

Organización y
Digitalización CS. ... da

07

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

08-127720

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO METODOS PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO
GLUTAMICO Y SUS INTERMEDIOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL COTR 233/05

71. SOLICITANTE Wyeth

DOMICILIO ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDONIZ
C. C. 79.143.366 de Bogotá

22. BOGOTÁ, D. C.,

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-127720- -00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:17:05 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 178

e radicación

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

①

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

② SOLICITANTE (71)	Nombre: WYETH Dirección: Five Giralda Farms, Madison, Nueva Jersey 07940, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América Teléfono: Fax: E-Mail:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6 Teléfono: 6341500 Fax: 3762211 E-Mail: office.bogota@bakernet.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ X NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 79.143.366 Usaquén TP 28281
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre: DOYLE, Timothy; ZELDIS, Joseph; MICHALAK, Ronald, S; BLUM, David(Fallecido), M; JENNINGS, Mel; Dirección: 91 Dorado Drive, Morristown, Nueva Jersey 07960 Estados Unidos de América; ; 195 Long Clove Road, New City, Nueva York 10956 Estados Unidos de América; 28 Corners Road, Congers, Nueva York 10920 Estados Unidos de América; 3 Saddle Horn Drive, Upper Saddle River, Nueva Jersey 07458, Estados Unidos de América; 3 O' Neill Court, Highland Falls, Nueva York 10928 Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses	

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2007/012814	Fecha	31.05.2007
Publicación Internacional No.	WO/2007/143014	Fecha	13.12.2007

⑥ Título (54) METODOS PARA PREPARAR DERIVADOS DE ÁCIDO GLUTÁMICO Y SUS INTERMEDIOS

⑦ Clasificación Internacional (51) C07C 233/05; A61K 31/16 ; C07C 233/10; C07C 233/43 ; C07C 311/16 .

⑧ Prioridad SI ☒ X NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 02-06-2006	(31) Número de Solicitud 60/810,292
--	--------------------------------------	-------------------------------------	---

⑨ Comprobante de pago No. 08-82,849 Fecha 20-OCT-2008

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

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, Documento de notificación de prioridad.

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDONEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20/281

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

3

2008/019

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-127720-00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:17:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 178

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 82,849
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102249184	20/10/2008	55,994,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 446/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 4 de agosto de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por WYETH para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

(Fdo.) Michelle L. McGowan

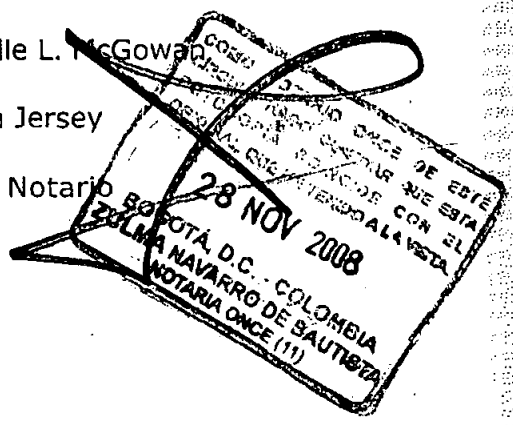
[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario



CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 28 de julio de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A334737
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998

Maria Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



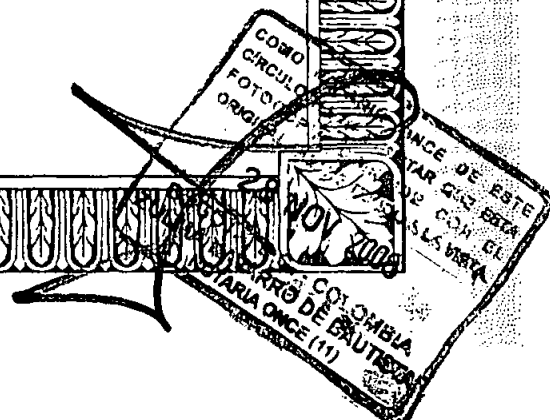
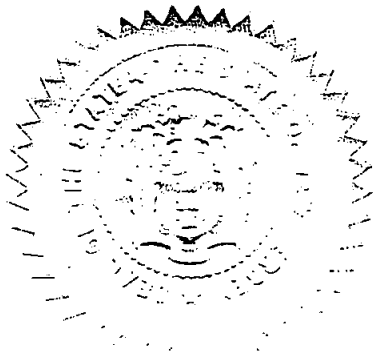
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JULY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A334737
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America**

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Baker & McKenzie Colombia S.A., with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient Power of Attorney to obtain the protection of my (our) industrial property for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before administrative, and judicial authorities or persons, in all matters concerning the following: a) obtainment of patents, including filing of assignments, change of name or address, and at my (our) specific direction, voluntary cancellation, defending and filing of oppositions, cancellations, annulment and criminal actions, and in general the civil, criminal, and administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 25th day of July, 2008

**Gale F. Matthews
Assistant Secretary**

Signature of the person issuing the Power

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América**

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

todos miembros de la firma de abogados Baker & McKenzie Colombia S.A., con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder amplio y suficiente para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial a, cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante autoridades o personas del orden administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, incluyendo presentación de trasposos, cambio de nombre o dirección y bajo mi (nuestra) expresa(s) instrucción(es), cancelación voluntaria, defensa y presentación de oposiciones, cancelaciones, nulidades, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

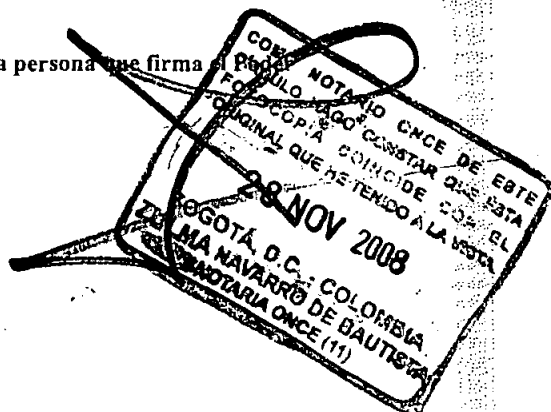
Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 25 días del mes de julio de 2008

**Gale F. Matthews
Subsecretario**

Firma de la persona que firma el Poder



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 25th day of July
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Gale F. Matthews**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on May 24, 2008.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 25 días del mes de julio
de 2008, el suscrito Notario

DA FE

- 1 Que **Gale F. Matthews**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

- 3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

- 4 Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

- 5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

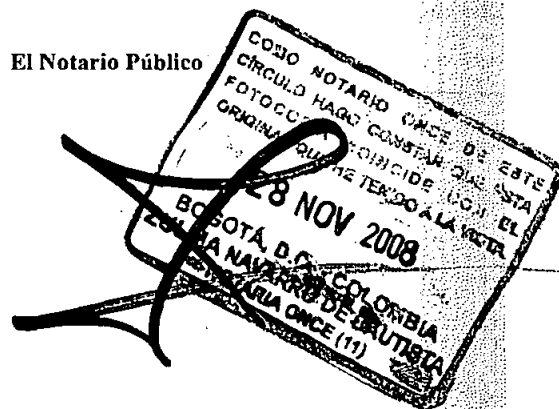
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 24 de mayo de 2008.

Michelle L. McGowan
Notary Public

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

El Notario Público



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 649/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 24 de noviembre de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Cesión a WYETH del invento titulado "MÉTODOS PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ÁCIDO GLUTÁMICO E INTERMEDIOS DE LOS MISMOS". Certificación notarial suscrita por Barbara A. Kiely, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM102428

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, Winifred A. Ventura, Administradora Senior de Registros Extranjeros de Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/810,292, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "MÉTODOS PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ÁCIDO GLUTÁMICO E INTERMEDIOS DE LOS MISMOS"), fechada el 21 de agosto de 2006 de Joseph Zeldis; fechada el 24 de agosto de 2006 de David M. Blum; fechada el 11 de septiembre de 2006 de Ronald S. Michalak; fechada el 25 de septiembre de 2006 de Mel Jennings y fechada el 7 de octubre de 2006 de Timothy Doyle a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 29 días del mes de octubre de 2008, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

WYETH

(Fdo.) Winifred A. Ventura

Winifred A. Ventura
Administradora Senior de Registros Extranjeros

TERESA LARA B.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

000010

PARA USO EN COLOMBIA

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
 Condado de Morris)

A los 29 días del mes de octubre de 2008, ante mi personalmente compareció Winifred A. Ventura, Administradora Senior de Registros Extranjeros de Wyeth, a quien conozco y de quien me consta que es la persona descrita en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mi haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Barbara A. Kiely
Notario Público

(Sello notarial
en relieve)

[Sello] Barbara A. Kiely ID. 33893
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira el 20 de junio de 2009

MARIA TERESA LARA R.
 TRADUCTORA DE TEX-
 REGULACION DE MINISTROS
 DE MINISTROS

Expediente No.: 36119.323US1/AM102428L1
Patente

Cesión de Inventario

En virtud del pago por la CESIONARIA al CEDENTE de contraprestación válida y valiosa, el recibo de la cual se reconoce por la presente, el CEDENTE:

- (1) Nombre Completo del Inventor: Timothy Doyle
Residencia: 9L Dorado Drive, Morristown, NJ 07960
Ciudadanía: Estados Unidos

- (2) Nombre Completo del Inventor: Joseph Zeldis
Residencia: 195 Long Clove Road, New City, NY 10956
Ciudadanía: Estados Unidos

- (3) Nombre Completo del Inventor: Ronald S. Michalak
Residencia: 28 Corners Road, Congers, NY 10920
Ciudadanía: Estados Unidos
-

- (4) Nombre Completo del Inventor: David M. Blum
Residencia: 3 Saddle Horn Drive, Upper Saddle River, NJ 07458
Ciudadanía: Estados Unidos
-

- (5) Nombre Completo del Inventor: Mel Jennings
Residencia: 3 O'Neill Court, Highland Falls, NY 10928
Ciudadanía: Estados Unidos
-

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

MÉTODOS PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ÁCIDO GLUTÁMICO E
INTERMEDIOS DE LOS MISMOS

e inventado por el CEDENTE y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/810,292 presentada el: 2 de junio de 2006

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

debiendo insertarse anteriormente la fecha de presentación y el número de solicitud de dicha solicitud de los E.U., una vez se conozcan, incluyendo el

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA CERTIFICADA
RESOLUCION No. 07818
DE MINISTERIO

derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 24-01-013
DE MINISTERIO

cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes a su CESIONARIA.

(Fdo.) Timothy Doyle
Timothy Doyle

Octubre 7, 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION DE TRIBUNAL
DE SUSCRIPCION

Estado de Nueva Jersey }
ss:
Condado de Morris }

A los 7 días del mes de octubre de 2006, compareció personalmente ante mí Timothy Doyle, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Purnima P. Teli
Notario Público

[Sello] PURNIMA P. TELI
Notario Público – Nueva Jersey
Condado de Morris – ID # 2056708
Mi comisión expira 4/1/09

(Fdo.) Joseph Zeldis
Joseph Zeldis

Agosto 21, 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

- 000015

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 21 días del mes de agosto de 2006, compareció personalmente ante mí Joseph Zeldis, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA EN
RESOLUCION 2005-01-01
DE MINISTROS

(Fdo.) Ronald S. Michalak
Ronald S. Michalak

Septiembre 11, 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 11 días del mes de septiembre de 2006, compareció personalmente ante mí Ronald S. Michalak, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

- 000015

(Fdo.) David M. Blum
David M. Blum

Agosto 24, 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
SS:
Condado de Rockland }

A los 24 días del mes de agosto de 2006, compareció personalmente ante mí David M. Blum, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

VIA TERESA LARA 2.
 TRADUCTORA DE
 RESOLUCIONES DE MUNICIPIOS
 DE MINUTERIA

(Fdo.) Mel Jennings
Mel Jennings

Septiembre 25, 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
 Condado de Rockland }

A los 25 días del mes de septiembre de 2006, compareció personalmente ante mí Mel Jennings, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Habilitada en el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Barbara A. Kiely
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Barbara A. Kiely, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey
6. el día 5 de noviembre de 2008
7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. No. A345153
9. Sello/Timbre:
10. Firma

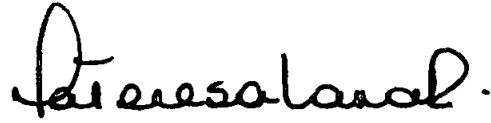
(El Gran Sello
del Estado de
Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

Certificado Número: 112958440
Verificar este certificado en línea en
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE 2 DE OCTUBRE DE 1998
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 5TH DAY OF NOVEMBER 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A345153
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Certificate Number: 112958440

Verify this certificate online at

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

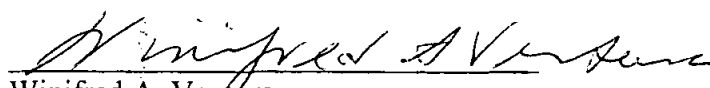
AM102428

AFFIDAVIT

I, Winifred A. Ventura, Senior Foreign Filing Administrator of Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/810,292, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "METHODS FOR PREPARING GLUTAMIC ACID DERIVATIVES AND INTERMEDIATES THEREOF") dated 21 August 2006 from Joseph Zeldis; dated 24 August 2006 from David M. Blum; dated 11 September 2006 from Ronald S. Michalak; dated 25 September 2006 from Mel Jennings and dated 7 October 2006 from Timothy Doyle to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 29th day of October 2008, at Madison, New Jersey, United States of America.

WYETH

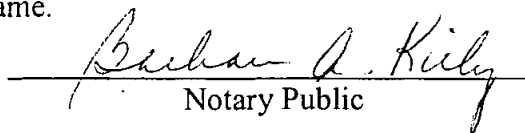

Winifred A. Ventura
Senior Foreign Filing Administrator

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 29th day of October 2008, before me personally appeared Winifred A. Ventura, Senior Foreign Filing Administrator of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

Barbara A. Kiely ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

OCT 24 2006

- 000020

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

-
- (1) Full Name of Inventor: Timothy Doyle
Residence: 9L Dorado Drive, Morristown, NJ 07960
Citizenship: United States
-
- (2) Full Name of Inventor: Joseph Zeldis
Residence: 195 Long Clove Road, New City, NY 10956
Citizenship: United States
-
- (3) Full Name of Inventor: Ronald S. Michalak
Residence: 28 Corners Road, Congers, NY 10920
Citizenship: United States
-
- (4) Full Name of Inventor: David M. Blum
Residence: 3 Saddle Horn Drive, Upper Saddle River, NJ 07458
Citizenship: United States
-
- (5) Full Name of Inventor: Mel Jennings
Residence: 3 O'Neill Court, Highland Falls, NY 10928
Citizenship: United States
-

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

METHODS FOR PREPARING GLUTAMIC ACID DERIVATIVES
AND INTERMEDIATES THEREOF

and invented by ASSIGNOR and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/810,292, filed on June 2, 2006

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

the date of filing and application number of said U.S. application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

071022

Date October 7, 2006

State of N. J. }
County of Morris } ss:

PURNIMA P. TELI
Notary Public - New Jersey
Morris County - ID #2056708
Commission Exp. 4/1/09

Pragima P. Tel.
Notary Public

Date _____

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____, 20____, Joseph Zeldis personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

Timothy Doyle

Date:

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____, 20____, Timothy Doyle personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

~~~~~  
  
\_\_\_\_\_  
Joseph Zeldis

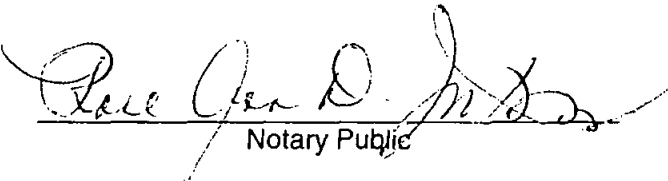
\_\_\_\_\_  
21-AUG-2006  
\_\_\_\_\_  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }  
County of Rockland } ss:

On the 21<sup>st</sup> day of August, 20\_\_\_\_, Joseph Zeldis personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW  
NO. 01JA6085816  
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007

  
\_\_\_\_\_  
Notary Public

Ronald S. Michalak  
 Ronald S. Michalak

11-Sep-2006  
 Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York )  
 County of Rockland ) ss:

On the 11 day of Sept. 2006, Ronald S. Michalak personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE  
 NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK  
 NO. 01-WH6052604  
 QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
 MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006

Janice A. White  
 Notary Public

David M. Blum  
 David M. Blum

August 24, 2006  
 Date

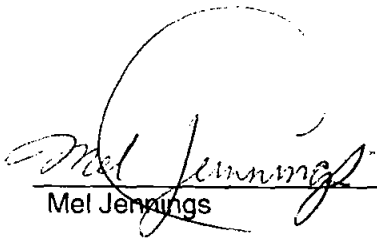
ACKNOWLEDGMENT

State of New York )  
 County of Rockland ) ss:

On the 24<sup>th</sup> day of August 2006, David M. Blum personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW  
 NO. 01JA6085816  
 QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
 MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007

Rose Ann D. Jastrow  
 Notary Public

  
Mel Jennings

25 Sept. 2006  
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of

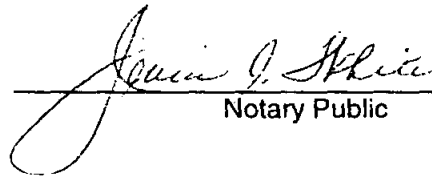
New York

County of

Rockland

ss:

On the 25 day of September 2006, Mel Jennings personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

  
Notary Public

JANICE A. WHITE  
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK  
NO. 01-WH6052604  
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY  
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
13 December 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2007/143014 A2**

## (51) International Patent Classification:

C07C 233/05 (2006.01) C07C 311/16 (2006.01)  
C07C 233/10 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01)  
C07C 233/43 (2006.01)

(74) Agents: SUPERKO, Colleen et al.; Wilmer Cutler Pickering Hale And Dorr LLP, 60 State Street, Boston, MA 02109 (US).

## (21) International Application Number:

PCT/US2007/012814

(22) International Filing Date: 31 May 2007 (31.05.2007)

## (25) Filing Language:

English

## (26) Publication Language:

English

## (30) Priority Data:

60/810,292

2 June 2006 (02.06.2006) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, 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, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

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

(72) Inventor: BLUM, David, M. (deceased).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DOYLE, Timothy [US/US]; 91 Dorado Drive, Morristown, NJ 07960 (US). ZELDIS, Joseph [US/US]; 195 Long Clove Road, New City, NY 10956 (US). MICHALAK, Ronald, S. [US/US]; 28 Corners Road, Congers, NY 10920 (US). JENNINGS, Mel [US/US]; 3 O' Neill Court, Highland Falls, NY 10928 (US).

## Published:

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

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

(54) Title: METHODS FOR PREPARING GLUTAMIC ACID DERIVATIVES AND INTERMEDIATES THEREOF

(57) Abstract: The present invention relates to novel methods for the preparation of glutamic acid derivatives and intermediates thereof, and such compounds prepared by the novel methods.

WO 2007/143014 A2

## METHODS FOR PREPARING GLUTAMIC ACID DERIVATIVES AND INTERMEDIATES THEREOF

[0001] Throughout this application, various publications are referenced. The disclosures of these publications in their entireties are hereby incorporated by reference into this application in order to more fully describe the state of the art as known to those skilled therein as of the date of the invention described and claimed herein.

### Cross Reference to Related Applications

[0002] This application claims the benefit of priority under 35 U.S.C. §119(e) to United States Patent Application Serial No. 60/810,292 filed on June 2, 2006 and is hereby incorporated by reference in its entirety.

### Field of the Invention

[0003] The present invention relates to novel methods for the preparation of glutamic acid derivatives and intermediates thereof. Glutamic acid derivatives are useful as metalloproteinase inhibitors.

### Background of the Invention

[0004] Metalloproteinases, including matrix metalloproteinases and aggrecanases, are known to have a role in the breakdown of connective tissue. Matrix metalloproteinases ("MMPs") constitute a superfamily of proteolytic enzymes that are genetically related and capable of degrading almost all the constituents of extracellular matrix and basement membrane that restrict cell movement. Aggrecanases are members of the ADAMTS (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) family of proteins. Aggrecanase-1 and aggrecanase-2 have been designated ADAMTS-4 and ADAMTS-5, respectively (Tang B.L., *Int J Biochem Cell Biol* 2001, 33, 33-44).

[0005] The ADAMTS family is involved in cleaving aggrecan, a cartilage component also known as the large aggregating chondroitin sulphate proteoglycan (Abbaszade I. et al., *J Biol Chem* 1999, 274, 23443-23450), procollagen processing (Colige A. et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94, 2374-2379), angiogenesis (Vazquez F. et al., *J Biol Chem* 1999, 274, 23349-23357), inflammation (Kuno K. et al., *J Biol*

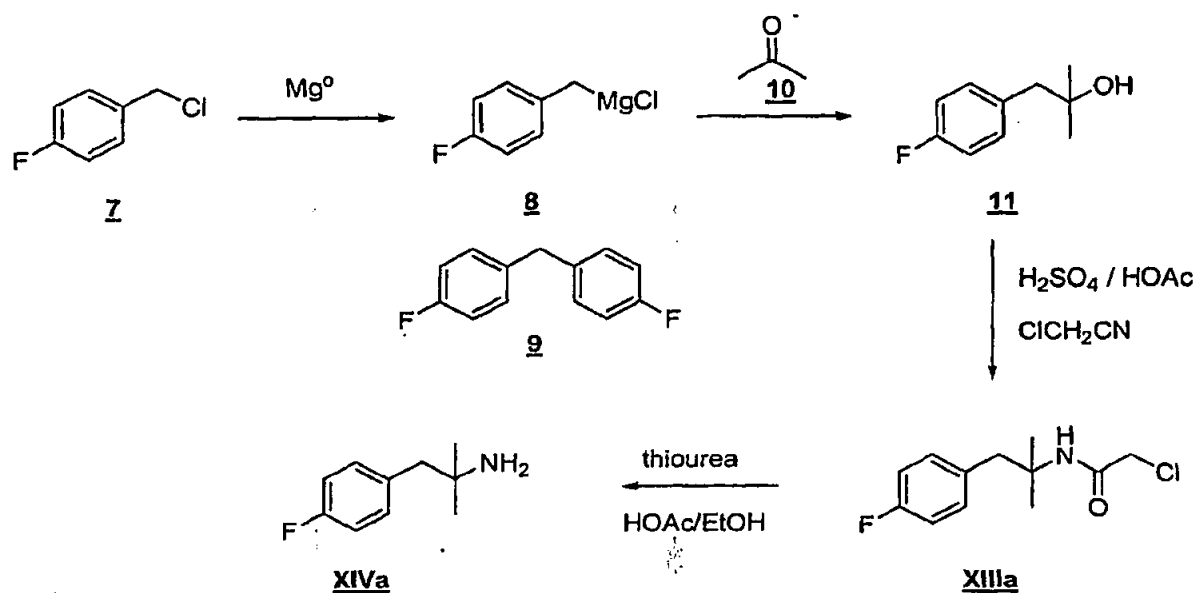
*Chem* 1997, 272, 556-562) and tumor invasion (Masui T. et al., *J Biol Chem* 1997, 272, 556-562). MMPs have been shown to cleave aggrecan as well.

[0006] The loss of aggrecan has been implicated in the degradation of articular cartilage in arthritic diseases, for example osteoarthritis is a debilitating disease which affects at least 30 million Americans. Degradation of articular cartilage and the resulting chronic pain can severely reduce quality of life. An early and important characteristic of the osteoarthritic process is loss of aggrecan from the extracellular matrix, resulting in deficiencies in the biomechanical characteristics of the cartilage. Likewise, MMPs and aggrecanases are known to play a role in many disorders in which extracellular protein degradation or destruction occurs, such as cancer, asthma, chronic obstructive pulmonary disease ("COPD"), atherosclerosis, age-related macular degeneration, myocardial infarction, corneal ulceration and other ocular surface diseases, hepatitis, aortic aneurysms, tendonitis, central nervous system diseases, abnormal wound healing, angiogenesis, restenosis, cirrhosis, multiple sclerosis, glomerulonephritis, graft versus host disease, diabetes, inflammatory bowel disease, shock, intervertebral disc degeneration, stroke, osteopenia, and periodontal diseases.

[0007] The glutamic acid derivatives and the preparation thereof are disclosed in commonly assigned US patent applications Serial Nos. 60/697,590, filed on July 11, 2005, and 60/726,441, filed on October 13, 2005, and in WO2007/008994 and WO/2007/044100.

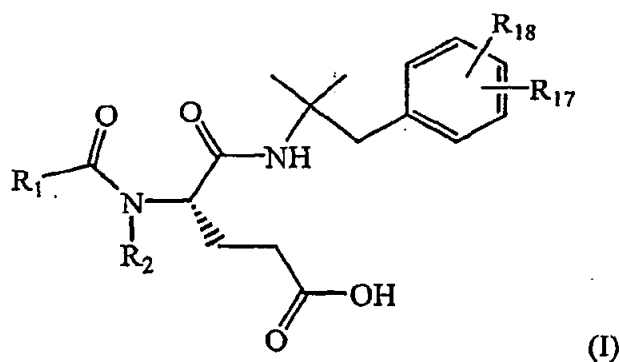
[0008] In an attempt to synthesize a key intermediate XIVa according to Scheme 1, it was found that the Grignard step was difficult to control. For example, formation of the Grignard reagent 8 was sometimes not reliable. Additionally, it was difficult to prevent or limit the formation of homocoupling product 9. Thus, there remains a need to find a more efficient method that may be suitable for commercial manufacturing of the glutamic acid derivatives and intermediates thereof.

Scheme 1



### Summary of the Invention

[0009] In one aspect, the invention provides novel methods as described in the appended claims for preparing a compound of formula (I) and intermediates thereof, or pharmaceutically acceptable salt thereof,



wherein:

$R_1$  is phenyl, heteroaryl, biphenyl, bicyclic aryl, tricyclic aryl, bicyclic heteroaryl, or tricyclic heteroaryl, each optionally substituted with one or more of  $R_5$

or  $R_6$ , and when  $R_1$  is substituted with more than one of  $R_5$  or  $R_6$ , the substituents can be identical or different;

$R_2$  is hydrogen,  $(C_1-C_6)$  alkyl,  $(C_2-C_6)$  alkenyl,  $(C_2-C_6)$  alkynyl,  $-(CH_2)_nR_{11}$ ,  $-OH$ , or  $-O-(C_1-C_6)$  alkyl;

$R_5$  is aryl, heteroaryl,  $-(CH_2)_n$ -aryl,  $-(CH_2)_n$ -heteroaryl,  $-O$ -aryl,  $-O$ -heteroaryl,  $-S$ -aryl,  $-S$ -heteroaryl,  $-NH$ -aryl,  $-NH$ -heteroaryl,  $-C(=O)-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-C(=O)$ -aryl,  $-C(=O)$ -heteroaryl,  $-SO_2-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-SO_2$ -aryl,  $-SO_2$ -heteroaryl,  $-SO_2NH$ -aryl,  $-SO_2NH$ -heteroaryl,  $-NHSO_2-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-NHSO_2$ -aryl,  $-NHSO_2$ -heteroaryl,  $-NHC(=O)$ -aryl,  $-NHC(=O)$ -heteroaryl,  $-C(=O)NH$ -aryl,  $-C(=O)NH$ -heteroaryl,  $(C_1-C_6)$  alkyl,  $-O-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-S-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-NH-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-NHC(=O)-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-C(=O)NH-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-O-(C_1-C_6)$  cycloalkyl,  $-S-(C_1-C_6)$  cycloalkyl,  $-NH-(C_1-C_6)$  cycloalkyl,  $-NHC(=O)-(C_1-C_6)$  cycloalkyl, or  $-C(=O)NH-(C_1-C_6)$  cycloalkyl; each alkyl, aryl, cycloalkyl, or heteroaryl optionally substituted with one or more of  $R_6$ , and when  $R_5$  is substituted with more than one  $R_6$ , the substituents can be identical or different;

$R_6$  is hydrogen, halogen,  $-CN$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_7R_8$ ,  $-C(=O)NR_7R_8$ ,  $-NR_8C(=O)R_7$ ,  $-NR_8CO_2R_7$ ,  $-CO_2R_7$ ,  $-C(=O)R_7$ ,  $-SO_2-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-SO_2$ -aryl,  $-SO_2$ -heteroaryl,  $-SO_2R_7$ ,  $-NR_7SO_2R_8$ ,  $-SO_2NR_7R_8$ ;  $(C_1-C_6)$  alkyl,  $-O-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-S-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-NH-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-NHC(=O)-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-C(=O)NH-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-O-(C_1-C_6)$  cycloalkyl,  $-S-(C_1-C_6)$  cycloalkyl,  $-NH-(C_1-C_6)$  cycloalkyl,  $-NHC(=O)-(C_1-C_6)$  cycloalkyl,  $-C(=O)NH-(C_1-C_6)$  cycloalkyl, heterocycloalkyl,  $-(C_1-C_6)$  alkyl- $OR_7$ ,  $(C_2-C_6)$  alkynyl,  $(C_2-C_6)$  alkenyl,  $-O-(C_1-C_6)$  alkyl-cycloalkyl,  $-O$ -alkenyl,  $-O-(C_1-C_6)$  alkyl substituted with aryl, aryl, heteroaryl,  $-(CH_2)_n$ -aryl,  $-(CH_2)_n$ -heteroaryl,  $-O$ -aryl,  $-O$ -heteroaryl,  $-S$ -aryl, or  $-S$ -heteroaryl; each alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, alkenyl, or alkynyl optionally substituted with one or more of  $R_{13}$ , and when  $R_6$  is substituted with more than one  $R_{13}$ , the substituents can be identical or different;

$R_7$  and  $R_8$  are each independently hydrogen,  $(C_1-C_6)$  alkyl, aryl, heteroaryl,  $(C_2-C_6)$  alkenyl,  $(C_2-C_6)$  alkynyl, cycloalkyl,  $-(CH_2)_n$ -aryl, or

$-(CH_2)_n$ -heteroaryl; or  $R_7$  and  $R_8$  together with the nitrogen atom to which they are attached may form a five- to seven-membered cyclic group containing up to 3 heteroatoms each independently selected from N, O, or S;

$R_{13}$  is halogen,  $-O-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-CO_2H$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$ , hydrogen,  $(C_1-C_6)$  alkyl, aryl, heteroaryl,  $(C_2-C_6)$  alkenyl,  $(C_2-C_6)$  alkynyl, cycloalkyl, cycloalkyl substituted with  $-OH$ , aryl substituted with  $-NH_2$ , aryl substituted with  $-O-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-(CH_2)_n$ -aryl, or  $-(CH_2)_n$ -heteroaryl;

$R_{17}$  and  $R_{18}$  are each independently hydrogen, halogen,  $-CN$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $(C_1-C_6)$  alkyl,  $(C_2-C_6)$  alkenyl,  $(C_2-C_6)$  alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl,  $-(CH_2)_nR_{11}$ , or  $-O-(C_1-C_6)$  alkyl;

$R_{11}$  is aryl, heteroaryl, or cycloalkyl; and

$n$  is 0, 1, 2, 3, or 4.

[0010] In another aspect, the invention provides glutamic acid derivatives and intermediates thereof, or pharmaceutically acceptable salt thereof prepared by such novel methods.

### **Further Description of the Invention**

#### **Definitions**

[0011] All recitations of a group, such as alkyl, are understood for the purposes of this specification to encompass both substituted and unsubstituted forms.

[0012] The term "alkyl", as used herein, whether used alone or as part of another group, refers to a substituted or unsubstituted saturated aliphatic hydrocarbon chain and includes, but is not limited to, straight and branched chains containing from 1 to 12 carbon atoms, or in some instances, from 1 to 6 carbon atoms, unless explicitly specified otherwise. For example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, i-butyl and t-butyl are encompassed by the term "alkyl."  $(C_1-C_6)$ -alkyl includes straight and branched chain aliphatic groups having from 1 to 6 carbons. Specifically included within the definition of "alkyl" are those aliphatic hydrocarbon chains that are optionally substituted. In one embodiment, an alkyl is optionally substituted with one or more of the following groups:  $-V$ -halogen,  $-V-(C_1-C_6)$ -alkyl,  $-V-(C_2-C_6)$ -alkenyl,  $-V-(C_2-C_6)$ -alkynyl,  $-V-N(R')_2$ ,

