante fue calentada a 100 °C por 18 horas. El análisis HPLC demostró una conversión de 99% del material inicial 8. La mezcla fue enfriada a 60 °C y se le añadió agua (60 mL). La capa superior orgánica fue diluida con THF (80 ml), lavada con salmuera (50 ml),

transferida a un recipiente de fondo redondo de 500 ml, y 80 ml de 6 N ácido hidroclicó fue añadido. La mezcla fue revuelta a temperatura ambiental por 16 horas. El análisis LC- MS de la mezcla de reacción demostró el consumo completo del compuesto intermediario 9. La mezcla de reacción fue transferida a un embudo separador de 500 ml. El recipiente de fondo redondo fue lavado con agua (2 x 40 ml) y los residuos también fueron transferidos al embudo. La mezcla fue lavada con acetato de etilo (2 x 100 ml) y la capa acuosa fue recolectada y concentrada a 40° C (temperatura de baño) bajo 80 mbar al vacío para remover cualquier solvente orgánico restante. La solución acuosa resultante fue después transferida a un recipiente de 3 cuellos de 500 ml de fondo redondo equipado con un revolvedor mecánico, un medidor de pH, un termo controlador y un embudo adicional. A 60 °C, la solución de 50 % hidróxido de sodio en solución fue añadido lentamente hasta que el pH =4, después una solución de 1 N de hidróxido de sodio fue añadida hasta que el pH llegó a 6.5. La mezcla fue revuelta a 60 °C por 30 minutos más y el sólido amarillo fue recolectado por medio de filtración. El análisis HPLC del sólido demostró una pureza de cerca de 95 %. Los sólidos fueron secados al vacío a 50 °C por la noche para dar el producto en bruto 10 como un sólido amarillo (9.48 g, 69% de producción general).

Los sólidos anteriores (9.48 g) fueron transferidos a un recipiente de fondo redondo de 500 ml y se les añadió agua (95 ml). La mezcla fue calentada a 80 °C (temperatura de baño) y se le añadió THF (40 ml) para disolver los sólidos. La mayoría del THF después fue removida al vacío a 80°C. Al precipitado se le añadió acetonitrilo (80 ml) y fue revuelto a 80 °C por 2 horas, enfriado a temperatura ambiental y después revuelto a 0°C por 30 minutos. El sólido fue recolectado por medio de filtración, lavado con agua (2 x 50 ml) para dar el compuesto 10 como un sólido amarillo pálido (8.53 g, 90% de recuperación, 62% de producción en general). El análisis HPLC

demostró una pureza mayor que 99%.

5.24 . Preparación directa de (s)- 2- amino- 3- (4- (2- amino- 6- ((R)-2, 2, 2- tri fluoro- 1- (3'-metoxi bi fenilo- 4- yl) etóxi) pirimidina- 4- yl) fenilo) ácido propanoico

____Un recipiente de 22-L, de fondo redondo equipado con un revolvedor mecánico, un termopar, adjunto a un controlador de temperatura, y un condensador con una línea de nitrógeno fue cargado con 1, 4- dioxano (4 vol) seguido por la adición de Cs_2CO_3 (2.03 kg, 3.5 equiv), el compuesto 3 (603 g, 1.2 equiv) y bisulfato de tetra butilo amonio (102.8 g, 0.147 wt). El grumo fue lentamente calentado a 70 °C y después un grumo del compuesto 8 (700.0 g, 1.782 mol, 1 wt) en 1, 4- dioxano (1.5 vol) fue añadido en tres porciones a través de 10 minutos. El vaso que contenía 8 fue juagado con 1, 4- dioxano (0.5 vol) y fue añadido al reactor. La reacción se puso gruesa poco después de ser revuelta por 15- 30 minutos pero el lote entero fue capaz de ser revuelto. El controlador fue calentado a 78° C por la noche seguido por calentamiento a 98 °C por 8 horas después 85°C por la noche. El análisis HPLC indicó que hubo 2.1% de 8 restante. La reacción fue sofocada a 78 °C con agua (6 vol) y después fue más enfriada. A 42 °C. El lote fue transferido a un embudo separador y las dos fases fueron separadas. La fase orgánica después fue diluida con THF (8 vol)y lavada con salmuera (5 vol). Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue lavada con salmuera (5 vol). Las fases fueron separadas y la fase orgánica (9.5 l) fue transferida al reactor de 22- L. una solución de 6 N HCl (11.4 vol) fue añadida y el lote fue calentado a 40- 45 °C por 2 horas. El análisis HPLC indicó que la reacción fue completada y Darco G- 60 (0.33 wt.) y agua (2 vol) fueron añadidos. El lote fue revuelto a 40 °C por todo el fin de semana y después calentado a 60 °C. La mezcla de reacción fue filtrada a 60°C a través de un trapo de PTFE y el reactor fue juagado con agua (6 vol). El enjuague fue calentado a 60 °C y lavado a través de un paño Darco. El filtrado después fue pasado a través de un filtro en- línea de 0.3- μm y lavado con IPAc dos veces (10 vol, 8.8 vol). La fase acosa fue después

concentrada bajo presión reducida a 45 °C usando una unidad de evaporación rotatoria de 20-L hasta que la mezcla se puso opaca (2-3 h). El volumen del destilado recolectado fue aproximadamente 3.3 L. el lote después se transfirió de vuelta al reactor de 22- L y se mantuvo a 40 °C por toda la noche.

El lote fue calentado a 60° C en donde el lote se transformó de opaco a claro. A un reactor de 22- L distinto se le cargo agua (1.6 vol) y 85 % de ácido fosfórico (0.24 vol y el pH fue ajustado a 6.5 usando una solución de 50 % NaOH (aproximadamente 0.3 vol). La solución del producto ácido fue después transferida y el pH fue mantenido entre 6 y 7 por medio de la adición de 50% NaOH (aproximadamente 3.5 vol). La temperatura del reactor se mantuvo a 55 y 65 °C (2-h tiempo adicional). Una vez que la adición fue completada, el grumo fue calentado a 60- 65 °C por 90 minutos, filtrado, y lavado con agua (2 x 6.7 vol). La masa húmeda fue secada en un horno al vacío a 55 °C por 39 horas para dar 635 g de 10 en bruto como un sólido amarillo (66% de producción). La pureza del producto fue 93.2 % (AUC).