methylenedioxo, ethylenedioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, or -V-CN, wherein each R' is independently hydrogen, unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, or unsubstituted aryl; and wherein each V is independently a bond or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl. Each such group serving as optional substituent may contain up to 12 carbon atoms, preferably up to 6 carbon atoms.

**[0013]** The number of carbon atoms as used in the definitions herein refers to carbon backbone and carbon branching, but does not include carbon atoms of the substituents, such as alkoxy substitutions and the like.

**[0014]** The term "alkenyl", as used herein, whether used alone or as part of another group, refers to a substituted or unsubstituted ethylenically unsaturated hydrocarbon chain and includes, but is not limited to, straight and branched chains having 2 to 8 carbon atoms and containing at least one double bond. In one embodiment, the alkenyl moiety has 1 or 2 double bonds. Such alkenyl moieties may exist in the E or Z conformations and the compounds of this invention include both conformations. (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkenyl includes a 2 to 6 carbon straight or branched chain having at least one carbon-carbon double bond. Specifically included within the definition of "alkenyl" are those aliphatic hydrocarbon chains that are optionally substituted. In one embodiment, a heteroatom, such as O, S or N, attached to an alkenyl is not attached to a carbon atom that is bonded to a double bond. In one embodiment, an alkenyl is optionally substituted with one or more of the following groups: -V-halogen, -V-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkynyl, -V-N(R')<sub>2</sub>, methylenedioxo, ethylenedioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'COR', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, or -V-CN, wherein each R' is independently hydrogen, unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, or unsubstituted aryl; and wherein each V is independently a bond or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl. Each such group serving as optional substituent may contain up to 12 carbon atoms, preferably up to 6 carbon atoms.

**[0015]** The term "alkynyl", as used herein, whether used alone or as part of another group, refers to a hydrocarbon moiety containing at least one carbon-carbon triple bond. (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyl includes a 2 to 6 carbon straight or branched chain having at least one carbon-carbon triple bond. In one embodiment, an alkynyl is optionally substituted with one or more of the following groups: -V-halogen, -V-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkynyl, -V-N(R')<sub>2</sub>, methylenedioxo, ethylenedioxo,

-V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, or -V-CN, wherein each R' is independently hydrogen, unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, or unsubstituted aryl; and wherein each V is independently a bond or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl. Each such group serving as optional substituent may contain up to 12 carbon atoms, preferably up to 6 carbon atoms.

[0016] The term "cycloalkyl" refers to a monocyclic, bicyclic, tricyclic, fused, bridged, or spiro monovalent saturated hydrocarbon ring system, wherein the carbon atoms are located inside or outside of the ring system, e.g., of 3-15 carbon atoms. Any suitable ring position of the cycloalkyl moiety may be covalently linked to the defined chemical structure. Examples of cycloalkyl moieties include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl, cycloheptyl, norbornyl, adamantyl, spiro[4.5]decanyl, and homologs, isomers, and the like. C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl includes monocyclic, saturated rings of 3 to 6 carbons. In one embodiment, a cycloalkyl is optionally substituted with one or more of the following groups: -V-halogen, -V-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkynyl, -V-N(R')<sub>2</sub>, methylenedioxy, ethylenedioxy, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, or -V-CN, wherein each R' is independently hydrogen, unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, or unsubstituted aryl; and wherein each V is independently a bond or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl. Each such group serving as optional substituent may contain up to 12 carbon atoms, preferably up to 6 carbon atoms.

[0017] "Heteroaryl" refers to a 5 to 6 membered aromatic heterocyclic ring which contains from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen, and sulfur atoms in the ring and may be fused with a carbocyclic or heterocyclic ring at any possible position (e.g. fused to one or more carbocyclic or heterocyclic rings, each having 5-8 ring atoms, the fused heterocyclic ring containing from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen, and sulfur atoms in the ring). Exemplary heteroaryl groups include, but are not limited to, furanyl, furazanyl, homopiperaziny, imidazoliny, isothiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazoliny, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolinyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl,

thiophenyl, triazinyl, and triazolyl. In one embodiment, a heteroaryl is optionally substituted with one or more of the following groups: -V-halogen, -V-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkynyl, -V-N(R')<sub>2</sub>, methylenedioxy, ethylenedioxy, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, or -V-CN, wherein each R' is independently hydrogen, unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, or unsubstituted aryl; and wherein each V is independently a bond or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl. Each such group serving as optional substituent may contain up to 12 carbon atoms, preferably up to 6 carbon atoms.

**[0018]** "Heterocycloalkyl" refers to a saturated ring or ring system containing carbon atoms and from 1 to 4 heteroatoms selected from N, O, and S, each of the ring or ring system being 5 to 7-membered. Exemplary heterocycloalkyl groups include, but are not limited to, azepanyl, azetidiny, aziridiny, imidazolidiny, morpholiny, oxazolidiny, piperaziny, piperidiny, pyrazolidiny, pyrrolidiny, quinuclidiny, tetrahydrofuranyl, and thiomorpholiny. In one embodiment, a heterocycloalkyl is optionally substituted with one or more of the following: -V-halogen, -V-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkynyl, -V-N(R')<sub>2</sub>, methylenedioxy, ethylenedioxy, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, or -V-CN, wherein each R' is independently hydrogen, unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, or unsubstituted aryl; and wherein each V is independently a bond or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl. Each such group serving as optional substituent may contain up to 12 carbon atoms, preferably up to 6 carbon atoms.

**[0019]** The term "aryl" as used herein as a group or part of a group refers to an aromatic carbocyclic ring system, e.g., of from 6 to 14 carbon atoms such as phenyl, which may be optionally substituted. An aryl group may be fused with a carbocyclic or heterocyclic ring at any possible position (e.g. fused to one or more carbocyclic or heterocyclic rings, each having 5-8 ring atoms, the fused heterocyclic ring containing from 1 to 4 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen, and sulfur atoms in the ring). "Phenyl", as used herein, whether used alone or as part of another group, refers to a substituted or unsubstituted phenyl group. In one embodiment, an aryl group such as phenyl is optionally substituted with one or more of the following: -V-halogen, -V-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkynyl, -V-N(R')<sub>2</sub>, methylenedioxy, ethylenedioxy, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, or -V-CN,

wherein each R' is independently hydrogen, unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, or unsubstituted aryl; and wherein each V is independently a bond or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl. Each such group serving as optional substituent may contain up to 12 carbon atoms, preferably up to 6 carbon atoms.

**[0020]** The term "biphenyl" as used herein refers to two phenyl groups connected at one carbon site on each ring. In one embodiment, one or both phenyl groups is independently optionally substituted with one or more of the following groups:

-V-halogen, -V-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkynyl, -V-N(R')<sub>2</sub>, methylenedioxy, ethylenedioxy, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, or -V-CN, wherein each R' is independently hydrogen, unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, or unsubstituted aryl; and wherein each V is independently a bond or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl. Each such group serving as optional substituent may contain up to 12 carbon atoms, preferably up to 6 carbon atoms.

**[0021]** The term "biaryl" as used herein refers to two aryl groups connected at one carbon site on each ring. In one embodiment, one or both aryl groups is independently optionally substituted with one or more of the following groups:

-V-halogen, -V-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkynyl, -V-N(R')<sub>2</sub>, methylenedioxy, ethylenedioxy, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, or -V-CN, wherein each R' is independently hydrogen, unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, or unsubstituted aryl; and wherein each V is independently a bond or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl. Each such group serving as optional substituent may contain up to 12 carbon atoms, preferably up to 6 carbon atoms.

**[0022]** The term "bicyclic aryl" as used herein refers to two fused carbocyclic groups, wherein one or both of the carbocyclic groups is aromatic. For example, a bicyclic aryl can contain from 8 to 12 ring atoms. In one embodiment, one or both carbocyclic groups of the bicyclic aryl are independently optionally substituted with one or more of the following groups: -V-halogen, -V-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkynyl, -V-N(R')<sub>2</sub>, methylenedioxy, ethylenedioxy, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, or -V-CN, wherein each R' is independently hydrogen, unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, or unsubstituted aryl; and wherein each V is

independently a bond or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl. Each such group serving as optional substituent may contain up to 12 carbon atoms, preferably up to 6 carbon atoms.

**[0023]** The term "tricyclic aryl" as used herein refers to three fused carbocyclic groups, wherein two or three of the carbocyclic groups is aromatic. For example, a tricyclic aryl can contain from 13 to 18 ring atoms. In one embodiment, one or more of the carbocyclic groups of the tricyclic aryl are independently optionally substituted with one or more of the following groups: -V-halogen, -V-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkynyl, -V-N(R')<sub>2</sub>, methylenedioxo, ethylenedioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, or -V-CN, wherein each R' is independently hydrogen, unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, or unsubstituted aryl; and wherein each V is independently a bond or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl. Each such group serving as optional substituent may contain up to 12 carbon atoms, preferably up to 6 carbon atoms.

**[0024]** The term "bicyclic heteroaryl" as used herein refers to two fused cyclic groups, wherein one or both of the cyclic groups is aromatic and contains one to four heteroatoms selected from O, S, and N. For example, a bicyclic heteroaryl can contain from 8 to 12 ring atoms, and from 1 to 3 heteroatoms selected from O, N, and S in each ring. In one embodiment, one or both cyclic groups are independently optionally substituted with one or more of the following groups: -V-halogen, -V-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkynyl, -V-N(R')<sub>2</sub>, methylenedioxo, ethylenedioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, or -V-CN, wherein each R' is independently hydrogen, unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, or unsubstituted aryl; and wherein each V is independently a bond or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl. Each such group serving as optional substituent may contain up to 12 carbon atoms, preferably up to 6 carbon atoms.

**[0025]** The term "tricyclic heteroaryl" as used herein refers to three fused cyclic groups, wherein two or three of the cyclic groups is aromatic and at least one aromatic group contains 1 to 4 heteroatoms selected from O, S, and N. For example, a tricyclic aryl can contain from 13 to 18 ring atoms, and from 1 to 3 heteroatoms selected from O, N, and S in each ring. In one embodiment, the cyclic groups are independently substituted with one or more of the following groups: -V-halogen, -V-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkynyl, -V-N(R')<sub>2</sub>, methylenedioxo, ethylenedioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R',

-V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, or -V-CN, wherein each R' is independently hydrogen, unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, or unsubstituted aryl; and wherein each V is independently a bond or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl. Each such group serving as optional substituent may contain up to 12 carbon atoms, preferably up to 6 carbon atoms.

[0026] An optionally substituted moiety may be substituted with one or more substituents, examples of which are as illustrated herein. In one embodiment, an "optionally substituted" moiety is substituted with one or more of the following: -V-halogen, -V-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl, -V-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkynyl, -V-N(R')<sub>2</sub>, methylenedioxy, ethylenedioxy, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, or -V-CN, wherein each R' is independently hydrogen, unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, or unsubstituted aryl; and wherein each V is independently a bond or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl. Each such group serving as optional substituent may contain up to 12 carbon atoms, preferably up to 6 carbon atoms.

[0027] When such moieties are substituted, for example, they may typically be mono-, di-, tri- or persubstituted. Examples for a halogen substituent include 1-bromo vinyl, 1-fluoro vinyl, 1,2-difluoro vinyl, 2,2-difluorovinyl, 1,2,2-trifluorovinyl, 1,2-dibromo ethane, 1,2 difluoro ethane, 1-fluoro-2-bromo ethane, CF<sub>2</sub>F<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, and the like.

[0028] The term halogen includes bromine, chlorine, fluorine, and iodine.

[0029] For the sake of simplicity, connection points ("-") are not depicted. When an atom or compound is described to define a variable, it is understood that it is intended to replace the variable in a manner to satisfy the valency of the atom or compound. For example, if "X\*" was C(R\*)=C(R\*), both carbon atoms form a part of the ring in order to satisfy their respective valences. Likewise, when divalent substituents are presented, it is understood that they are not limited to the order listed, for example, as used in this specification "OCH<sub>2</sub>" encompasses CH<sub>2</sub>O and OCH<sub>2</sub>.

[0030] The term "amine protecting group" as used herein refers to a moiety that temporarily blocks an amine reactive site in a compound. Generally, this is done so that a chemical reaction can be carried out at another reactive site in a multifunctional compound or to otherwise stabilize the amine. In one embodiment, an amine protecting group is selectively removable by a chemical reaction. An exemplary amine protecting group is a 9-fluorenylmethoxycarbonyl protecting group. Another exemplary amine

protecting group is an organoxycarbonyl group, i.e. where the amine is protected as a carbamate. Carbamates include, without limitation, t-butyl carbamate, methyl carbamate, ethyl carbamate, 2,2,2-trichloroethyl carbamate, 2-(trimethylsilyl)ethyl carbamate, 1,1-dimethyl-2,2,2-trichloroethyl carbamate, benzyl carbamate, p-methoxybenzyl carbamate, p-nitrobenzyl carbamate, p-bromobenzyl carbamate, p-chlorobenzyl carbamate, and 2,4-dichlorobenzyl carbamate. *See*, Greene and Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons (1999).

**[0031]** The term "carboxylic acid protecting group" as used herein refers to a moiety that temporarily blocks a carboxylic acid reactive site in a compound. Generally, this is done so that a chemical reaction can be carried out at another reactive site in a multifunctional compound or to otherwise stabilize the carboxylic acid. In one embodiment, a carboxylic acid protecting group is selectively removable by a chemical reaction. An exemplary carboxylic acid protecting group is an alkyl ester protecting group, such as a *tert*-butyl ester. *See*, Greene and Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons (1999).

**[0032]** The term "metalloproteinase-related disorder" used herein refers to a condition for which it would be beneficial to modulate activity of the metalloproteinase. Exemplary metalloproteinase-related disorders include, without limitation, arthritic disorders, osteoarthritis, cancer, rheumatoid arthritis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, atherosclerosis, age-related macular degeneration, myocardial infarction, corneal ulceration and other ocular surface diseases, hepatitis, aortic aneurysms, tendonitis, central nervous system diseases, abnormal wound healing, angiogenesis, restenosis, cirrhosis, multiple sclerosis, glomerulonephritis, graft versus host disease, diabetes, inflammatory bowel disease, shock, intervertebral disc degeneration, stroke, osteopenia, and periodontal diseases.

**[0033]** The term "metalloproteinase modulator" refers to a compound that is capable of modulating the expression of a metalloproteinase. For example, a metalloproteinase modulator may enhance metalloproteinase expression. A metalloproteinase modulator may also be an inhibitor of a metalloproteinase.

**[0034]** The term "isolated and purified" as used herein refers to an isolate that is separate from other components of a reaction mixture or a natural source. In certain embodiments, the isolate contains at least about 50%, at least about 55%, at least about 60%, at least about 65%, at least about 70%, at least about 75%, at least about 80%, at

least about 85%, at least about 90%, at least about 95%, or at least about 98% of the compound or pharmaceutically acceptable salt of the compound by weight of the isolate.

[0035] As used herein, a compound of the invention includes a pharmaceutically acceptable salt thereof. The term "pharmaceutically acceptable salt" as used herein refers to a salt of an acid and a basic nitrogen atom of a compound of the present invention. Exemplary salts include, but are not limited to, sulfate, citrate, acetate, oxalate, chloride, hydrochloride, bromide, hydrobromide, iodide, nitrate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, isonicotinate, lactate, salicylate, acid citrate, tartrate, oleate, tannate, pantothenate, bitartrate, ascorbate, succinate, maleate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucaronate, saccharate, formate, benzoate, glutamate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate, camphorsulfonate, naphthalenesulfonate, propionate, succinate, fumarate, maleate, malonate, mandelate, malate, phthalate, and pamoate. The term "pharmaceutically acceptable salt" as used herein also refers to a salt of a compound of the present invention having an acidic functional group, such as a carboxylic acid functional group, and a base. Exemplary bases include, but are not limited to, hydroxide of alkali metals including sodium, potassium, and lithium; hydroxides of alkaline earth metals such as calcium and magnesium; hydroxides of other metals, such as aluminum and zinc; ammonia, organic amines such as unsubstituted or hydroxyl-substituted mono-, di-, or tri-alkylamines, dicyclohexylamine; tributyl amine; pyridine; N-methyl, N-ethylamine; diethylamine; triethylamine; mono-, bis-, or tris-(2-OH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamine), such as N,N-dimethyl-N-(2-hydroxyethyl)amine or tri-(2-hydroxyethyl)amine; N-methyl-D-glucamine; morpholine; thiomorpholine; piperidine; pyrrolidine; and amino acids such as arginine, lysine, and the like. The term "pharmaceutically acceptable salt" also includes a hydrate of a compound of the present invention.

[0036] The term "substantially free of its corresponding opposite enantiomer" as used herein means that the compound contains no more than about 10% by weight of its corresponding opposite enantiomer. In other embodiments, the compound that is substantially free of its corresponding opposite enantiomer contains no more than about 5%, no more than about 1%, no more than about 0.5%, or no more than about 0.1% by weight of its corresponding opposite enantiomer. An enantiomer that is substantially free of its corresponding opposite enantiomer includes a compound that has been isolated and purified or has been prepared substantially free of its corresponding opposite enantiomer.

[0037] The term "tautomer" as used herein refers to compounds produced by the phenomenon wherein a proton of one atom of a molecule shifts to another atom. See, Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, pages 69-74 (1992).

[0038] The following abbreviations as used herein mean:

Ac is acetate;

ACN is acetonitrile;

Boc is t-butyl carbamate;

Bu is butyl;

DMF is dimethylformamide;

DMSO is dimethylsulfoxide;

Et is ethyl;

HPLC is high pressure liquid chromatography;

IPA is isopropyl alcohol;

Me is methyl;

NMM is N-methylmorpholine;

NMR is nuclear magnetic resonance;

TBME is t-butyl methyl ether;

TFA is trifluoroacetic acid; and

THF is tetrahydrofuran.

Compounds and Pharmaceutically Acceptable Salts of Compounds of the Invention

[0039] The compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds of the present invention can contain an asymmetric carbon atom and some of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds of the invention can contain more than one asymmetric centers or no asymmetric centers, and can thus give rise to optical isomers, diastereomers and racemic mixtures. While depicted with or without respect to a particular asymmetric center in the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds of the present invention, the present invention includes such optical isomers and diastereomers, as well as racemic and resolved, enantiomerically pure R and S stereoisomers, and also other mixtures of the R and S stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof. Where a stereoisomer is provided, it can in some embodiments be provided substantially free of its corresponding opposite enantiomer.

[0040] In addition, the compounds and pharmaceutically acceptable salts of compounds of the present invention can exist as tautomers. Such tautomers can be transient or isolatable as a stable product. These tautomers are within the scope of the present invention.

[0041] Prodrugs of the compounds or pharmaceutically acceptable salts of compounds are also within the scope of the present invention.

Further Illustration of the Present Invention

[0042] For compounds of formulas (I) through (XIV) and all reagents used in the preparation thereof, and throughout the specification, the symbols are defined as follows unless otherwise noted:

R<sub>1</sub> is phenyl, heteroaryl, biphenyl, bicyclic aryl, tricyclic aryl, bicyclic heteroaryl, or tricyclic heteroaryl, each optionally substituted with one or more of R<sub>5</sub> or R<sub>6</sub>, and when R<sub>1</sub> is substituted with more than one of R<sub>5</sub> or R<sub>6</sub>, the substituents can be identical or different;

R<sub>2</sub> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>11</sub>, -OH, or -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

R<sub>5</sub> is aryl, heteroaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroaryl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -S-aryl, -S-heteroaryl, -NH-aryl, -NH-heteroaryl, -C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -C(=O)-aryl, -C(=O)-heteroaryl, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -SO<sub>2</sub>-aryl, -SO<sub>2</sub>-heteroaryl, -SO<sub>2</sub>NH-aryl, -SO<sub>2</sub>NH-heteroaryl, -NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -NHSO<sub>2</sub>-aryl, -NHSO<sub>2</sub>-heteroaryl, -NHC(=O)-aryl, -NHC(=O)-heteroaryl, -C(=O)NH-aryl, -C(=O)NH-heteroaryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -NHC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -C(=O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -NHC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, or -C(=O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl; each alkyl, aryl, cycloalkyl, or heteroaryl optionally substituted with one or more of R<sub>6</sub>, and when R<sub>5</sub> is substituted with more than one R<sub>6</sub>, the substituents can be identical or different;

R<sub>6</sub> is hydrogen, halogen, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OH, -SH, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -C(=O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)R<sub>7</sub>, -NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -C(=O)R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -SO<sub>2</sub>-aryl, -SO<sub>2</sub>-heteroaryl, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>,

-SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -NHC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -C(=O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -NHC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -C(=O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, heterocycloalkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl-OR<sub>7</sub>, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkenyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl-cycloalkyl, -O-alkenyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl substituted with aryl, aryl, heteroaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroaryl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -S-aryl, or -S-heteroaryl; each alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, alkenyl, or alkynyl optionally substituted with one or more of R<sub>13</sub>, and when R<sub>6</sub> is substituted with more than one R<sub>13</sub>, the substituents can be identical or different;

R<sub>7</sub> and R<sub>8</sub> are each independently hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyl, cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, or -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroaryl; or R<sub>7</sub> and R<sub>8</sub> together with the nitrogen atom to which they are attached may form a five- to seven-membered cyclic group containing up to 3 heteroatoms each independently selected from N, O, or S;

R<sub>11</sub> is aryl, heteroaryl, or cycloalkyl;

R<sub>13</sub> is halogen, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -CO<sub>2</sub>H, -OH, -CF<sub>3</sub>, hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyl, cycloalkyl, cycloalkyl substituted with -OH, aryl substituted with -NH<sub>2</sub>, aryl substituted with -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, or -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroaryl;

R<sub>16</sub> is (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

R<sub>17</sub> and R<sub>18</sub> are each independently hydrogen, halogen, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>11</sub>, or -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl;