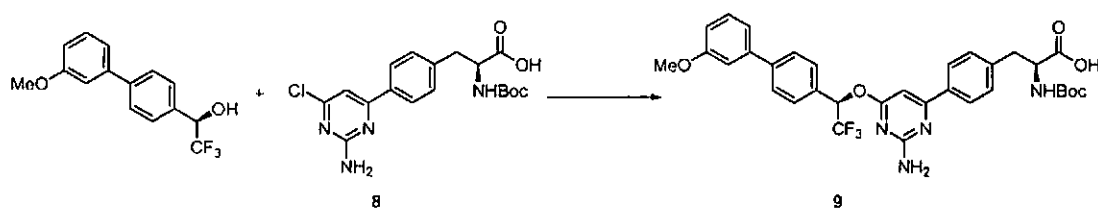
5.25 . Purificación de (s)- 2 –amino- 3- (4- (2- amino- 6- ((R) -2, 2, 2- tri fluoro- 1- (3'- metoxi bifenilo- 4- yl) etóxi) pirimidina- 4- yo) fenilo) ácido propanoico

_____Un envase de fondo redondo de 22- L equipado con un revolvedor mecánico, un termopar, adjunto a un controlador de temperatura, y un condensador con una línea de nitrógeno fue cargado con 10 en bruto (630 g) seguido por la adición de THF (5 vol). El grumo fue calentado a 65 °C. Después de 30 minutos, una solución de 5-6 N HCl en IPA (0.47 L, 0.746 vol) fue añadida y los sólidos fueron disueltos lentamente. La solución anaranjada fue calentada a 65 °C por 30 minutos IPA (10 vol) fue añadido lentamente manteniendo la temperatura entre 60 – 70 °C. Ya que la adición fue completada, la mezcla fue revuelta por 20 minutos y después IPAc (10 vol) fue añadido lentamente manteniendo la temperatura entre 60 – 70 °C. Ya que la adición fue completada, el grumo grueso fue revuelto a 65 °C por 1 hora y después enfriado a 27 °C por 4.5

horas. Los sólidos fueron filtrados y lavados con IPA (2 x 3 vol). El producto fue secado en un horno al vacío a 55 °C por 15 horas para dar 630 g de 10 sal de diHCl (88% de producción) con una pureza de 95.0% (AUC).

Un envase de 12-L, de fondo redondo equipado con un revolovedor mecánico, un termopar adjunto a un controlador de temperatura, una sonda de pH adjunta a un medidor de pH fue cargado con 10 sal diHCl (620 g, 1 wt) seguida por una solución acuosa de 1 M NaOH (10 vol). La mezcla fue calentada a 40 °C, revuelta hasta que todos los sólidos fueron disueltos (2 h), y después fueron transferidos a bombonas de 10- L. el envase de 12-L, y fondo redondo fue lavado con agua y después 85 % de ácido fosfórico (124 ml, 0.2 vol) y agua (1.3 vol) fueron cargados al reactor. El pH fue ajustado a 6.5 usando 50 % de NaOH (0.24 vol) y después fue calentado a 65 °C. La solución del producto en la bombona fue transferida a través de una bomba peristáltica a la solución de pH de tampón y el pH fue mantenido entre 6 y 7 a través de la adición de la solución acuosa de 6 M HCl (0.67 L). Una vez que la adición fue completada, el grumo fue calentado a 65 °C por 3 horas y los sólidos fueron filtrados. La masa fue lavada con agua (3 x 5 vol) y después fue secada en un horno al vacío a 55 °C por 41 horas para dar 473 g de 10 como un sólido amarillo claro (87% de producción) con una pureza de 97.7 % (AUC).

5.26 . Preparación alternativa de (s)- 3- (4- (2- Amino- 6- ((R)- 2, 2, 2- tri fluoro- 1- (3'- metoxi bi fenilo- 4- yl) etóxi) pirimidina- 4- yl) fenilo)- 2- (terc butoxicarbonilo amino) ácido propanoico



A un envase de 2-L y 3- cuellos de fondo redondo se le cargo (R)- 2, 2, 2-

tri fluoro- 1- (3'- metoxi bi fenilo- 4- yl) etanol (70.8 g, 251 mmol) y carbonato de cesio (molido, 238 g, 730 mmol) seguido por 1, 4- dioxano (500 mL, 5 X) a 20- 25 °C. La mezcla fue calentada a 100 °C y el grumo de mono cloruro 8 (82 w%, 100 g, 209 mmol) en 1, 4- dioxano (250 mL, 2.5 X) fue añadido por 30 minutos a 90- 100 °C. La mezcla de reacción fue después revuelta a 100 °C por 20 horas. La mezcla fue enfriada a 90 °C, agua (750 mL, 7.5 X) fue añadida y la mezcla se dejó secar a temperatura ambiental. Una solución de di- terc- carbonato de butilo (6.84 g, 31 mmol) en 1, 4- dioxano (10 mL) fue añadido y la mezcla se añejó por 2 horas. Tolueno (450 mL, 4.5 X) fue añadido y la mezcla fue revuelta, y asentada. La capa acuosa fue dividida y la capa orgánica fue acidificada con 2 N HCl (150 mL, 1.5 X) a pH =3-4 a 20- 25 °C. La capa orgánica fue lavada con agua (100 mL) y condensada a 200- 300 mL (50 mbar, 40 °C). Después fue enjuagada con CH₃ CN (1500 mL, 15 X) (150 mbar, 45 °C) para dar una suspensión (1000- 1200 mL). La mezcla fue añejada a 20- 25 °C, filtrada, lavada con CH₃ CN (500 mL, 5 X), secada en un horno al vacío a 40 °C con nitrógeno extendido lento para dar el ácido – Boc deseado (114.6 g, 95.2 A%, 92.5 w%, KF: 0.24%, Pd: <1 ppm, 79% de producción (después de la corrección de pureza) como un sólido blancuzco.