PG<sub>1</sub> is an amine protecting group;

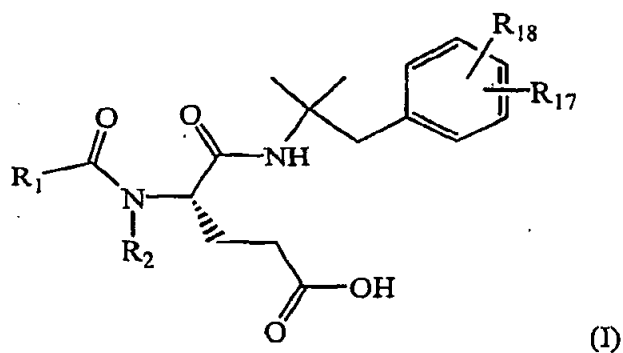
PG<sub>2</sub> is a carboxylic acid protecting group; and

n is 0, 1, 2, 3, or 4.

**[0043]** The compounds of formula (I) through (XIV) include enantiomerically pure compounds and/or sensitive protecting groups which may be labile to certain reaction conditions. Advantageously, the present invention provides methods for

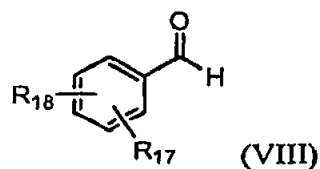
preparing such compounds substantially free of their corresponding opposite enantiomers and without disturbing the protecting groups when such groups are needed.

[0044] In one embodiment, the present invention is directed to a method of preparing a compound of formula (I),

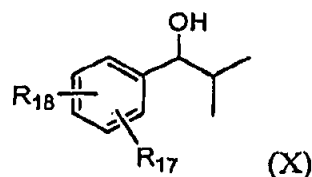


comprising:

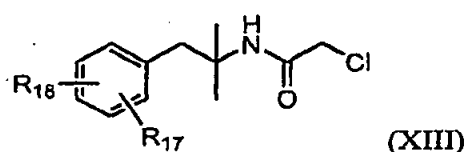
(a) treating a compound of formula (VIII),



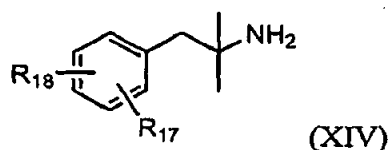
with an organometallic compound selected from the group consisting of isopropyl magnesium halide, isopropyl lithium, diisopropyl zinc and isopropyl zinc halide, preferably isopropyl magnesium chloride, to provide a compound of formula (X);



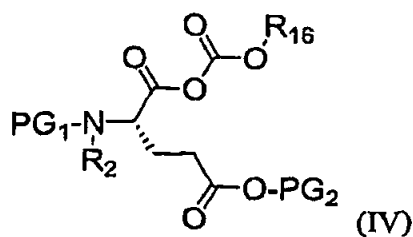
- (b) treating the compound of formula (X) with at least one acid and chloroacetonitrile under conditions to effect a Ritter reaction (both sequential administration with no particular order and co-administration of said acid and chloroacetonitrile are contemplated), to give a compound of formula (XIII),



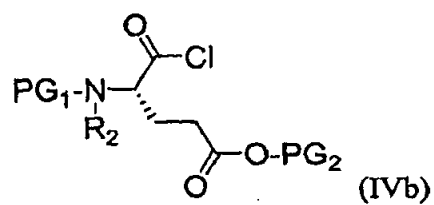
- (c) treating the compound of formula (XIII) with a base and/or thiourea, preferably thiourea, to give a compound of formula (XIV);



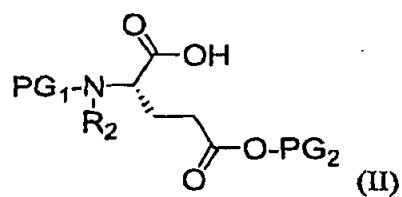
- (d) optionally treating the compound of formula (XIV) with a pharmaceutically acceptable acid to provide a corresponding pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (XIV);
- (e) converting the compound having formula (XIV) or its pharmaceutically acceptable salt into the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally step (e) further comprises the following steps:
- (f) treating the compound of formula (XIV) or its pharmaceutically acceptable salt with a compound selected from the group consisting of:
- (i) a compound of formula (IV),



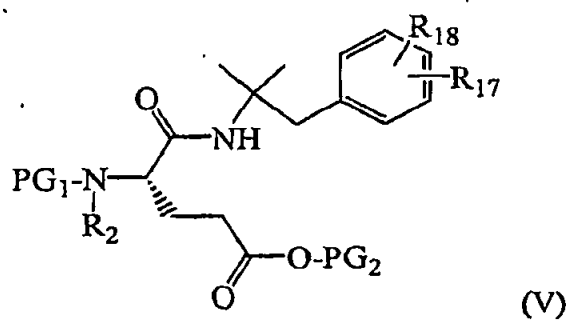
(ii) a compound of formula (IVb), and



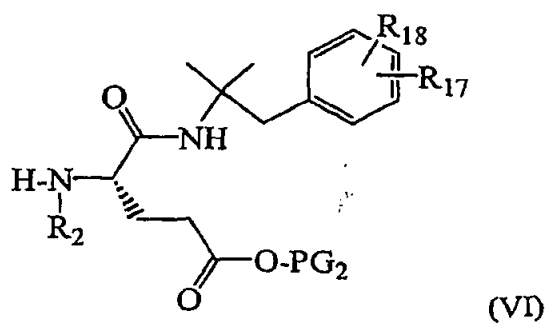
(iii) a compound of formula (II),



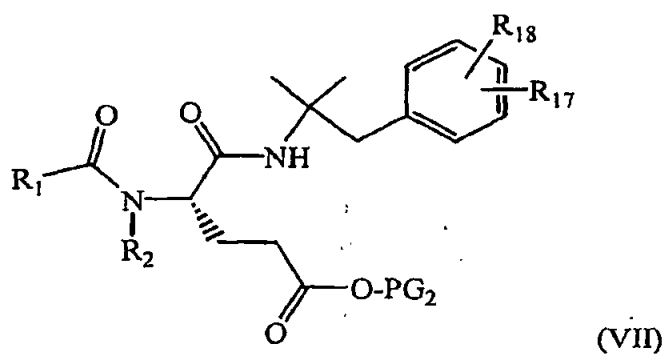
to give a compound of formula (V);



(g) removing the amine protecting group of the compound of formula (V) to give a compound of formula (VI);

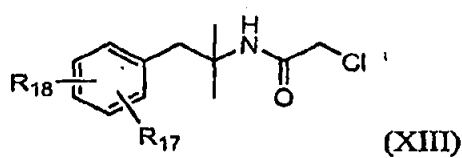


- (h) treating the compound of formula (VI) with an acid chloride having the formula  $R_1C(=O)Cl$  in the presence of a base to give a compound of formula (VII); and



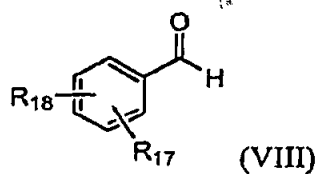
- (i) removing the carboxylic acid protecting group of the compound of formula (VII) to give a compound of formula (I).

[0045] In another embodiment, the present invention is directed to a method for preparing a compound of the formula (XIII),

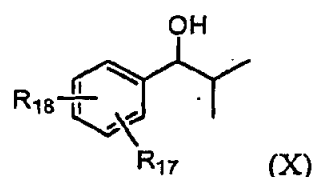


comprising:

- (a) treating a compound of formula (VIII),

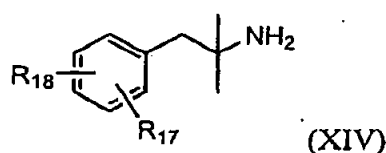


with an organometallic compound selected from the group consisting of isopropyl magnesium halide, isopropyl lithium, diisopropyl zinc and isopropyl zinc halide, preferably isopropyl magnesium chloride, to provide a compound of formula (X); and



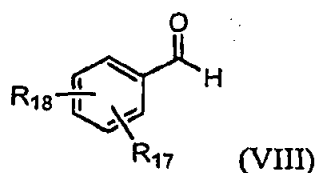
(b) treating the compound of formula (X) with at least one acid and chloroacetonitrile under conditions to effect a Ritter reaction (both sequential administration with no particular order and co-administration of said acid and chloroacetonitrile are contemplated).

[0046] In yet another embodiment, the present invention is directed to a method for preparing a compound of the formula (XIV) or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

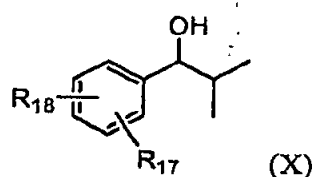


comprising:

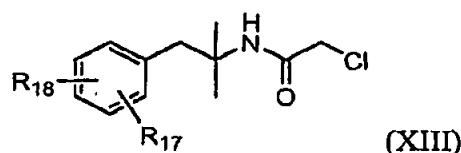
(a) treating a compound of formula (VIII),



with an organometallic compound selected from the group consisting of isopropyl magnesium halide, isopropyl lithium, diisopropyl zinc and isopropyl zinc halide, preferably isopropyl magnesium chloride, to provide a compound of formula (X); and

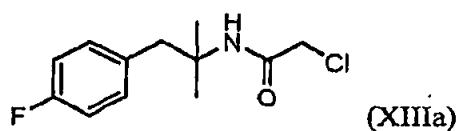


(b) treating the compound of formula (X) with at least one acid and chloroacetonitrile under conditions to effect a Ritter reaction (both sequential administration with no particular order and co-administration of said acid and chloroacetonitrile are contemplated), to give a compound of formula (XIII);



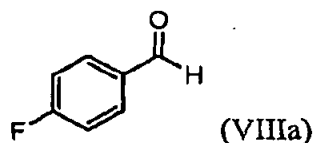
(c) treating the compound of formula (XIII) with a base and/or thiourea, preferably thiourea, to give the compound of formula (XIV); and  
(d) optionally treating the compound of formula (XIV) with a pharmaceutically acceptable acid to provide the corresponding pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (XIV).

[0047] In a further embodiment, the present invention is directed to a method for preparing a compound of formula (XIIIa),

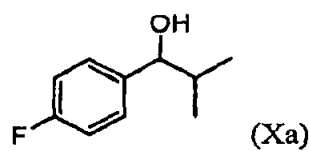


comprising:

(a) treating a compound of formula (VIIIa);

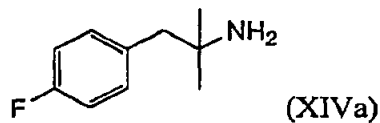


with an organometallic compound selected from the group consisting of isopropyl magnesium halide, isopropyl lithium, diisopropyl zinc and isopropyl zinc halide, preferably isopropyl magnesium chloride, to provide a compound of formula (Xa); and



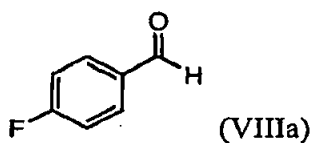
(b) treating the compound of formula (Xa) with at least one acid and chloroacetonitrile under conditions to effect a Ritter reaction (both sequential administration with no particular order and co-administration of said acid and chloroacetonitrile are contemplated).

[0048] In another embodiment, the present invention is directed to a method for preparing a compound of formula (XIVa), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

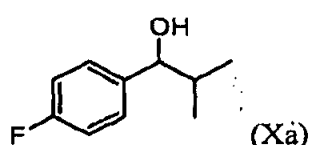


comprising:

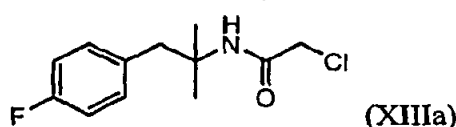
(a) treating a compound of formula (VIIIa);



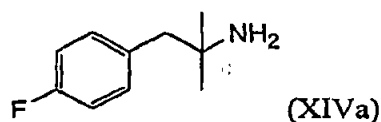
with an organometallic compound selected from the group consisting of isopropyl magnesium halide, isopropyl lithium, diisopropyl zinc and isopropyl zinc halide, preferably isopropyl magnesium chloride, to provide a compound of formula (Xa);



(b) treating the compound of formula (Xa) with at least one acid and chloroacetonitrile under conditions to effect a Ritter reaction (both sequential administration with no particular order and co-administration of said acid and chloroacetonitrile are contemplated), to give a compound of formula (XIIIa);

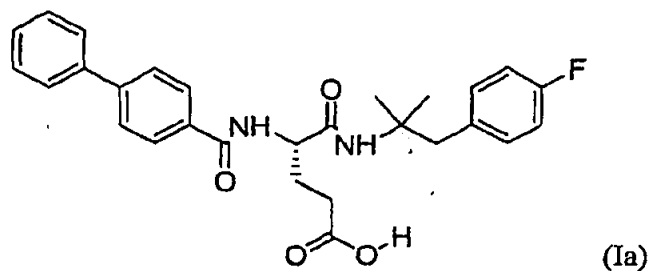


(c) treating the compound of formula (XIIIa) with a base and/or thiourea, preferably thiourea, to give a compound of formula (XIVa); and



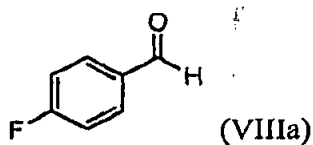
(d) optionally treating the compound of formula (XIVa) with a pharmaceutically acceptable acid to provide a corresponding pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (XIVa).

**[0049]** In yet another embodiment, the present invention is directed to a method for preparing a compound of formula (Ia),

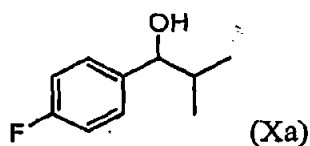


comprising:

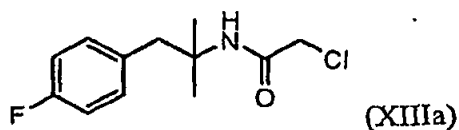
(a) treating a compound of formula (VIIIa),



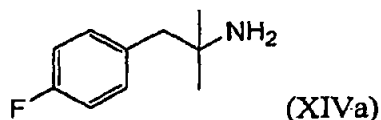
with an organometallic compound selected from the group consisting of isopropyl magnesium halide, isopropyl lithium, diisopropyl zinc and isopropyl zinc halide, preferably isopropyl magnesium chloride, to provide a compound of formula (Xa);



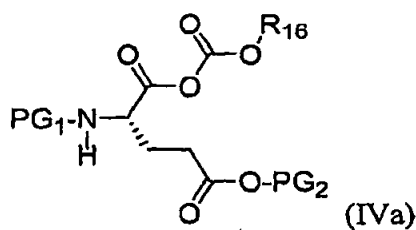
(b) treating the compound of formula (Xa) with at least one acid and . chloroacetonitrile under conditions to effect a Ritter reaction (both sequential administration with no particular order and co-administration of said acid and chloroacetonitrile are contemplated), to give a compound of formula (XIIIa);



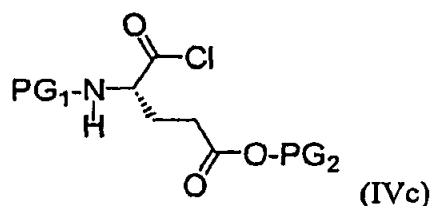
- (c) treating the compound of formula (XIIIa) with a base and/or thiourea, preferably thiourea, to give a compound of formula (XIVa); and



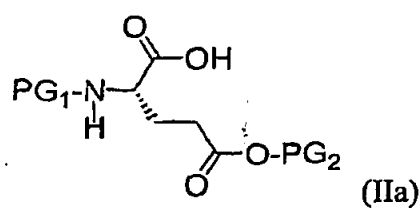
- (d) optionally treating the compound of formula (XIVa) with a pharmaceutically acceptable acid to provide a corresponding pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (XIVa);
- (e) converting the compound having formula (XIVa) or its pharmaceutically acceptable salt into the compound of formula (Ia) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally step (e) further comprises the following steps:
- (f) treating the compound of formula (XIVa) or its pharmaceutically acceptable salt with a compound selected from the group consisting of:
- (i) a compound of formula (IVa),



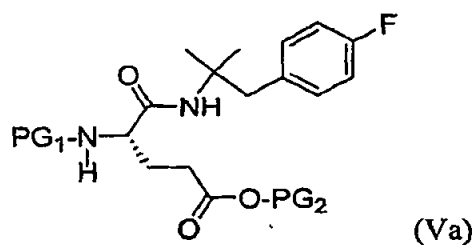
- (ii) a compound of formula (IVc), and



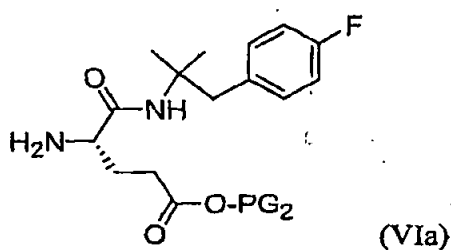
- (iii) a compound of formula (IIa),



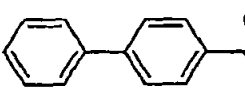
to give a compound of formula (Va);

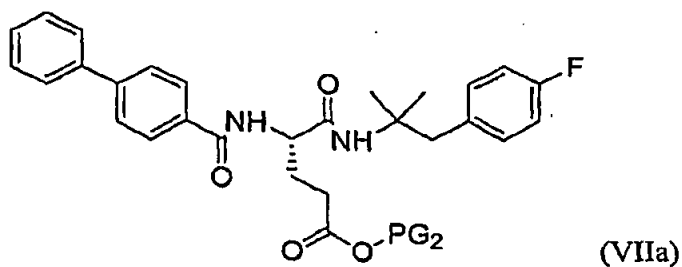


(g) removing the amine protecting group of the compound of formula (Va) to give a compound of formula (VIa);



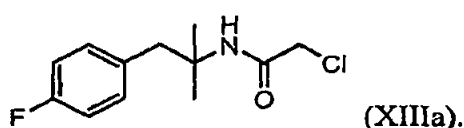
(h) treating the compound of formula (VIa) with an acid chloride having the

formula of  in the presence of a base to give a compound of formula (VIIa); and

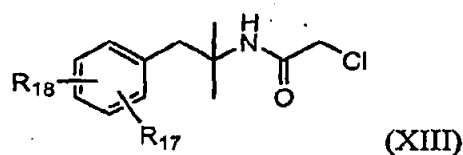


(i) removing the carboxylic acid protecting group of the compound of formula (VIIa) to give a compound of formula (Ia).

[0050] In a further embodiment, the present invention is directed to a compound of formula (XIIIa)

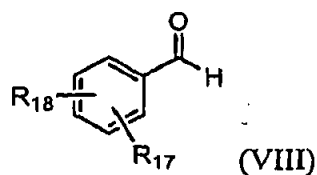


[0051] In yet another embodiment, the present invention is directed to a compound of formula (XIII),

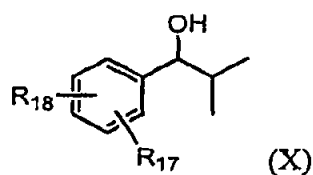


prepared by the method comprising:

(a) treating a compound of formula (VIII),

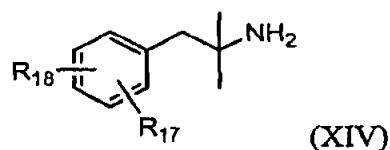


with an organometallic compound selected from the group consisting of isopropyl magnesium halide, isopropyl lithium, diisopropyl zinc and isopropyl zinc halide, preferably isopropyl magnesium chloride, to provide a compound of formula (X); and



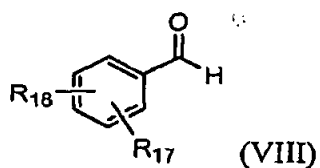
(b) treating the compound of formula (X) with at least one acid and chloroacetonitrile under conditions to effect a Ritter reaction (both sequential administration with no particular order and co-administration of said acid and chloroacetonitrile are contemplated).

[0052] In yet another embodiment, the present invention is directed to a compound of formula (XIV), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

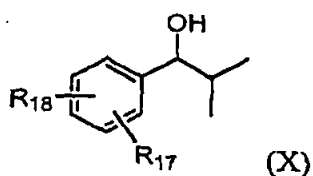


prepared by the method comprising:

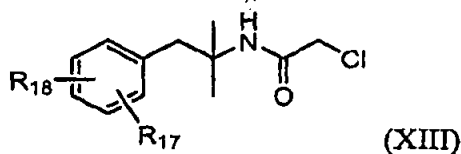
(a) treating a compound of formula (VIII),



with an organometallic compound selected from the group consisting of isopropyl magnesium halide, isopropyl lithium, diisopropyl zinc and isopropyl zinc halide, preferably isopropyl magnesium chloride, to provide a compound of formula (X); and

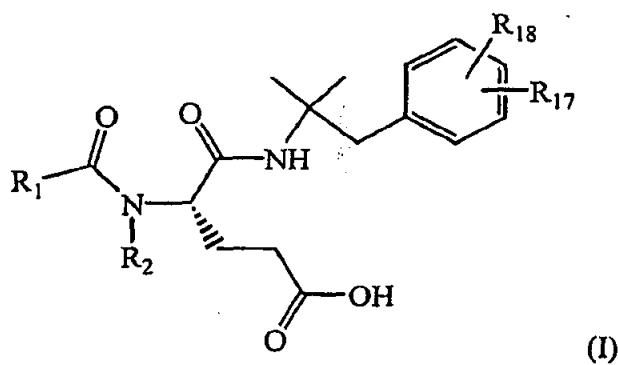


- (b) treating the compound of formula (X) with at least one acid and chloroacetonitrile under conditions to effect a Ritter reaction (both sequential administration with no particular order and co-administration of said acid and chloroacetonitrile are contemplated), to give a compound of formula (XIII);



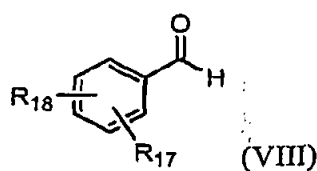
- (c) treating the compound of formula (XIII) with a base and/or thiourea, preferably thiourea, to give the compound of formula (XIV); and  
 (b) optionally treating the compound of formula (XIV) with a pharmaceutically acceptable acid to provide the corresponding pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (XIV).

[0053] In yet another embodiment, the present invention is directed to a compound of formula (I),

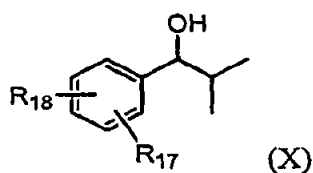


prepared by the method comprising:

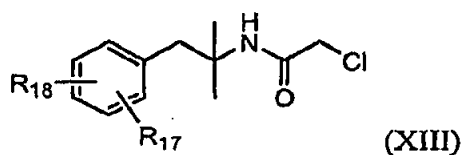
- (a) treating a compound of formula (VIII),



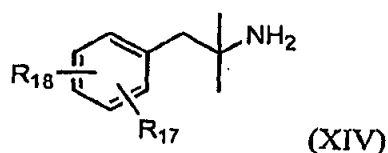
with an organometallic compound selected from the group consisting of isopropyl magnesium halide, isopropyl lithium, diisopropyl zinc and isopropyl zinc halide, preferably isopropyl magnesium chloride, to provide a compound of formula (X);



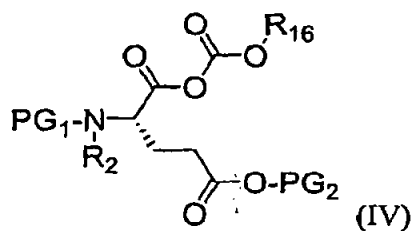
(b) treating the compound of formula (X) with at least one acid and chloroacetonitrile under conditions to effect a Ritter reaction (both sequential administration with no particular order and co-administration of said acid and chloroacetonitrile are contemplated), to give a compound of formula (XIII),



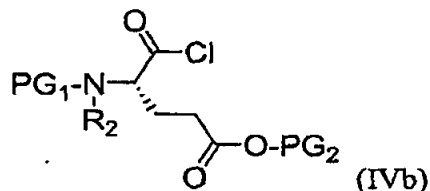
(c) treating the compound of formula (XIII) with a base and/or thiourea, preferably thiourea, to give a compound of formula (XIV);



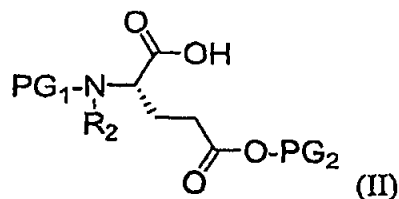
- (d) optionally treating the compound of formula (XIV) with a pharmaceutically acceptable acid to provide a corresponding pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (XIV);
- (e) converting the compound having formula (XIV) or its pharmaceutically acceptable salt into the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally step (e) further comprises the following steps:
- (f) treating the compound of formula (XIV) or its pharmaceutically acceptable salt with a compound selected from the group consisting of:
- (i) a compound of formula (IV),



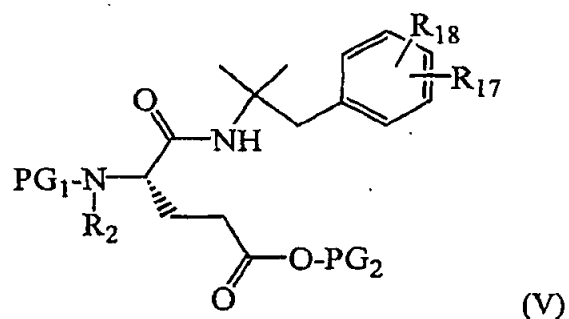
- (ii) a compound of formula (IVb), and



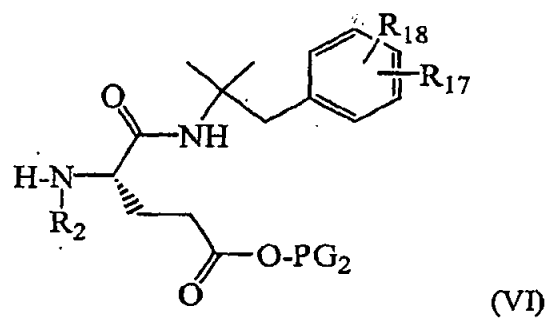
- (iii) a compound of formula (II),



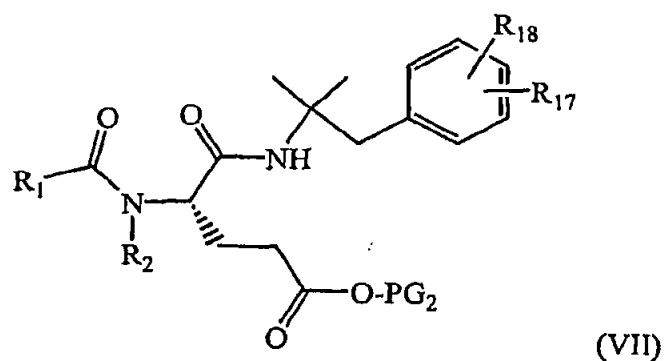
to give a compound of formula (V);



(g) removing the amine protecting group of the compound of formula (V) to give a compound of formula (VI);

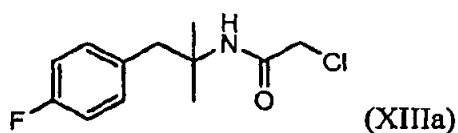


(h) treating the compound of formula (VI) with an acid chloride having the formula  $\text{R}_1\text{C(=O)Cl}$  in the presence of a base to give a compound of formula (VII); and



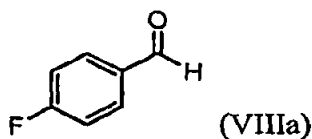
(i) removing the carboxylic acid protecting group of the compound of formula (VII) to give a compound of formula (I).

[0054] In yet another embodiment, the present invention is directed to a compound of formula (XIIIa),

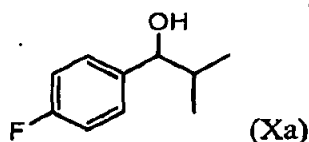


prepared by the method comprising:

(a) treating a compound of formula (VIIIa),

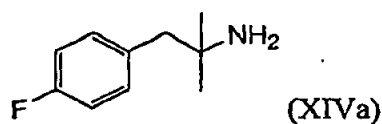


with an organometallic compound selected from the group consisting of isopropyl magnesium halide, isopropyl lithium, diisopropyl zinc and isopropyl zinc halide, preferably isopropyl magnesium chloride, to provide a compound of formula (Xa); and



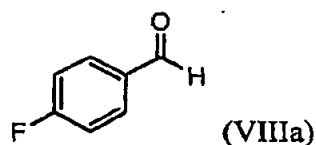
(b) treating the compound of formula (Xa) with at least one acid and chloroacetonitrile under conditions to effect a Ritter reaction (both sequential administration with no particular order and co-administration of said acid and chloroacetonitrile are contemplated).

[0055] In yet another embodiment, the present invention is directed to a compound of formula (XIVa), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

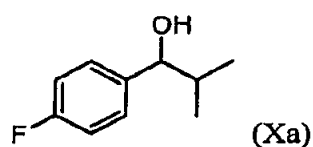


prepared by the method comprising:

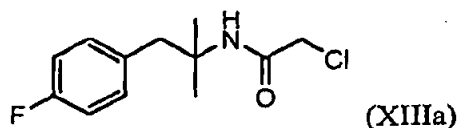
(a) treating a compound of formula (VIIIa),



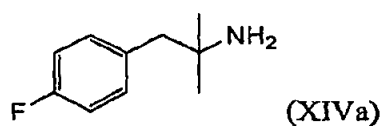
with an organometallic compound selected from the group consisting of isopropyl magnesium halide, isopropyl lithium, diisopropyl zinc and isopropyl zinc halide, preferably isopropyl magnesium chloride, to provide a compound of formula (Xa);



(b) treating the compound of formula (Xa) with at least one acid and chloroacetonitrile under conditions to effect a Ritter reaction (both sequential administration with no particular order and co-administration of said acid and chloroacetonitrile are contemplated), to give a compound of formula (XIIIa);

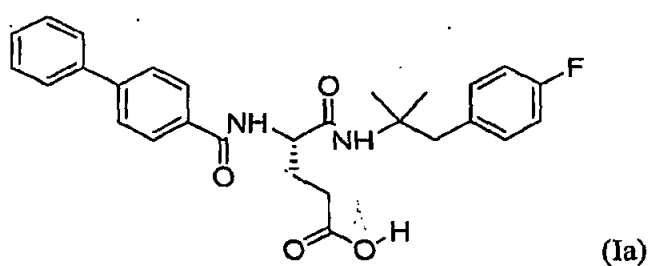


(c) treating the compound of formula (XIIIa) with a base and/or thiourea, preferably thiourea, to give a compound of formula (XIVa); and



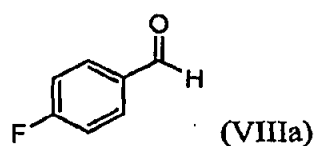
(d) optionally treating the compound of formula (XIVa) with a pharmaceutically acceptable acid to provide a corresponding pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (XIVa).

[0056] In yet another embodiment, the present invention is directed to a compound of formula (Ia),

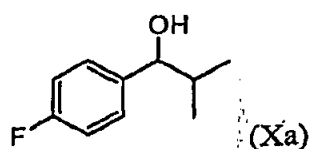


prepared by the method comprising:

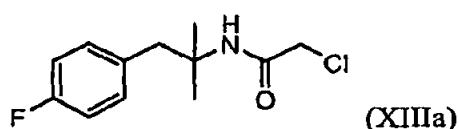
(a) treating a compound of formula (VIIIa),



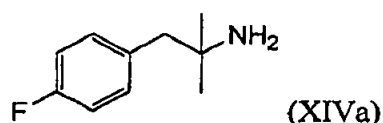
with an organometallic compound selected from the group consisting of isopropyl magnesium halide, isopropyl lithium, diisopropyl zinc and isopropyl zinc halide, preferably isopropyl magnesium chloride, to provide a compound of formula (Xa);



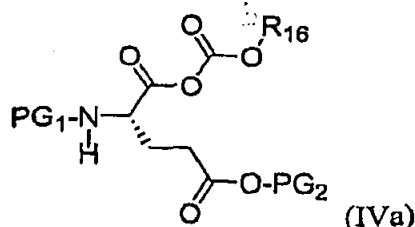
- (b) treating the compound of formula (Xa) with at least one acid and chloroacetonitrile under conditions to effect a Ritter reaction (both sequential administration with no particular order and co-administration of said acid and chloroacetonitrile are contemplated), to give a compound of formula (XIIIa);



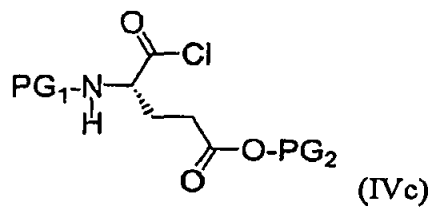
- (c) treating the compound of formula (XIIIa) with a base and/or thiourea, preferably thiourea, to give a compound of formula (XIVa); and



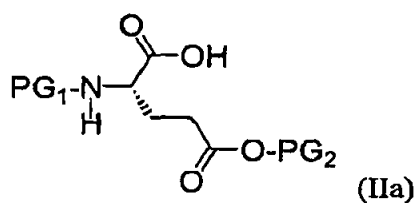
- (d) optionally treating the compound of formula (XIVa) with a pharmaceutically acceptable acid to provide a corresponding pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (XIVa);
- (e) converting the compound having formula (XIVa) or its pharmaceutically acceptable salt into the compound of formula (Ia) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally step (e) further comprises the following steps:
- (f) treating the compound of formula (XIVa) or its pharmaceutically acceptable salt with a compound selected from the group consisting of:
- (i) a compound of formula (IVa),



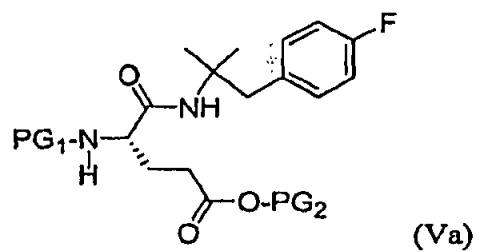
(ii) a compound of formula (IVc), and



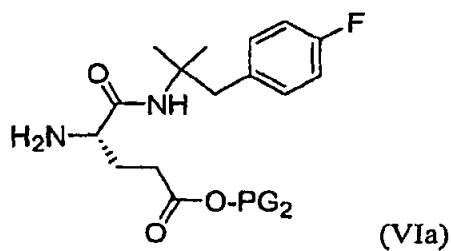
(iii) a compound of formula (IIa),



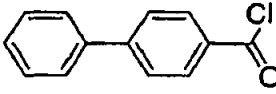
to give a compound of formula (Va);

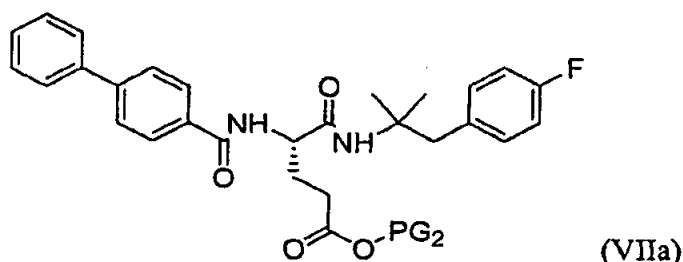


(g) removing the amine protecting group of the compound of formula (Va) to give a compound of formula (VIa);



(h) treating the compound of formula (VIa) with an acid chloride having the

formula of  in the presence of a base to give a compound of formula (VIIa); and



(i) removing the carboxylic acid protecting group of the compound of formula (VIIa) to give a compound of formula (Ia).

#### Methods of Preparation

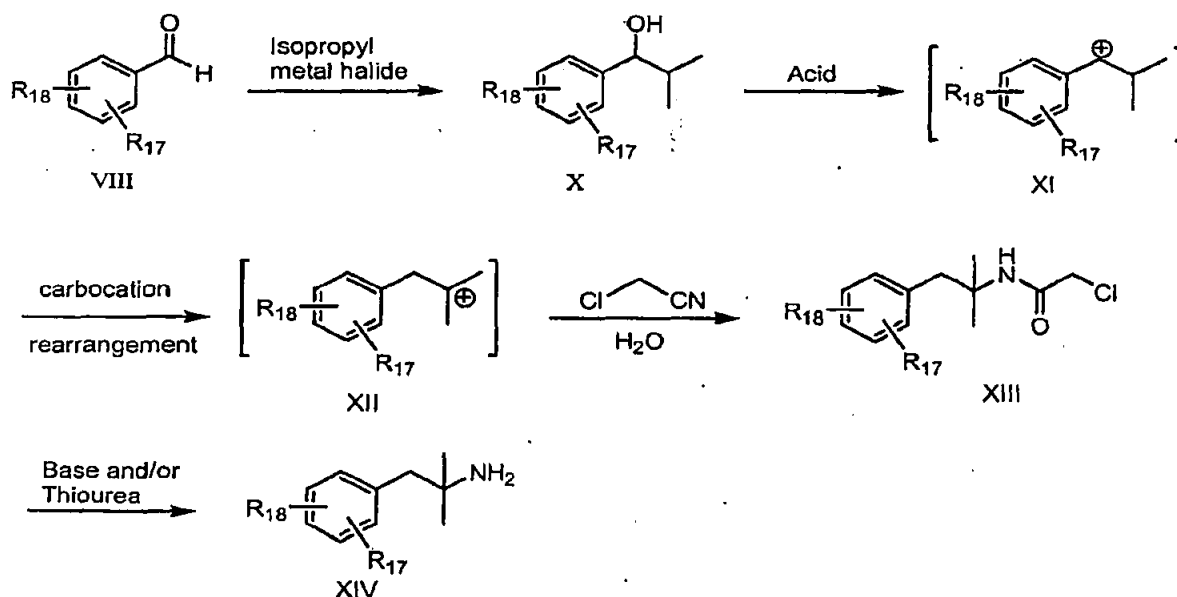
[0057] The compounds and pharmaceutically acceptable salts of compounds of the present invention can be prepared using a variety of methods starting from commercially available compounds, known compounds, or compounds prepared by known methods. General synthetic routes to many of the compounds of the invention are included in the following schemes. It is understood by those skilled in the art that protection and deprotection steps not shown in the Schemes may be required for these syntheses, and that the order of steps may be changed to accommodate functionality in the target molecule.

[0058] Scheme 2 demonstrates the synthesis of the compound of formula (XIV) from the compound of formula (VIII). The compound of formula (VIII) is commercially available or can be prepared by a person of ordinary skill in the art. The compound of formula (VIII) can react with an organometallic compound such as isopropyl magnesium halide, isopropyl lithium, diisopropyl zinc and isopropyl zinc halide, preferably isopropyl magnesium chloride, to give a compound of formula (X). Preferred halides for said organometallic compound are bromide and chloride. Treatment of the compound of formula (X) with at least one acid, such as sulfuric acid, or glacial acetic acid and sulfuric acid, followed by chloroacetonitrile provides a compound of formula (XIII). Presumably,

the acid treatment of the benzylic alcohol of formula (X) affords a carbocation of formula (XI), which rearranges to a carbocation of formula (XII). Optionally, the benzylic alcohol of formula (X) can be converted to a corresponding styrene derivative (i.e., the elimination product of the hydroxyl group) before forming the carbocation of formula (XII) upon treating with at least one acid.

[0059] The carbocation of formula (XII) can further react with chloroacetonitrile to give a chloroacetamide of formula (XIII), which can be converted to a tertiary amine of formula (XIV) by reacting with a base and/or thiourea, preferably just thiourea. Said base preferably is an aqueous base, such as sodium or potassium hydroxide. Optionally, the tertiary amine of formula (XIV) can be further converted a pharmaceutically acceptable salt by reacting with a pharmaceutically acceptable acid, such as hydrochloric acid.

Scheme 2

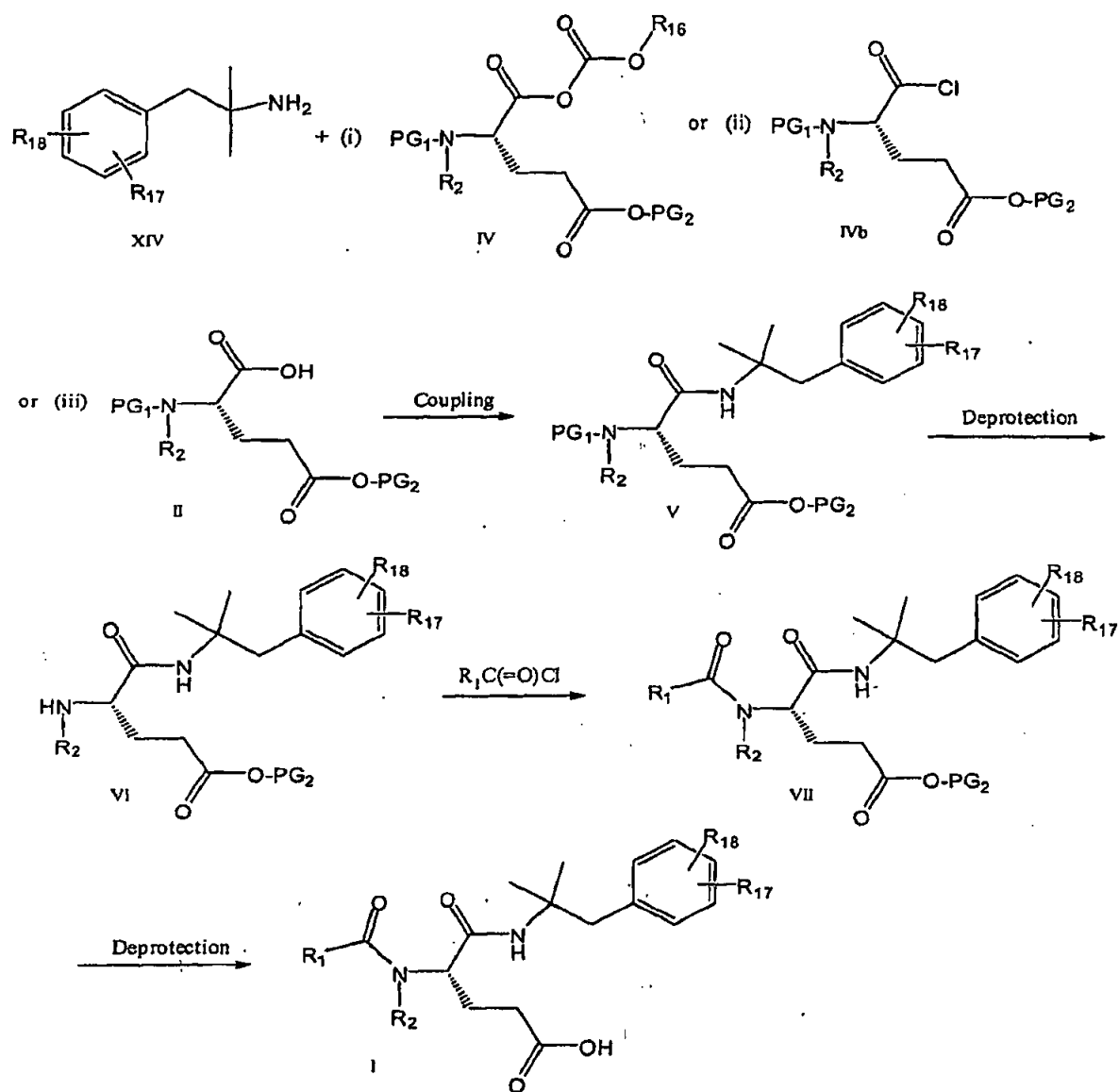


[0060] Scheme 3 describes a synthesis of a compound of formula (I) from the compound of formula (XIV), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The amine of formula (XIV) can be coupled with (i) a compound of formula (IV); or (ii) a compound of formula (IVb), or (iii) a compound of formula (II), in the presence of a base and/or a peptide coupling reagent, to afford a compound of formula (V). Non-limiting examples of the peptide coupling reagent include N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide [DCC], 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride [EDCI], and those recited in Bodansky and Bodansky, *Practice of Peptide Synthesis*, 2nd ed., Springer-Verlag, Berlin (1994), the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

Treatment of the compound of formula (V) with an amine base can cleave the amine protecting group of PG<sub>1</sub> to provide a compound of formula (VI). A variety of amine bases may be used, including for example, diethylamine, piperidine, morpholine, dicyclohexylamine, p-dimethylaminopyridine, or diisopropylethylamine in a solvent, such as acetonitrile or DMF.

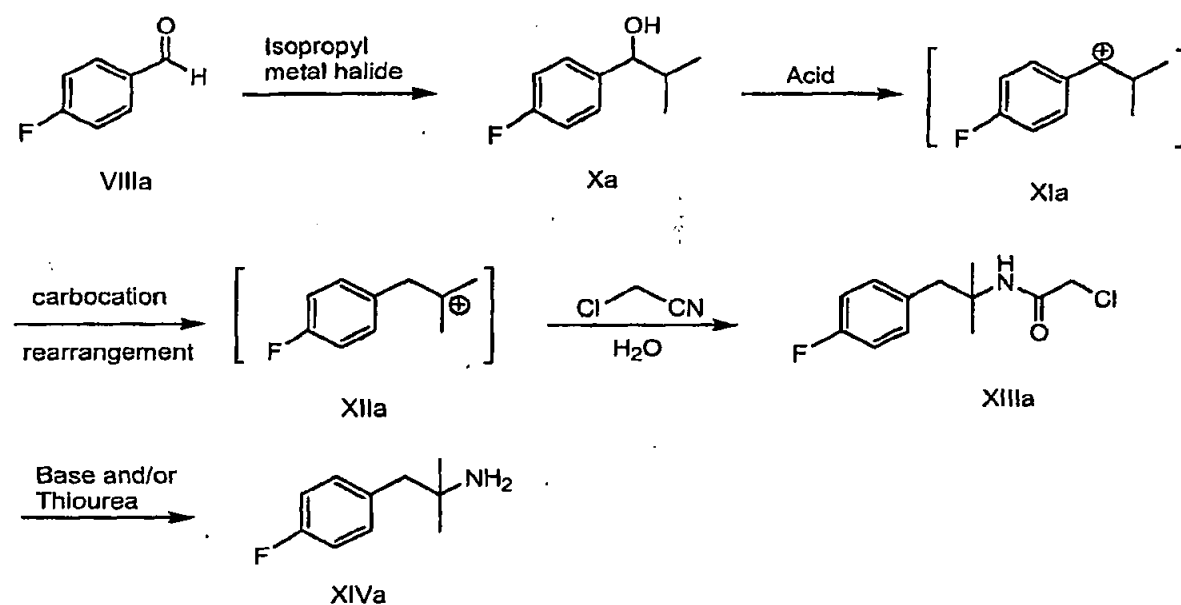
[0061] Coupling of the compound of formula (VI) with an acid of formula R<sub>1</sub>COCl in the presence of a base affords a compound of formula (VII). The carboxylic acid protecting group of the compound of formula (VII) can be cleaved to give the compound of formula (I). The cleavage step can be carried out using TFA, NaOH, LiOH, potassium carbonate, or the like.

Scheme 3



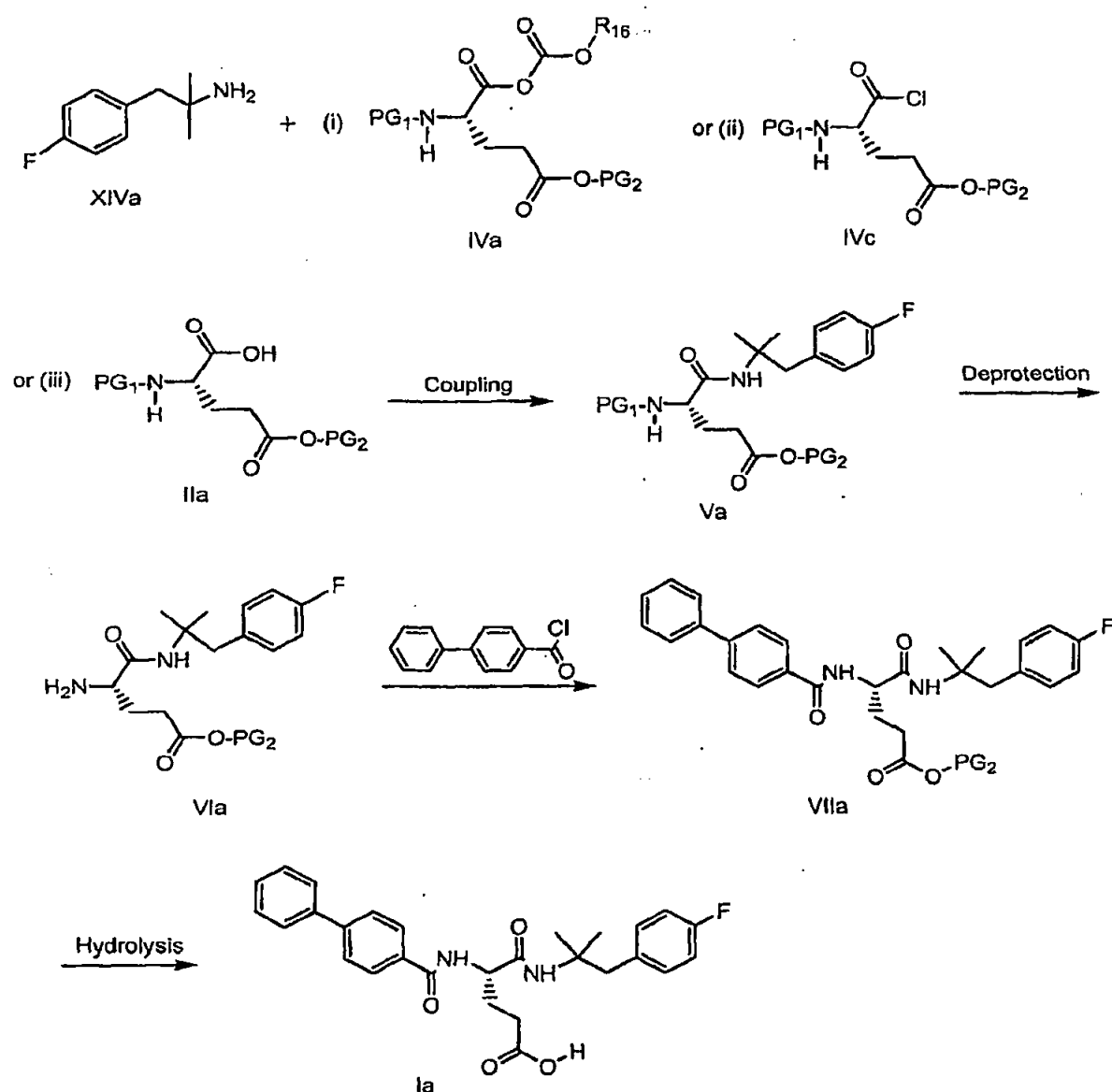
[0062] Scheme 4 further demonstrates the synthesis of a compound of formula (XIVa) or pharmaceutically acceptable salt thereof from a compound of formula (VIIIa), using a method analogous to that described in Scheme 2.

Scheme 4



[0063] Scheme 5 further describes the synthesis of a compound of formula (Ia) from a compound of formula (XIVa) or pharmaceutically acceptable salt thereof, using a method analogous to that described in Scheme 3. The carboxylic acid protecting group of the compound of formula (VIIa) can be cleaved to give the compound of formula (Ia). The cleavage step can be achieved by using TFA. Alternatively, the cleavage step can be carried out *via* hydrolysis by using a base such as NaOH, LiOH, potassium carbonate, or the like. Applicants do not wish to be bound by any mechanism through which the deprotection step is achieved.

Scheme 5



[0064] One of ordinary skill in the art will recognize that Schemes 2 through 5 can be adapted to produce other compounds and pharmaceutically acceptable salts of compounds according to the present invention.

Examples

[0065] The following HPLC conditions were used for examples shown below unless otherwise noticed:

Sample Preparation: Final product: Dissolve 2-3 mg of solid in 2 mL of acetonitrile.

In-process samples: Dissolve 1-2 drops of reaction mixture in 2 mL of 50:50 acetonitrile:water containing 1-2 drops of acetic acid.

Column: Agilent Eclipse XDB-C8, 5  $\mu$ , 4.6 x 150 mm

Temperature = 25°C

Flow: 1.5 mL/min

Mobile Phase: Solvent A = 95% acetonitrile/5% H<sub>2</sub>O/0.05% TFA

Solvent B = 95% H<sub>2</sub>O/5% acetonitrile/0.05% TFA

|            |           |           |           |
|------------|-----------|-----------|-----------|
| Timetable: | Time      | Solvent A | Solvent B |
|            | 0.00      | 10.0%     | 90.0%     |
|            | 15.00 min | 100.0%    | 0.00%     |

Stoptime = 20.0 min

Posttime = 5.0 min

Detector: Signal = 220 nm, Bw = 4; Reference = 360 nm, Bw = 100

Peakwidth > 0.1 min

Slit = 4 nm

Injection = 5  $\mu$ l

Example 1Preparation of 1-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-propanol

[0066] 4-Fluorobenzaldehyde (186.0 grams, 1.50 moles) was added dropwise to a solution of isopropylmagnesium chloride in tetrahydrofuran (2.0 M, 787.8 grams, 1.62 moles) maintained at about 0 – 10°C. After completion of the addition, the reaction mixture was allowed to stir at 0 – 10°C for about 2 hr.

[0067] The reaction mixture was transferred over about 70 minutes into a 3-liter, 4-neck roundbottom flask (equipped with a mechanical agitator, temperature probe, and nitrogen inlet) containing a solution of glacial acetic acid (126 ml) in water (1.06 L)

maintained at about 5 – 15°C. The flask and transfer lines were rinsed into the quench vessel with THF. The resulting two-phase mixture was allowed to stir for about 15 minutes at about 5 – 15°C, and then the phases were separated. The organic phase was then washed with 5% NaCl solution.

[0068] The organic phase was concentrated under reduced pressure. Glacial acetic acid (253 grams, 242 ml) was added to the concentrate, which was then further concentrated under reduced pressure to give 1-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-propanol as a solution in acetic acid (359 grams, 338 ml). This solution was used in the next synthetic step without further purification. HPLC retention time of 1-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-propanol = 9.65 min.

### Example 2

#### Preparation of Chloro-N-[2-(4-fluorophenyl)-1,1-dimethylethyl]acetamide

[0069] A 500-ml, 4-neck roundbottom flask was equipped with a mechanical agitator, temperature probe, nitrogen inlet, and 125-ml liquid addition funnel. To the flask was charged a solution of 1-(4-fluorophenyl)-2-methyl-1-propanol in acetic acid (135 grams, 127 mL) as prepared in the first step. Glacial acetic acid (90 grams, 85.8 ml) was then charged to the flask. The resulting mixture was cooled to about 0 - 5°C. The 125-ml liquid addition funnel was charged with 32% sulfuric acid (83.7 grams). The sulfuric acid was added dropwise to the reaction mixture. During this addition, the reaction temperature was maintained at about 0 – 10°C. After completion of the addition, the reaction mixture was allowed to warm to about 20 – 25°C over about 40 minutes, and then stirred at about 20 – 25°C for over 20 hr. The reaction mixture was then transferred over about 55 minutes into a 500-ml round bottom flask containing chloroacetonitrile (63.0 grams). During this addition, the reaction temperature was maintained between about 20 – 30°C. After completion of the addition, the resulting mixture was allowed to stir at about 20 – 30°C for about 3 hr. Completion of the reaction was assessed by HPLC.