Procedimiento de ampliación

_____A un reactor de 20 L equipado con un revolvedor mecánico, un controlador de temperatura y una entrada de nitrógeno fue cargado con (R)-2, 2, 2- tri fluoro- 1- (3'- metoxi bifenilo- 4- yl) etanol (343 g, 1.22 mol) y carbonato de cesio (molido, 1.15 kg, 3.54 mol) seguido por 1, 4- dioxano (2.5 L, 5 X) a 20- 25 °C. La mezcla fue calentada a 100 °C y una suspensión de 8 (79.4 w%, 500 g como- es, 397 g puro, 1.04 mol) en 1, 4- dioxano (1.25 L, 2.5 X) fue añadido por 30 minutos a 90 - 100 °C. La mezcla de reacción después fue revuelta a 100 °C por 22 horas. La mezcla fue enfriada a 90 °C, agua (3.75 L, 7.5 X) fue añadida, la mezcla se dejó enfriar a 30 °C, y una solución de di- terc- butilo di carbonato (33.1 g, 0.15 mol) en 1, 4- dioxano (50 mL, 0.1 X) fue añadido. Después de 15 horas de agitación a

temperatura ambiental, tolueno (2.25 L, 4.5 X) fue añadido, revuelto por 30 minutos, asentado, y la capa acuosa fue dividida. La capa orgánica fue después acidificada con 2 N HCl (0.78 L, ea, 1.5 X) a 20- 25 °C a 3.1. La capa orgánica fue lavada con agua (0.50 L, 1 X) y concentrada a una solución 2-3 X (50 mbar, 40 °C). Después fue juagada con CH₃CN (8L, 16 X) (100 mbar, 50°C) para dar una suspensión (10- 12 X). Después de ser revuelta a 20 – 25 °C por unas horas, la mezcla fue filtrada y la masa del filtro fue lavada con CH₃CN (3.0 L, 6 X). El sólido después fue secado en un horno al vacío a 45 °C con una corriente de nitrógeno lenta para dar el ácido- Boc deseado (566 g, 95.6 A%, 94.9 w%, KF: 0.19%, 83% de producción corregida por pureza) como un sólido un poco rosado.

5.27 . Preparación alternativa de (s)- 2- amino- 3- (4- (2- amino –6- ((R)-2, 2, 2- tri fluoro- 1- (3'- metoxi bifenilo- 4- yl)etóxi-) pirimidina- 4- yl) fenilo) propanoato

De-Boc con HCl

6N HCl (118 mL, 708 mmol) fue añadido al grumo del ácido –Boc (105.5 g, - 92 w%, 138.5 g activo, 217 mmol) en THF (450 mL). La mezcla fue calentada a 55°C por 1 hora y añejada a esta temperatura por 5 horas. Después se enfrió a 40 °C, fue neutralizado con 10 N NaOH (68.5 mL) a un pH de 6.7. La capa acuosa fue dividida (132 mL). A la capa orgánica (615 mL) se le añadió agua (325 mL) y la mezcla fue sembrada con solvato LX 1031- THF (1.36 g). La mezcla fue añejada a 30 °C por la noche y se le añadió más agua (827 mL) por 2 horas. La mezcla fue añejada a 30 °C por 2 horas, cocinada lentamente a 20 °C y añejada por la noche. Fue filtrada y después lavada con 2.5/ 1 de agua/ THF (525 mL). La pérdida del licor matriz fue de 4.5%. La masa del filtro fue presionada con una espátula periódicamente hasta que no se le escurrió mas liquido para dar 244 g de masa húmeda. La masa fue soltada y después secada bajo nitrógeno fluyente seco por la noche para dar 122.96 g del compuesto titular como un sólido blancuzco (92 % de producción, KF = 0.5 %). HPLC indicó 95.8 A% 87.2w% de pureza. 1H NMR demostró que fue un solvato THF parcial (38 mol%, -5 w% THF).

De- Boc con H₂SO₄

H₂SO₄ (5.0 M, 68.5 mL, 2.0 eq) fue añadido a la solución de ácido – Boc (107.3 g, 94 A%, 92.5 w%, 155 mmol corregido por pureza) en THF (321 mL). La mezcla fue calentada a 60°C por 15 minutos y después añejada a esta temperatura por 6 horas. Después fue neutralizada con 2.0 N NaOH hasta que el pH llegó a 6.6 (336.5 mL NaOH).

La capa acuosa (300 mL) no contuvo producto y fue descartada. Agua (165 mL) fue añadida a la capa orgánica y después fue sembrada con (S)- 2- amino-3- (4- (2- amino- 6- ((R)- 2, 2, 2-tri fluoro- 1- (3'- metoxi bifenilo- 4- yl) etóxi) pirimidina- 4- yl) fenilo propanoato (0.9 g solvato THF y 1.5 g no- solvato). Lentamente se convirtió en un grumo grueso. La mezcla fue añejada a 40 °C por 2 horas y se le añadió más agua lentamente (377 mL) por 3 horas y después fue enfriada lentamente a 40 °C. Fue añejada por 3 horas a 40 °C y después fue enfriada lentamente a 20 °C por 2 horas y después fue revuelta por 40 horas. El grumo fue filtrado (25 minutos) y la masa del filtro fue lavada con 2.3/ 1 agua/ THF (430 mL) 30 minutos. La pérdida de producción a licor matriz fue 2.5%. La masa del filtro fue después presionado con una espátula repetidamente hasta que la masa no pudo ser suelta fácilmente para dar 211 g de solido húmedo. Se seco al aire por 2 días para dar 83.7 g de (S)- 2- amino-3- (4- (2- amino- 6- ((R)- 2, 2, 2-tri fluoro- 1- (3'- metoxi bifenilo- 4- yl) etóxi) pirimidina- 4- yl) fenilo propanoato en bruto como un sólido blancuzco (pureza: 98.8 A%, 94.2 w%) en 91.6% de producción después de substraer las semillas y corregir por pureza. La pérdida al secado = 60%. KF = 1.4%.

5.28 . (S)- 2- amino-3- (4- (2- amino- 6- ((R)- 2, 2, 2-tri fluoro- 1- (3'- metoxi bifenilo- 4- yl) etóxi) pirimidina- 4- yl) fenilo propanoato tosilato di hidrato

(S)- 2- amino-3- (4- (2- amino- 6- ((R)- 2, 2, 2-tri fluoro- 1- (3'- metoxi bifenilo- 4- yl) etóxi) pirimidina- 4- yl) fenilo propanoato (120.0 g, 88w%, 105.6 g activo, 196 mmol) fue añadido a la solución de TsOH. H₂O (39.8 g, 209 mmol) en

una mezcla de THF (240 mL) y agua (48 mL). La mezcla fue calentada a 50°C para dar una solución homogénea. Aproximadamente 120 mL de una mezcla de ACN/ agua (1200/ 60 mL) fue añadida y la mezcla fue sembrada con (S)- 2-amino-3- (4- (2- amino- 6- ((R)- 2, 2, 2-tri fluoro- 1- (3'- metoxi bifenilo- 4- yl) etóxi) pirimidina- 4- yl) fenilo propanoato tosilato di hidrato (0.63 g). después de 1 hora de añejamiento a 40 °C, se obtuvo un buen grumo. La mezcla de ACN /agua restante fue añadida lentamente por 3 horas a 40 °C y el grumo fue añejado a 40 °C por 2 horas después fue enfriada lentamente a 20 °C y añejada por la noche. El sólido fue recolectado por filtración y la masa del filtro fue lavada con 5/1 ACN/ THF con – 5 vol % agua (500mL). Al secarse al aire a temperatura ambiental por la noche se dieron 138.5 g del producto como un sólido blanco (99.5 A%, 93.4 % de producción corregida por pureza). La pérdida del licor matriz fue de 6.5 % KF del solido fue 4.4 %.

Todas las publicaciones (ej., patentes y aplicaciones de patentes) demostradas anteriormente son aquí incorporadas en referencia a su totalidad.

P_3 es OR_2 , SR_2 , NR_9R_{10} , $NHNHR_9$, o un grupo protector;

R_1 es hidrógeno o un alquilo, alquilo- arilo, alquilo- hetero ciclo, arilo, o heterociclo opcionalmente sustituido;

R_2 es hidrógeno o un alquilo, alquilo- arilo, alquilo- hetero ciclo, arilo, o heterociclo opcionalmente sustituido;

R_3 es hidrógeno, ciano, o un arilo o alquilo opcionalmente sustituido;

R_4 es hidrógeno, ciano, o arilo o alquilo opcionalmente sustituido;

Cada R_5 es independientemente hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, OR_8 , NR_9R_{10} , o alquilo, alquilo- arilo o alquilo- heterociclo opcionalmente sustituido;

R_6 es hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido;

Cada R_7 es independientemente hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, OR_8 , NR_9R_{10} , o alquilo, alquilo- arilo o alquilo- heterociclo opcionalmente sustituido;

Cada R_8 es independientemente hidrógeno o alquilo, alquilo- arilo o alquilo- heterociclo opcionalmente sustituido;

Cada R_9 es independientemente hidrógeno, un grupo protector, o alquilo, alquilo- arilo o alquilo- heterociclo opcionalmente sustituido;

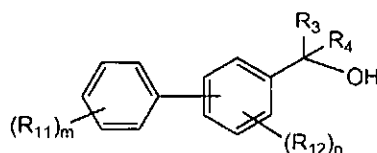
Cada R_{10} es independientemente hidrógeno, un grupo protector, o alquilo, alquilo-arilo o alquilo- heterociclo opcionalmente sustituido; y

N es 1-4.

2. El método de la reivindicación 1, en donde P_3 es OR_2 .
3. El método de la reivindicación 2, en donde R_2 es hidrógeno.
4. El método de la reivindicación 1, en donde Z_1 es CR_7 .
5. El método de la reivindicación 4, en donde R_7 es NR_9R_{10} .
6. El método de la reivindicación 5, en donde R_9 es hidrógeno.
7. El método de la reivindicación 6, en donde R_{10} es hidrógeno.
8. El método de la reivindicación 1, en donde Z_2 es N.

9. El método de la reivindicación 1, en donde Z_3 es un átomo de carbón adjunto a una fracción de fenilo opcionalmente substituida y adyacente.
10. El método de la reivindicación 1, en donde Z_4 es CR_7 .
11. El método de la reivindicación 10, en donde R_7 es hidrógeno.
12. El método de la reivindicación 1, en donde n es 1.
13. El método de la reivindicación 1, en donde R_5 es hidrógeno.
14. El método de la reivindicación 1, en donde X es O.
15. El método de la reivindicación 1, en donde R_3 es hidrógeno.
16. El método de la reivindicación 15, en donde R_4 es un alquilo opcionalmente substituido.
17. El método de la reivindicación 16, en donde R_4 es $-CF_3$.
18. El método de la reivindicación 1, en donde A es un bifenilo opcionalmente substituido.
19. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la formula II es de la formula

II(a):



II(a)

En donde:

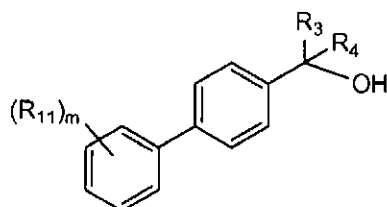
Cada R_{11} es ciano, nitro, halógeno, OR_8 , NR_9R_{10} , independientemente, o alquilo, alquilo- arilo o alquilo heterociclo opcionalmente substituido;

Cada R_{12} es ciano, nitro, halógeno, OR_8 , NR_9R_{10} , independientemente, o alquilo, alquilo- arilo o alquilo heterociclo opcionalmente substituido;

M es 1-5; y

P es 1-4.

20. El método de la reivindicación 19, en donde el compuesto de la formula II(a) es de la formula II (b):

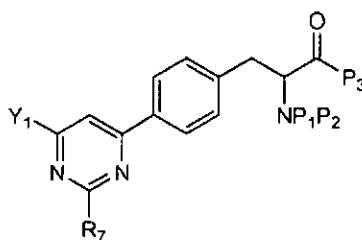


II(b)

21. El método de la reivindicación 20, en donde el compuesto de la formula II (b) es cristalizado de una solución que contiene acetato de etilo.