[0070] When the reaction was complete, the mixture was transferred over 20 minutes into a 3-liter round bottom flask containing a mixture of water (470 ml), toluene (62 ml), and heptane (62 ml) at about 0 – 5°C. During the transfer, the down-out mixture was maintained between about 0 – 10°C. After the transfer was completed, the resulting two-phase mixture was agitated for about five minutes, and then allowed to phase

separate. The lower aqueous phase was removed, and then the organic phase was washed successively with 5% sodium chloride solution, followed by water. Heptane (178 grams) was added to the organic phase, and then the mixture was distilled under reduced pressure to remove approximately 53 ml of distillate. The batch was allowed to slowly cool to about 20 – 25°C. When the mixture reached about 29°C, the product began to crystallize. The mixture was allowed to stir at about 20 – 25°C for about 16 hours, and then cooled to about 0 – 5°C. The mixture was filtered and the product was washed with heptane. The product was dried to give chloro-N-[2-(4-fluorophenyl)-1,1-dimethylethyl]acetamide as a white solid (60.11 grams, 96.4% HPLC area). HPLC retention time = 10.32 min. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.26 (s, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 6.17 (br s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).

### Example 3

#### Preparation of 2-(4-fluorophenyl)-1,1-dimethylethylamine hydrochloride

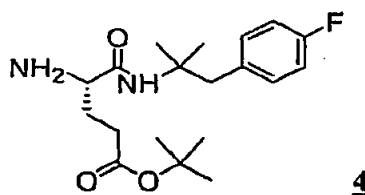
[0071] A solution of chloro-N-[2-(4-fluorophenyl)-1,1-dimethylethyl]acetamide (71.4 g, 0.293 mol) in ethanol (125 ml) and acetic acid (55 ml) was added dropwise to a stirred suspension of thiourea (26.7 g, 0.351 mol) in ethanol (125 ml) at about 78 – 86°C. The resulting mixture was allowed to stir at about 80 – 86°C for about 4 hours. The reaction was monitored for completion by HPLC.

[0072] When the reaction was complete, the mixture was cooled to about 20 – 25°C and then filtered. The reaction flask and filter cake were rinsed with ethanol, and then the filtrate was concentrated under vacuum. Water (about 200 ml) and toluene (about 200 ml) were added and the phases were thoroughly mixed. The phases were separated, and the upper organic phase was discarded. Toluene (about 400 ml) was added to the lower aqueous phase, and the resulting mixture was cooled to about 5 – 10°C. Sodium hydroxide solution (50% w/w, about 50 ml) was added dropwise to adjust the pH of the aqueous phase to about 13 – 14. The phases were separated, and then the upper organic layer was washed with water. Hydrochloric acid solution (37%, 53 g, 44 ml, 0.44 mol) was added to the organic solution, and then the mixture was concentrated under vacuum to approximately 500 ml volume. During the concentration, water was removed, and the product began to precipitate. The product mixture was cooled to about 15°C and then filtered. The product cake was rinsed with toluene and then dried to give 2-(4-

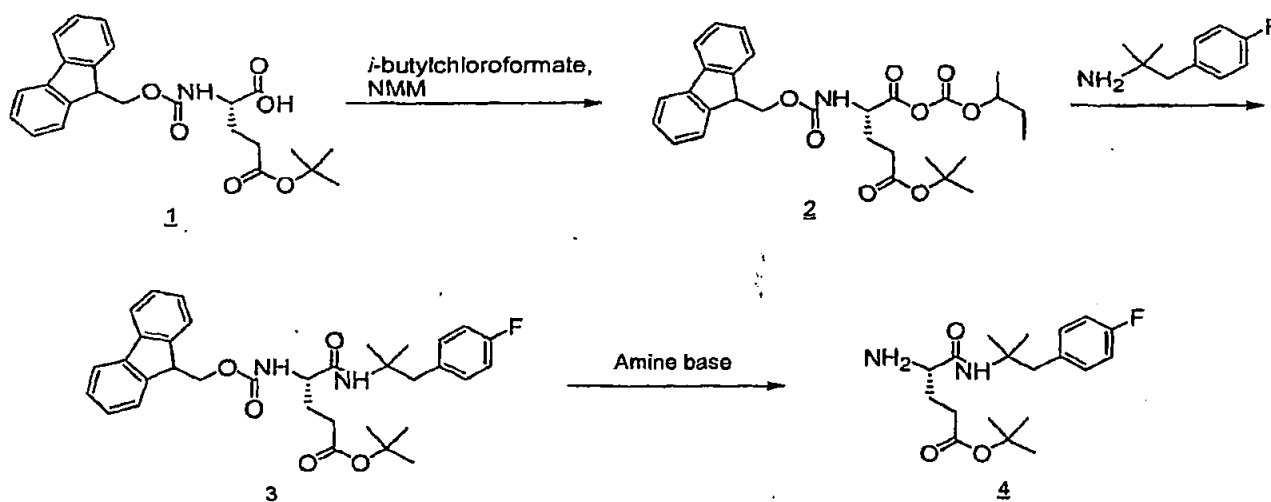
fluorophenyl)-1,1-dimethylethylamine hydrochloride (43.6 grams, 87% HPLC area).  
HPLC Retention time = 4.6 min. <sup>1</sup>H NMR: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, with 2 drops D<sub>2</sub>O, 300 MHz): δ 7.31 – 7.16 (m, 4H), 2.86 (s, 2 H), 1.20 (s, 6H).

#### Example 4

Preparation of 4(*S*)-Amino-4-[2-(4-fluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylcarbamoyl]-butyric acid *tert*-butyl ester (Compound 4)



Scheme 6



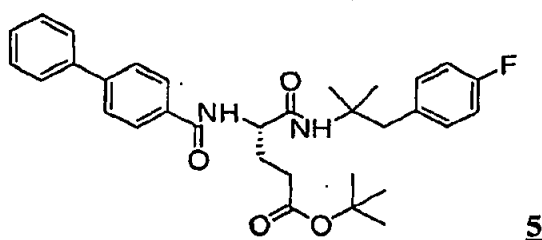
[0073] Compound **1** [2(*S*)-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-pentanedioic acid 5-*tert*-butyl ester] (161 g) was suspended in toluene (1 L). *Iso*-Butyl chloroformate (59.5 g), N-methylmorpholine (91.7 g) and 2-(4-Fluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamine (88.7 g as hydrochloride salt) were added sequentially at 5 to 15 °C. After the reaction was completed in about 1 h, toluene solution was washed with water, treated with diethylamine (66.2 g) and stirred at ambient temperature until deprotection was complete (2 to 12 h). The product was extracted with 2N hydrochloric acid and by-products were

removed by extraction with heptane. The resulting aqueous solution was treated with potassium carbonate and extracted with *t*-butyl methyl ether (TBME) to afford Compound 4 as a solution in TBME.

[0074] Alternative Synthesis of Compound 4: Compound 1 [2(*S*)-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-pentanedioic acid 5-*tert*-butyl ester] (1 g, 2.3 mmol) was combined with THF (5 mL) and 1 drop of DMF and cooled to 0 °C. Oxalyl chloride (0.328 g, 2.5 mmol) was added and the solution was stirred for about 30 min. before it was concentrated to form foam. The resulting foam was dissolved in THF and 2-(4-Fluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamine (0.864 g, 4.6 mmol) was added. After the reaction was completed as determined by HPLC, Compound 4 was isolated following regular aqueous work-up.

#### Example 5

Preparation of 4(*S*)-[(Biphenyl-4-carbonyl)-amino]-4-[2-(4-fluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylcarbamoyl]-butyric acid *tert*-butyl ester (Compound 5)

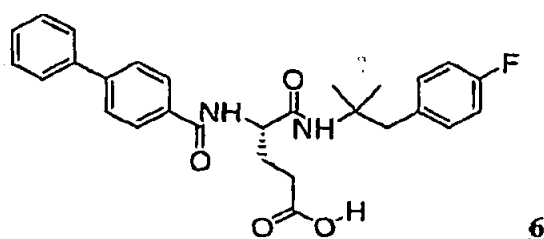


5

[0075] To the TBME solution of Compound 4 (561 g, strength 20%) were added triethylamine (64.6 g) and biphenyl carbonyl chloride (58.9 g, dissolved in THF) at 15 to 35 °C. After the reaction was completed (1 to 18 h), the reaction mixture was washed with diluted HCl solution, sodium bicarbonate solution and water, concentrated, and Compound 5 was precipitated from the IPA/water mixture as white crystals (131 g, 77% yield). NMR data: 1.35 – s, 6H, CH<sub>3</sub>; 1.40 – s, 9H, CH<sub>3</sub>; 2.10 – m, 2H, CH<sub>2</sub>; 2.20-2.30 – m, 2H, CH<sub>2</sub>; 2.90-3.10 – m, 2H, CH<sub>2</sub>; 4.50 – m, 1H, CH; 6.80-7.80 – m, 13H, Ph; 7.90 – d, 1H, NH.

**Example 6**

**Preparation of 4(*S*)-[(Biphenyl-4-carbonyl)-amino]-4-[2-(4-fluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylcarbamoyl]-butyric acid (Compound 6)**

**6**

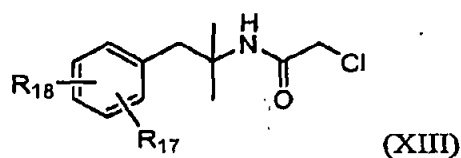
[0076] To a suspension of Compound **5** (100 g) in toluene (325 ml) were added trifluoroacetic acid (TFA, 313 g) at 5 to 20 °C. The resulting solution was stirred at ambient temperature until the reaction was completed (4 to 6 h). TFA was removed by vacuum distillation, the solution diluted with ethyl acetate, washed with aqueous potassium acetate, and crystallization was affected by adding heptane to afford Compound **6** as white solid (82.7 g, yield 92%; Purity – 99.8% (HPLC area %); Strength – 98.0%; ee – 99.0%). NMR data: 1.37, 1.45 – s, 6H, CH<sub>3</sub>; 2.10 – m, 2H, CH<sub>2</sub>; 2.35-2.60 – m, 2H, CH<sub>2</sub>; 2.80-3.10 – d, 2H, CH<sub>2</sub>; 4.80 – q, 1H, CH; 6.80-7.80 – m, 13H, Ph; 7.90 – s, 2H, NH.

[0077] While particular embodiments of the present invention have been illustrated and described, it would be obvious to those skilled in the art that various other changes and modifications can be made without departing from the spirit and scope of the invention. It is therefore intended to cover in the appended claims all such changes and modifications that are within the scope of this invention.

**CLAIMS**

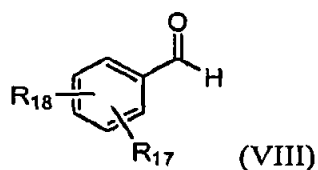
What is claimed is:

1. A method for preparing a compound of formula (XIII),



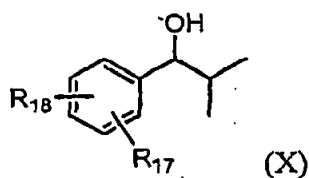
comprising:

- (a) treating a compound of formula (VIII),



with an organometallic compound selected from the group consisting of isopropyl magnesium halide, isopropyl lithium, diisopropyl zinc and isopropyl zinc halide,

to provide a compound of formula (X); and



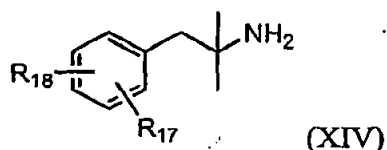
- (b) treating the compound of formula (X) with at least one acid and chloroacetonitrile under conditions to effect a Ritter reaction, wherein:

$R_{17}$  and  $R_{18}$  are each independently hydrogen, halogen, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>11</sub>, or -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl;

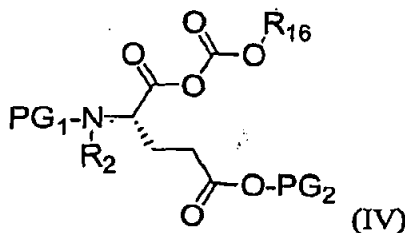
$R_{11}$  is aryl, heteroaryl, or cycloalkyl; and

$n$  is 0, 1, 2, 3, or 4.

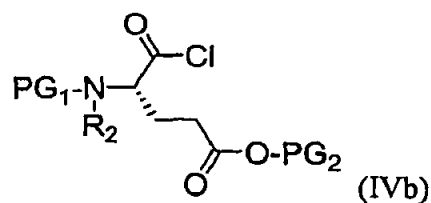
2. The method of claim 1, wherein said organometallic compound is isopropyl magnesium chloride.
3. The method of claim 1 or 2; wherein said at least one acid comprises sulfuric acid.
4. The method of any one of claims 1-3, further comprising:
  - (a) treating the compound of formula (XIII) with a base and/or thiourea to give a compound of formula (XIV); and



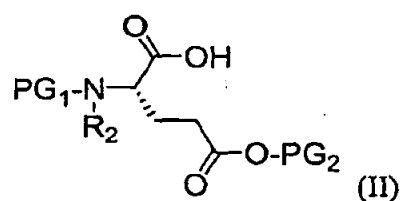
- (b) optionally treating the compound of formula (XIV) with a pharmaceutically acceptable acid to provide a corresponding pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (XIV),  
wherein  $R_{17}$  and  $R_{18}$  are defined as in claim 1.
5. The method of claim 4, wherein said pharmaceutically acceptable acid is hydrochloric acid.
6. The method of claim 4 or 5, further comprising:
  - (a) treating the compound of formula (XIV) or its pharmaceutically acceptable salt with a compound selected from the group consisting of:
    - (i) a compound of formula (IV),



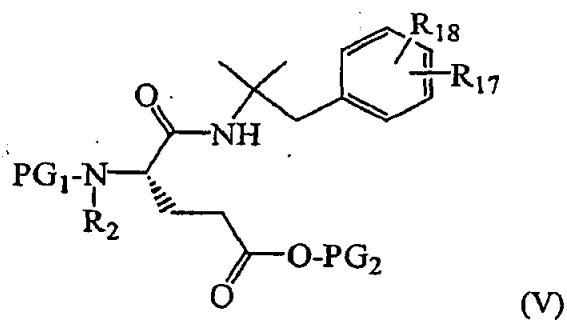
(ii) a compound of formula (IVb), and



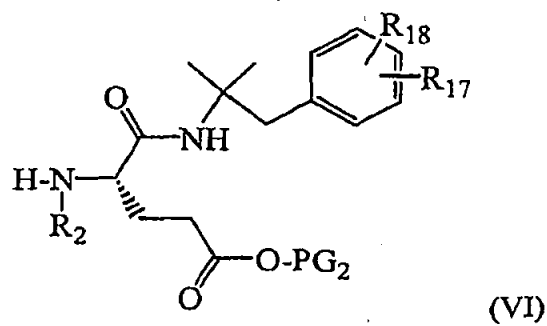
(iii) a compound of formula (II),



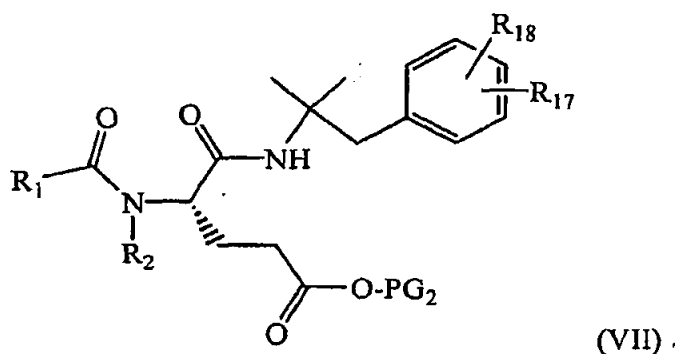
to give a compound of formula (V);



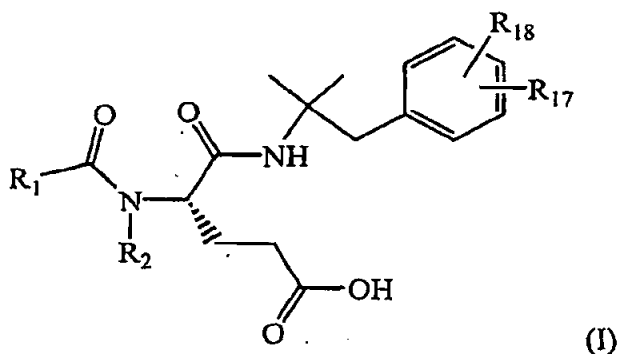
(b) removing the amine protecting group of the compound of formula (V) to give a compound of formula (VI);



- (c) treating the compound of formula (VI) with an acid chloride having the formula  $R_1C(=O)Cl$  in the presence of a base to give a compound of formula (VII); and



- (d) removing the carboxylic acid protecting group of the compound of formula (VII) to give a compound of formula (I),



wherein:

- $R_1$  is phenyl, heteroaryl, biphenyl, bicyclic aryl, tricyclic aryl, bicyclic heteroaryl, or tricyclic heteroaryl, each optionally substituted with one or more of  $R_5$  or  $R_6$ , and when  $R_1$  is substituted with more than one of  $R_5$  or  $R_6$ , the substituents can be identical or different;
- $R_2$  is hydrogen,  $(C_1-C_6)$  alkyl,  $(C_2-C_6)$  alkenyl,  $(C_2-C_6)$  alkynyl,  $-(CH_2)_nR_{11}$ ,  $-OH$ , or  $-O-(C_1-C_6)$  alkyl;
- $R_5$  is aryl, heteroaryl,  $-(CH_2)_n$ -aryl,  $-(CH_2)_n$ -heteroaryl,  $-O$ -aryl,  $-O$ -heteroaryl,  $-S$ -aryl,  $-S$ -heteroaryl,  $-NH$ -aryl,  $-NH$ -heteroaryl,  $-C(=O)-(C_1-C_6)$  alkyl,

-C(=O)-aryl, -C(=O)-heteroaryl, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -SO<sub>2</sub>-aryl, -SO<sub>2</sub>-heteroaryl, -SO<sub>2</sub>NH-aryl, -SO<sub>2</sub>NH-heteroaryl, -NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -NHSO<sub>2</sub>-aryl, -NHSO<sub>2</sub>-heteroaryl, -NHC(=O)-aryl, -NHC(=O)-heteroaryl, -C(=O)NH-aryl, -C(=O)NH-heteroaryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -NHC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -C(=O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -NHC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, or -C(=O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl; each alkyl, aryl, cycloalkyl, or heteroaryl optionally substituted with one or more of R<sub>6</sub>, and when R<sub>5</sub> is substituted with more than one R<sub>6</sub>, the substituents can be identical or different;

R<sub>6</sub> is hydrogen, halogen, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OH, -SH, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -C(=O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)R<sub>7</sub>, -NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -C(=O)R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -SO<sub>2</sub>-aryl, -SO<sub>2</sub>-heteroaryl, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -NHC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -C(=O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -NHC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -C(=O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, heterocycloalkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl-OR<sub>7</sub>, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkenyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl-cycloalkyl, -O-alkenyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl substituted with aryl, aryl, heteroaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroaryl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -S-aryl, or -S-heteroaryl; each alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, alkenyl, or alkynyl optionally substituted with one or more of R<sub>13</sub>, and when R<sub>6</sub> is substituted with more than one R<sub>13</sub>, the substituents can be identical or different;

R<sub>7</sub> and R<sub>8</sub> are each independently hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyl, cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, or -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroaryl; or R<sub>7</sub> and R<sub>8</sub> with the nitrogen atom to which they are attached together may form a five- to seven-membered cyclic group containing up to 3 heteroatoms each independently selected from N, O, or S;

R<sub>11</sub> is aryl, heteroaryl, or cycloalkyl;

$R_{13}$  is halogen, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -CO<sub>2</sub>H, -OH, -CF<sub>3</sub>, hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyl, cycloalkyl, cycloalkyl substituted with -OH, aryl substituted with -NH<sub>2</sub>, aryl substituted with -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, or -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroaryl;

$R_{16}$  is (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

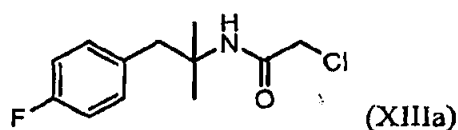
$R_{17}$  and  $R_{18}$  are as defined in claim 1;

PG<sub>1</sub> is an amine protecting group;

PG<sub>2</sub> is a carboxylic acid protecting group; and

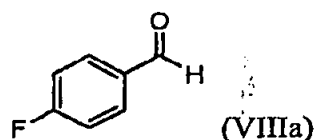
n is 0, 1, 2, 3, or 4.