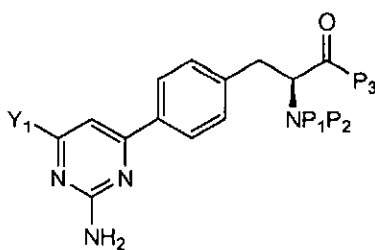
22. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la formula III es de la formula III (a):

III (a):



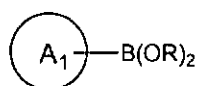
III(a)

23. El método de la reivindicación 22, en donde el compuesto de la formula III (a) es de la formula III (b):



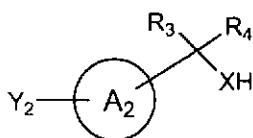
III(b)

24. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la formula II es preparada al contactar el compuesto de la formula IV:



IV

Con el compuesto de la formula V:



V

Bajo condiciones adecuadas para la formación del compuesto de la formula II, en donde:

A₁ es un ciclo alquilo, arilo, o heterociclo;

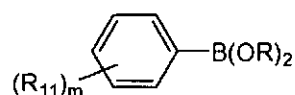
A₂ es un ciclo alquilo, arilo, o heterociclo;

Y₂ es un halógeno o pseudo halógeno; y

Cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo- arilo, alquilo- heterociclo, arilo, o heterociclo opcionalmente substituido o tomados juntos con átomos de oxígeno a los cuales se les añade para proveer un dioxaborolano cíclico.

- 25.El método de la reivindicación 24, en donde A₁ es un fenilo opcionalmente substituido.
- 26.El método de la reivindicación 25, en donde A₁ es un anisol.
- 27.El método de la reivindicación 24, en donde A₂ es un fenilo opcionalmente substituido.
- 28.El método de la reivindicación 27 en donde A₂ es un fenilo.
- 29.El método de la reivindicación 24, en donde R₃ es hidrógeno.
- 30.El método de la reivindicación 29, en donde R₄ es un alquilo opcionalmente substituido.
- 31.El método de la reivindicación 30, en donde R₄ es – CF₃.
- 32.El método de la reivindicación 24, en donde X es O.
- 33.El método de la reivindicación 24, en donde el compuesto de la formula IV

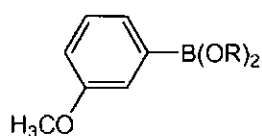
es de la formula IV (a):



IV(a)

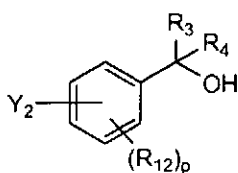
En donde: cada R_{11} es independientemente hidrógeno, ciano, nitro halógeno, OR_8 , NR_9R_{10} , o alquilo, alquilo- arilo o alquilo heterociclo opcionalmente sustituido; y m es 1- 5.

34.El método de la reivindicación 33, en donde el compuesto de la formula IV (a) es de la formula IV (b):



IV(b)

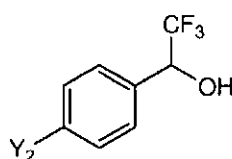
35.El método de la reivindicación 24, en donde el compuesto de la formula V es de la formula V (a):



V(a)

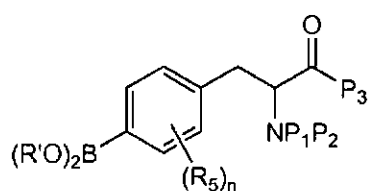
En donde: cada R_{12} es independientemente hidrógeno, alkoxy, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido; y p es 1-4.

36.El método de la reivindicación 35, en donde el compuesto de la formula V (a) es de la formula V (b):



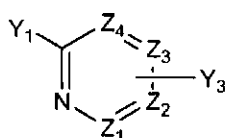
V(b)

37. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la formula III es preparado al contactar un compuesto de la formula VI:



VI

Con un compuesto de la formula VII:



VII

Bajo condiciones adecuadas para la formación del compuesto de la formula III (a), en donde: Y_3 es halógeno o pseudo halógeno; y cada R' es independientemente hidrógeno o un alquilo, alquilo- arilo, alquilo- heterociclo, arilo, o heterociclo opcionalmente substituido, o son tomados juntos con átomos de oxígeno a los cuales se les adhiere para proveer dioxaborolano cíclico.

38. El método de la reivindicación 37, en donde n es 1.

39. El método de la reivindicación 37, en donde R_5 es hidrógeno.

40. El método de la reivindicación 37, en donde Z_1 es CR_7 .

41. El método de la reivindicación 40, en donde R_7 es NR_9R_{10} .

42. El método de la reivindicación 40, en donde R_9 es hidrógeno.

43. El método de la reivindicación 42, en donde R_{10} es hidrógeno.

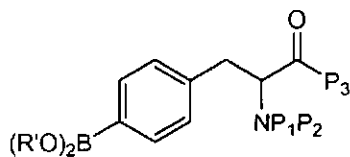
44. El método de la reivindicación 37, en donde Z_2 es N.

45. El método de la reivindicación 37, en donde Z_3 es un átomo de carbón adjunto a la fracción de fenilo adyacente opcionalmente substituida.

46. El método de la reivindicación 37, en donde Z_4 es CR_7 .

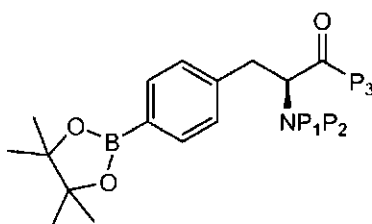
47. El método de la reivindicación 46, en donde R_7 es hidrógeno.

48. El método de la reivindicación 37, en donde el compuesto de la fórmula VI es de la fórmula VI (a):



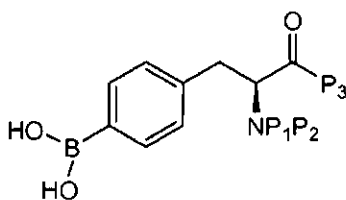
VI(a)

49. El método de la reivindicación 48, en donde el compuesto de la fórmula VI (a) es de la fórmula VI(b):



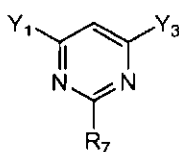
VI(b)

50. El método de la reivindicación 48, en donde el compuesto de la fórmula VI (a) es de la fórmula VI(c):



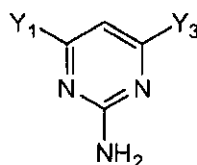
VI(c)

51. El método de la reivindicación 37, en donde el compuesto de la fórmula VII es de la fórmula VII (a):



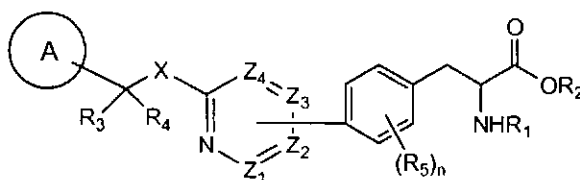
VII(a)

52. El método de la reivindicación 51, en donde el compuesto de la fórmula VII (a) es de la fórmula VII (b):



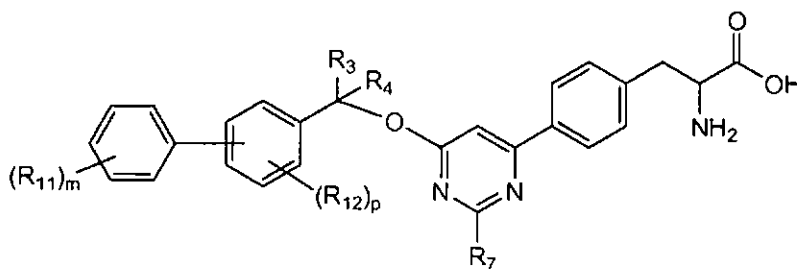
VII(b)

53. El método de la reivindicación 1, la cual aun mas comprende la desprotección del compuesto de la formula I (a) para proveer un compuesto de la formula I:



I

54. El método de la reivindicación 53, en donde el compuesto de la formula I es de la formula I (b):



I(b)

En donde:

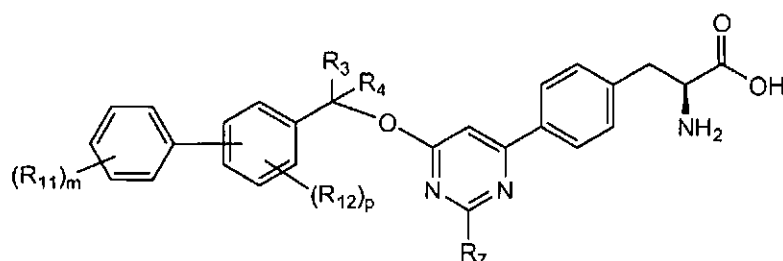
Cada R_{11} es independientemente hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, OR_8 , NR_9R_{10} , o alquilo, alquilo- arilo o alquilo heterociclo opcionalmente sustituido;

Cada R_{12} es independientemente hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, OR_8 , NR_9R_{10} , o alquilo, alquilo- arilo o alquilo heterociclo opcionalmente sustituido;

M es 1-5; y

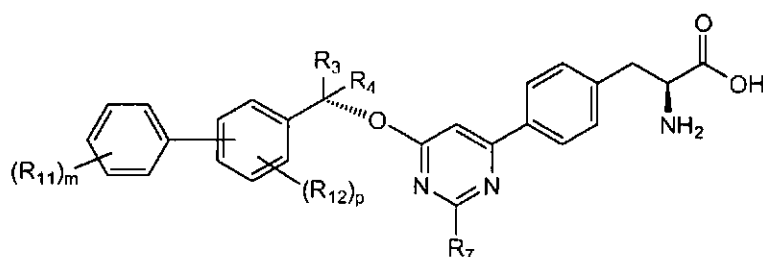
P es 1-4.

55.El método de la reivindicación 54, en donde el compuesto de la formula I (b) es de la formula I (c):



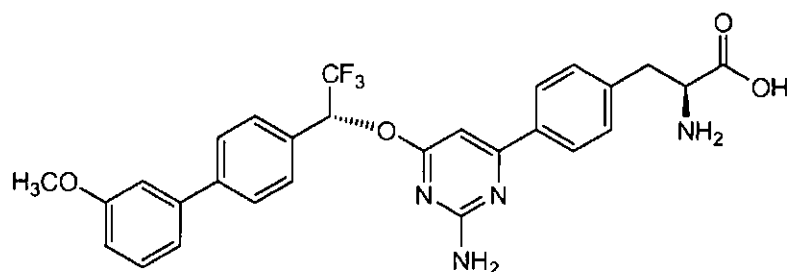
I (c)

56.El método de la reivindicación 55, en donde el compuesto de la formula I (c) es de la formula I (d):



I(d)

57.El método de la reivindicación 55, en donde el compuesto de la formula I (d) es de la formula I (e):



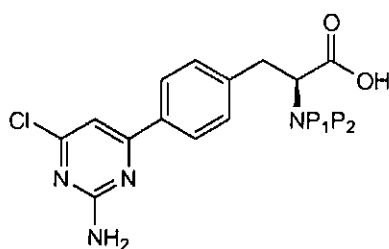
I(e)

58.El método de la reivindicación 1, en donde Y_1 es Cl.

59.El método de la reivindicación 1, en donde cada grupo protector es independientemente arilo- alquilo, heteroarilo- alquilo, o $-C(O)R_{13}$, en donde cada R_{13} es alquilo, arilo- alquilo, arilo, heterociclo, alkoxy, ariloxy, o arilo- alkoxy independientemente.

60.El método de la reivindicación 24, en donde Y_2 es Br.

- 61.El método de la reivindicación 24, en donde ambos R son hidrógeno.
- 62.El método de la reivindicación 24, en donde, en donde ambas R son tomados juntas con átomos de oxígeno a los cuales se les añaden para proveer 4, 4, 5, 5- tetra metilo- 1, 3, 2- dioxaborolano- 2- yl.
- 63.El método de la reivindicación 24, en donde las condiciones adecuadas para la formación del compuesto de la formula II comprende un catalizador metálico de transición, una base, y un solvente o mezcla de solventes con agua.
- 64.El método de la reivindicación 37, en donde Y₃ es Cl.
- 65.El método de la reivindicación 37, en donde ambas R' son hidrógeno.
- 66.El método de la reivindicación 37, en donde ambas R' se toman junto átomos de oxígeno a los cuales se les añade para proveer 4, 4, 5, 5- tetra metilo- 1, 3,2- dioxaborolano- 2- yl.
- 67.El método de la reivindicación 37, en donde las condiciones adecuadas para la formación del compuesto de la formula III comprenden un catalizador metálico de transición, una base, y un solvente o mezcla de solventes con agua.
- 68.Un compuesto de la formula:



O sus sales, en donde:

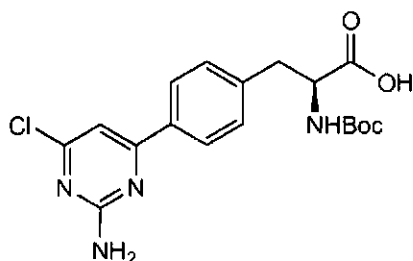
P₁, es R₁, arilo- alquilo, hetero arilo- alquilo, o -C (O) R₁₃;

P₂, arilo- alquilo, hetero arilo- alquilo, o -C (O) R₁₃;

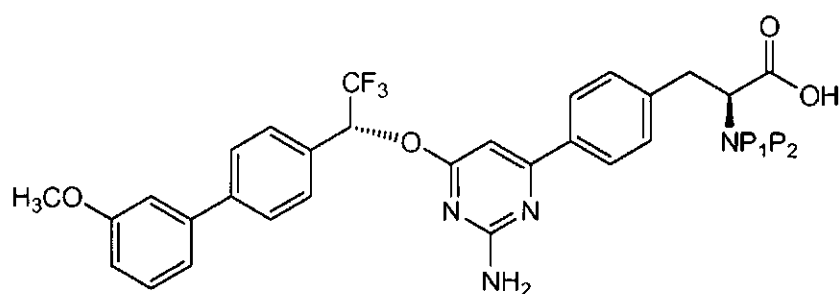
R₁ es hidrógeno o alquilo, alquilo- arilo, alquilo- heterociclo, arilo, o heterociclo opcionalmente substituido; y

Cada R_{13} es independientemente alquilo, arilo- alquilo, arilo, hetero ciclo, alkoxy, ariloxi, o arilo- alkoxy.

69.El compuesto de la reivindicación 66, el cual es de la formula:



70.Un compuesto de la formula:



O de sus sales, en donde:

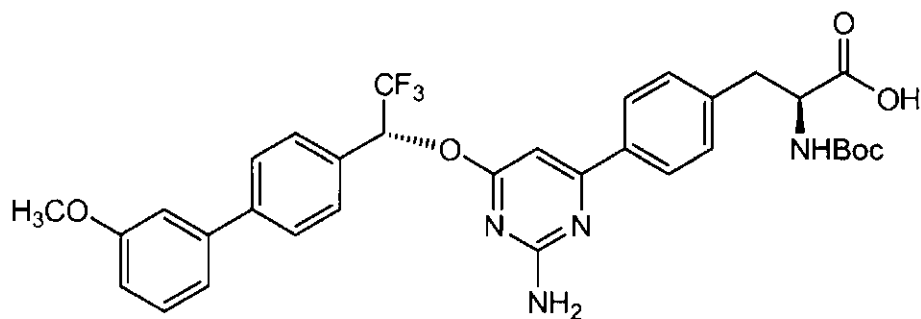
P_1 , es R_{13} , arilo- alquilo, hetero arilo- alquilo, o $-C(O)R_{13}$;

P_2 , arilo- alquilo, hetero arilo- alquilo, o $-C(O)R_{13}$;

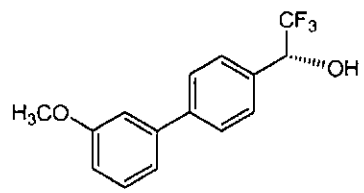
R_1 es hidrógeno o alquilo, alquilo- arilo, alquilo- heterociclo, arilo, o heterociclo opcionalmente substituido; y

Cada R_{13} es independientemente alquilo, arilo- alquilo, arilo, hetero ciclo, alkoxy, ariloxi, o arilo- alkoxy.

71.El compuesto de la reivindicación 68, el cual es de la formula:



72. Un compuesto de la formula:



O una de sus sales.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/081054

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D239/42 C07D239/47 C07C43/23

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/089335 A2 (LEXICON GENETICS INCORPORATED, USA) 9 August 2007 (2007-08-09) page 37; claims; examples	1-72
X	WO 2008/073933 A (LEXICON PHARMACEUTICALS INC [US]; DEVASAGAYARAJ AROKIASAMY [US]; JIN H) 19 June 2008 (2008-06-19) page 15; claims; examples	1-72
A	SHI, ZHI-CAI ET AL: "Modulation of Peripheral Serotonin Levels by Novel Tryptophan Hydroxylase Inhibitors for the Potential Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 51(13), 3684-3687 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2008, XP002494320 the whole document	1,68-72

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 June 2009

Date of mailing of the international search report

06/07/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

van Laren, Martijn

88

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

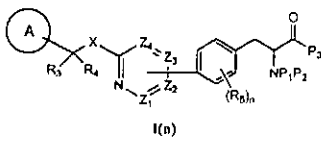
PCT/US2008/081054

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007089335 A2	09-08-2007	AU 2006337137 A1	09-08-2007
		CA 2635531 A1	09-08-2007
		CN 101351451 A	21-01-2009
		EC SP088590 A	27-11-2008
		EP 1984344 A2	29-10-2008
		KR 20080081159 A	08-09-2008
WO 2008073933 A	19-06-2008	AR 064279 A1	25-03-2009
		US 2008153852 A1	26-06-2008

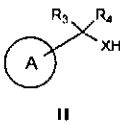
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) <i>Prioridad</i> (32) <i>Fecha</i> (33) <i>País</i> (51) Int Cl: C07D 239/042 (71) Solicitante(s) LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (72) Inventor(es) HUGH ALFRED BURGOON Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 24/05/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 24/10/2008 No. de solicitud PCT/US2008/081054 (87) Publicación internacional Fecha: 29/04/2010 N° publicación: WO 2010/047712 A1	
(54) Título: PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE FENILALANINA SUSTITUIDA	

Reivindicación(es):

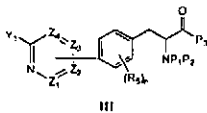
1. Un método para la preparación del compuesto de la formula I(a):



El cual comprende contactar un compuesto con la formula II:



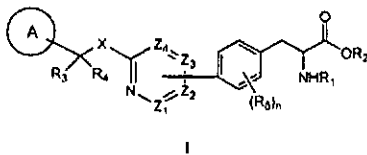
Con el compuesto de la formula III:

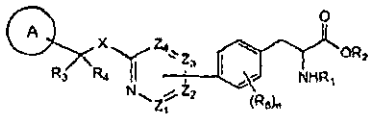


Bajo las condiciones adecuadas para la formación del compuesto de la formula I(a), en donde:
A es un ciclo alquilo, arilo o hetero ciclo opcionalmente sustituido;
X es O, S, o NR₆;
Y₁ es halógeno o pseudo halógeno;
Uno de Z₁, Z₂, Z₃, y Z₄ es un átomo de carbón adjunto a una fracción fenilo opcionalmente sustituida adyacente, y los otros son cada uno independientemente CR₇ o N;
P₁ es R₁ o un grupo protector;
P₂ es un grupo protector;
P₃ es OR₂, SR₂, NR₉R₁₀, NHNHR₉, o un grupo protector;
R₁ es hidrógeno o un alquilo, alquilo- arilo, alquilo- hetero ciclo, arilo, o heterociclo opcionalmente sustituido;
R₂ es hidrógeno o un alquilo, alquilo- arilo, alquilo- hetero ciclo, arilo, o heterociclo opcionalmente sustituido;
R₃ es hidrógeno, ciano, o un arilo o alquilo opcionalmente sustituido;
R₄ es hidrógeno, ciano, o arilo o alquilo opcionalmente sustituido;
Cada R₅ es independientemente hidrógeno, ciano, nitro,

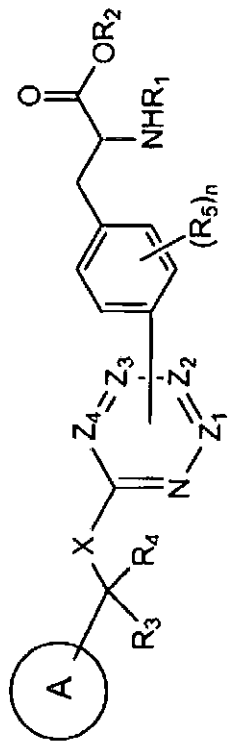
halógeno, OR₈, NR₉R₁₀, o alquilo, alquilo- arilo o alquilo- heterociclo opcionalmente sustituido;
R₆ es hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido;
Cada R₇ es independientemente hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, OR₈, NR₉R₁₀, o alquilo, alquilo- arilo o alquilo- heterociclo opcionalmente sustituido;
Cada R₈ es independientemente hidrógeno o alquilo, alquilo- arilo o alquilo- heterociclo opcionalmente sustituido;
Cada R₉ es independientemente hidrógeno, un grupo protector, o alquilo, alquilo- arilo o alquilo- heterociclo opcionalmente sustituido;
Cada R₁₀ es independientemente hidrógeno, un grupo protector, o alquilo, alquilo- arilo o alquilo- heterociclo opcionalmente sustituido; y
N es 1-4.

- El método de la reivindicación 1, en donde P₃ es OR₂.
- El método de la reivindicación 2, en donde R₂ es hidrógeno.
- El método de la reivindicación 1, en donde Z₁ es CR₇.
- El método de la reivindicación 4, en donde R₇ es NR₉R₁₀.
- El método de la reivindicación 5, en donde R₉ es hidrógeno.
- El método de la reivindicación 6, en donde R₁₀ es hidrógeno.
- El método de la reivindicación 1, en donde Z₂ es N.

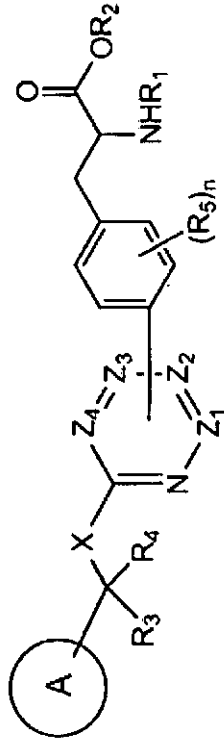




I



I



I

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0040740

Bogotá D.C., Mayo 02 de 2011 - 18:17:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431628971	02/05/2011	52.541.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	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. 11-063639- -00000-0000

Fecha: 2011-05-24 10:46:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

0020:17128-841-015-J

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

Mayo 2 de 2011 - 18:17:54

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

92

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0038574

Bogotá D.C., Abril 25 de 2011 - 16:48:19

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431626576	25/04/2011	42.533.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1624 TASA ANUAL C. RECARGO AÑOS 17 a 30 PARA MANTENIMIENTO DE	1.244.000.00	1.244.000.00
				\$1.244.000.00

SON: **UN MILL & OACUTE;N DOSCIENTOS CUARENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063639-00000-0000

Fecha: 2011-05-24 10:46:04 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

COLO 17128-841-015-J

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 25 de 2011 - 10:48 20

93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0040728

Bogotá D.C., Mayo 02 de 2011 - 18:17:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431628971	02/05/2011	52.541.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	412.000.00	412.000.00
			\$412.000.00

=====

SON: **CUATROCIENTOSDOCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063639-00000-0000

Fecha: 2011-05-24 10:46:04
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 95

0010:17128-841-015-J

94

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0040811

Bogotá D.C., Mayo 02 de 2011 - 18:17:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431628971	02/05/2011	52.541.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1.50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063639-00000-0000

Fecha: 2011-05-24 10:46:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

COLOI/7/28-841 015-J

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

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 2 de 2011 - 18:17:56

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0044218

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Mayo 09 de 2011 - 16:45:39

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629015	09/05/2011	30.240.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063639-00000-0000

Fecha: 2011-05-24 10:46:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

COLO: 17128-841-015-1

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) 5870264 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 9 de 2011 - 16:45:43



No. 11-063639- -00000-0000

S

PATENTE DE INVENCION ☐

MI

Fecha: 2011-05-24 10:46:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

0

- ☐ 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,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	11 63639
	Solicitud internacional	PCT/US2008/081
	Fecha inicio fase nacional	24/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	010945

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 los 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.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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

Continúa en la página siguiente...

Radicación No.: 11 63639



CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

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

11 5 JUL 2011

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	11 63639
	Solicitud internacional	PCT/US2008/081
	Fecha inicio fase nacional	24/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	010946

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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 N° 10 de 2001.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 JUL 2011
adpall