7. A method for preparing a compound of formula (XIIIa),



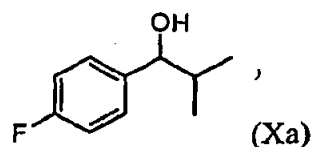
comprising:

(a) treating a compound of formula (VIIIa),



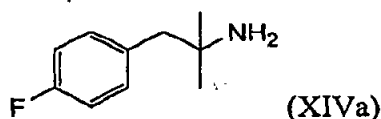
with isopropylmagnesium chloride,

to provide a compound of formula (Xa); and

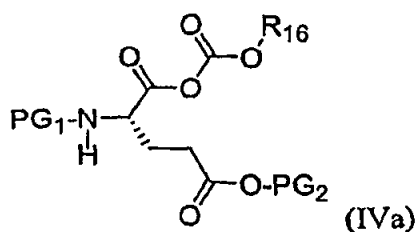


(b) treating the compound of formula (Xa) with at least one acid followed by chloroacetonitrile.

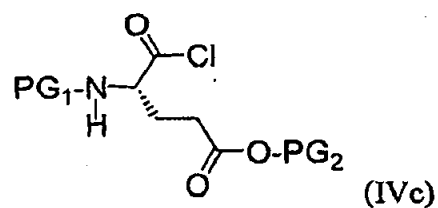
8. The method of claim 7, wherein said at least one acid comprises sulfuric acid.
9. The method of claim 7, wherein said at least one acid comprises glacial acetic acid and sulfuric acid.
10. The method any one of claims 7-9, further comprising:
  - (a) treating the compound of formula (XIIIa) with a base and/or thiourea to give a compound of formula (XIVa); and



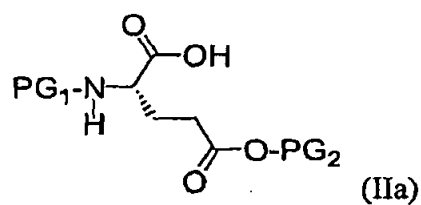
- (b) optionally treating the compound of formula (XIVa) with a pharmaceutically acceptable acid to provide a corresponding pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (XIVa).
11. The method of claim 10, wherein in step (a), the compound of formula (XIIIa) is treated with thiourea to give a compound of formula (XIVa).
12. The method of claim 10 or 11, wherein said pharmaceutically acceptable acid is hydrochloric acid.
13. The method of any one of claims 10-12, further comprising:
  - (a) treating the compound of formula (XIVa) or its pharmaceutically acceptable salt with a compound selected from the group consisting of:
    - (i) a compound of formula (IVa),



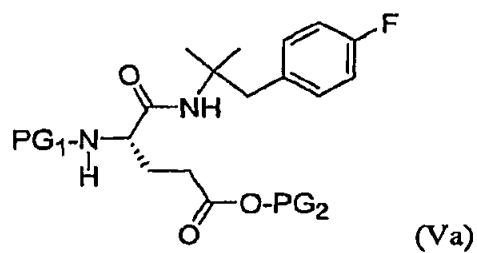
(ii) a compound of formula (IVc), and



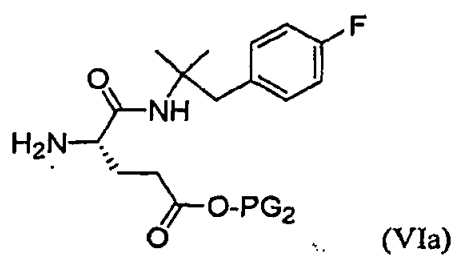
(iii) a compound of formula (IIa),



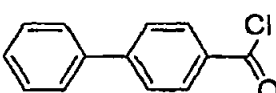
to give a compound of formula (Va);

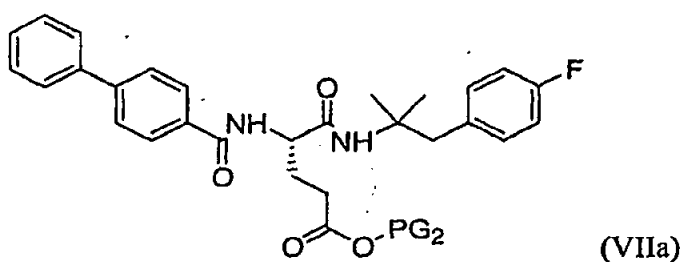


(b) removing the amine protecting group of the compound of formula (Va) to give a compound of formula (VIa);

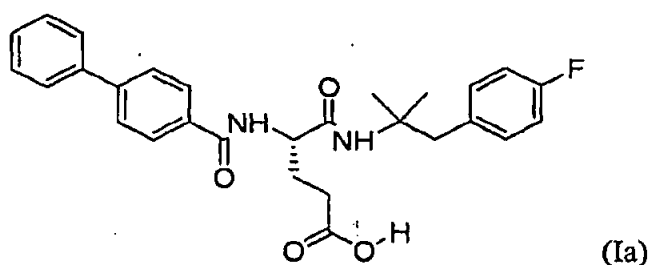


(c) treating the compound of formula (VIa) with an acid chloride having the

formula of  in the presence of a base to give a compound of formula (VIIa); and



(d) removing the carboxylic acid protecting group of the compound of formula (VIIa) to give a compound of formula (Ia),



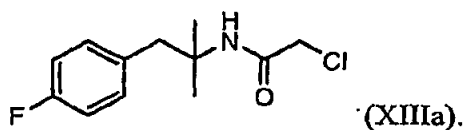
wherein:

PG<sub>1</sub> is an amine protecting group;

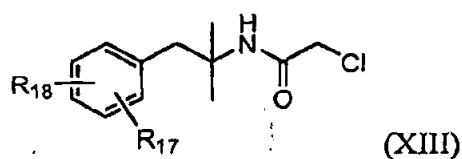
PG<sub>2</sub> is a carboxylic acid protecting group; and

R<sub>16</sub> is (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl.

14. A compound of formula (XIIIa)

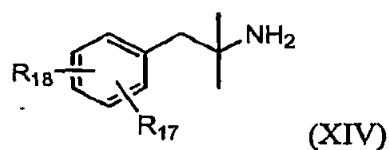


15. A compound of formula (XIII),



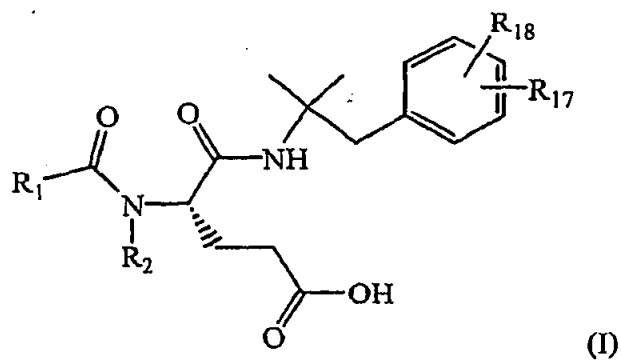
prepared by a method according to any one of claims 1-3, and wherein  $R_{17}$  and  $R_{18}$  are defined as in claim 1.

16. A compound of formula (XIV), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



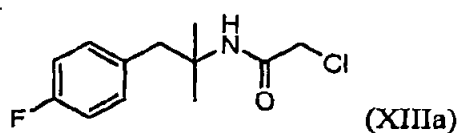
prepared by a method according to either of claims 4 or 5, and wherein  $R_{17}$  and  $R_{18}$  are defined as in claim 1.

17. A compound of formula (I),



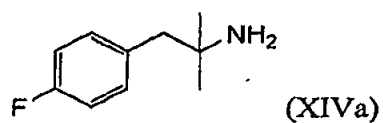
prepared by a method according to claim 6, and wherein  $R_1$  and  $R_2$  are defined as in claim 7; and  $R_{17}$  and  $R_{18}$  are defined as in claim 1.

18. A compound of formula (XIIIa),



prepared by a method according to any one of claims 7-9.

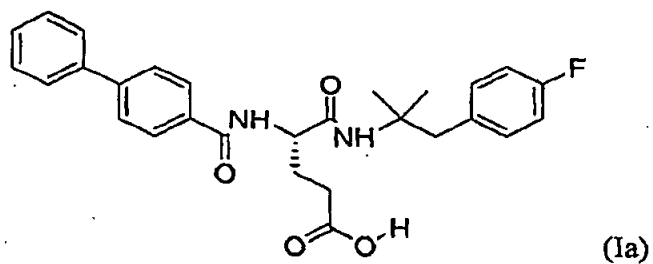
19. A compound of formula (XIVa), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



prepared by a method according to any one of claims 10-12.

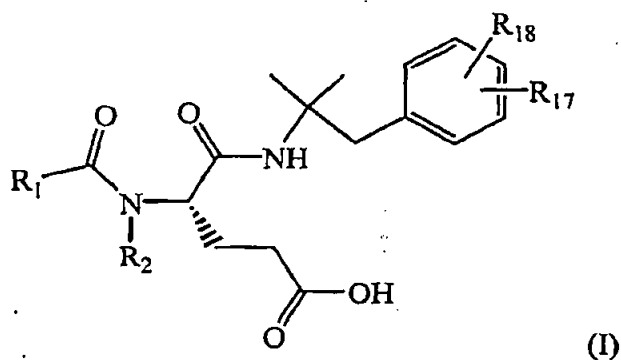
20. The compound of claim 19, wherein said pharmaceutically acceptable salt is hydrochloric acid salt.

21. A compound of formula (Ia),



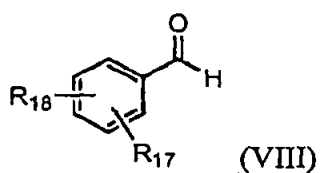
prepared by a method according to claim 13.

22. A method of preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

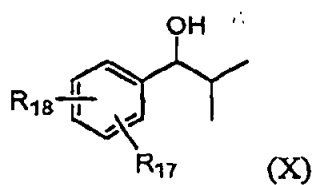


comprising:

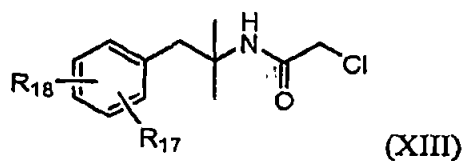
(a) treating a compound of formula (VIII),



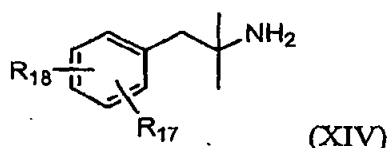
with an organometallic compound selected from the group consisting of isopropyl magnesium halide, isopropyl lithium, diisopropyl zinc and isopropyl zinc halide, preferably isopropyl magnesium chloride, to provide a compound of formula (X);



(b) treating the compound of formula (X) with at least one acid and chloroacetonitrile under conditions to effect a Ritter reaction to give a compound of formula (XIII),



- (c) treating the compound of formula (XIII) with a base and/or thiourea to give a compound of formula (XIV);



- (d) optionally treating the compound of formula (XIV) with a pharmaceutically acceptable acid to provide a corresponding pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (XIV);
- (e) converting the compound having formula (XIV) or its pharmaceutically acceptable salt into the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein:

$R_1$  is phenyl, heteroaryl, biphenyl, bicyclic aryl, tricyclic aryl, bicyclic heteroaryl, or tricyclic heteroaryl, each optionally substituted with one or more of  $R_5$  or  $R_6$ , and when  $R_1$  is substituted with more than one of  $R_5$  or  $R_6$ , the substituents can be identical or different;

$R_2$  is hydrogen,  $(C_1-C_6)$  alkyl,  $(C_2-C_6)$  alkenyl,  $(C_2-C_6)$  alkynyl,  $-(CH_2)_nR_{11}$ ,  $-OH$ , or  $-O-(C_1-C_6)$  alkyl;

$R_5$  is aryl, heteroaryl,  $-(CH_2)_n$ -aryl,  $-(CH_2)_n$ -heteroaryl,  $-O$ -aryl,  $-O$ -heteroaryl,  $-S$ -aryl,  $-S$ -heteroaryl,  $-NH$ -aryl,  $-NH$ -heteroaryl,  $-C(=O)-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-C(=O)$ -aryl,  $-C(=O)$ -heteroaryl,  $-SO_2-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-SO_2$ -aryl,  $-SO_2$ -heteroaryl,  $-SO_2NH$ -aryl,  $-SO_2NH$ -heteroaryl,  $-NHSO_2-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-NHSO_2$ -aryl,  $-NHSO_2$ -heteroaryl,  $-NHC(=O)$ -aryl,  $-NHC(=O)$ -heteroaryl,  $-C(=O)NH$ -aryl,  $-C(=O)NH$ -heteroaryl,  $(C_1-C_6)$  alkyl,  $-O-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-S-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-NH-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-NHC(=O)-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-C(=O)NH-(C_1-C_6)$  alkyl,  $-O-(C_1-C_6)$  cycloalkyl,  $-S-(C_1-C_6)$  cycloalkyl,  $-NH-(C_1-C_6)$  cycloalkyl,  $-NHC(=O)-(C_1-C_6)$  cycloalkyl, or  $-C(=O)NH-(C_1-C_6)$  cycloalkyl; each alkyl, aryl, cycloalkyl, or heteroaryl optionally substituted with one or

more of  $R_6$ , and when  $R_5$  is substituted with more than one  $R_6$ , the substituents can be identical or different;

$R_6$  is hydrogen, halogen, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OH, -SH, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -C(=O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)R<sub>7</sub>, -NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -C(=O)R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -SO<sub>2</sub>-aryl, -SO<sub>2</sub>-heteroaryl, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -NHC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -C(=O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -NHC(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, -C(=O)NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, heterocycloalkyl, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl-OR<sub>7</sub>, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkenyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl-cycloalkyl, -O-alkenyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl substituted with aryl, aryl, heteroaryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroaryl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -S-aryl, or -S-heteroaryl; each alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, alkenyl, or alkynyl optionally substituted with one or more of  $R_{13}$ , and when  $R_6$  is substituted with more than one  $R_{13}$ , the substituents can be identical or different;

$R_7$  and  $R_8$  are each independently hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyl, cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, or -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroaryl; or  $R_7$  and  $R_8$  together may form a five- to seven-membered cyclic group containing up to 3 heteroatoms selected from N, O, or S;

$R_{13}$  is halogen, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -CO<sub>2</sub>H, -OH, -CF<sub>3</sub>, hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, aryl, heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyl, cycloalkyl, cycloalkyl substituted with -OH, aryl substituted with -NH<sub>2</sub>, aryl substituted with -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, or -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroaryl;

$R_{17}$  and  $R_{18}$  are each independently hydrogen, halogen, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>11</sub>, or -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl;

$R_{11}$  is aryl, heteroaryl, or cycloalkyl; and

$n$  is 0, 1, 2, 3, or 4.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2007/012814

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

SUPERKO, Colleen  
Wilmer Cutler Pickering Hale And Dorr LLP  
60 State Street  
Boston, MA 02109  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

|                                                                      |                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>06 September 2007 (06.09.2007)   |                                                                        |
| Applicant's or agent's file reference<br>36119.323WO/AM102428        | IMPORTANT NOTIFICATION                                                 |
| International application No.<br>PCT/US2007/012814                   | International filing date (day/month/year)<br>31 May 2007 (31.05.2007) |
| International publication date (day/month/year)<br>Not yet published | Priority date (day/month/year)<br>02 June 2006 (02.06.2006)            |
| Applicant<br>WYETH et al                                             |                                                                        |

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

| Priority date             | Priority application No. | Country or regional Office<br>or PCT receiving Office | Date of receipt<br>of priority document |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 02 June 2006 (02.06.2006) | 60/810,292               | US                                                    | 22 August 2007 (22.08.2007)             |

|                                                                                               |                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br>Athina Nickitas-Etienne |
| Facsimile No. +41 22 338 82 70                                                                | Facsimile No. +41 22 338 82 70                |
|                                                                                               | Telephone No. +41 22 338 74 04                |

MÉTODOS PARA PREPARAR DERIVADOS DE ÁCIDO GLUTÁMICO Y SUS  
INTERMEDIOS

A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a varias  
5 publicaciones. Las descripciones de estas publicaciones se  
incorporan en su totalidad como referencia en esta solicitud con  
el fin de describir más completamente el estado de la técnica  
como se conoce por aquellos expertos hasta la fecha de la  
invención descrita y reivindicada aquí.

10

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad bajo el 35  
U.S.C. §119(e) para la Solicitud de Patente Estadounidense No. de  
15 Serie 60/810,292 presentada en Junio 2, 2006 y se incorpora aquí  
como referencia en su totalidad.

Campo de la Invención

20 La presente invención se relaciona con métodos novedosos para la  
preparación de derivados de ácido glutámico y sus intermedios.  
Los derivados de ácido glutámico son útiles como inhibidores de  
metaloproteinasa.

25

Antecedente de la Invención

Las metaloproteinasas, que incluyen metaloproteinasas de matriz y  
agrecanasas, se conocen por tener un papel en la degradación del  
tejido conectivo. Las metaloproteinasas de matriz ("MMP")

constituyen una superfamilia de enzimas proteolíticas que se relacionan genéticamente y son capaces de degradar casi todos los constituyentes de la matriz extracelular y la membrana básica que restringe el movimiento celular. Las agrecanasas son miembros de la familia de proteínas ADAMTS (una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina). La agrecanasa-1 y agrecanasa-2 se han designado ADAMTS-4 y ADAMTS-5, respectivamente (Tang B.L., *Int J Biochem Cell Biol* 2001, 33, 33-44).

10

La familia ADAMTS está involucrada en la división del agrecano, un componente de cartílago también conocido como proteoglicano sulfato condroitina de agregación grande (Abbaszade I. et al., *J Biol Chem* 1999, 274, 23443-23450), procesamiento de procolágeno (Colige A. et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94, 2374-2379), angiogenia (Vazquez F. et al., *J Biol Chem* 1999, 274, 23349-23357), inflamación (Kuno K. et al., *J Biol Chem* 1997, 272, 556-562) e invasión de tumor (Masui T. et al., *J Biol Chem* 1997, 272, 556-562). También se ha mostrado el MMP por dividir el agrecano.

20

La pérdida de agrecano ha estado implicada en la degradación de cartílago articular en enfermedades artríticas, por ejemplo la osteoartritis es una enfermedad debilitante que afecta por lo menos a 30 millones de norteamericanos. La degradación del cartílago articular y el dolor crónico resultante puede reducir de forma severa la calidad de vida. Una característica importante e inicial del proceso osteoartrítico es la pérdida de agrecano de la matriz extracelular, que resulta en deficiencia en las características bioquímicas del cartílago. De la misma manera, se

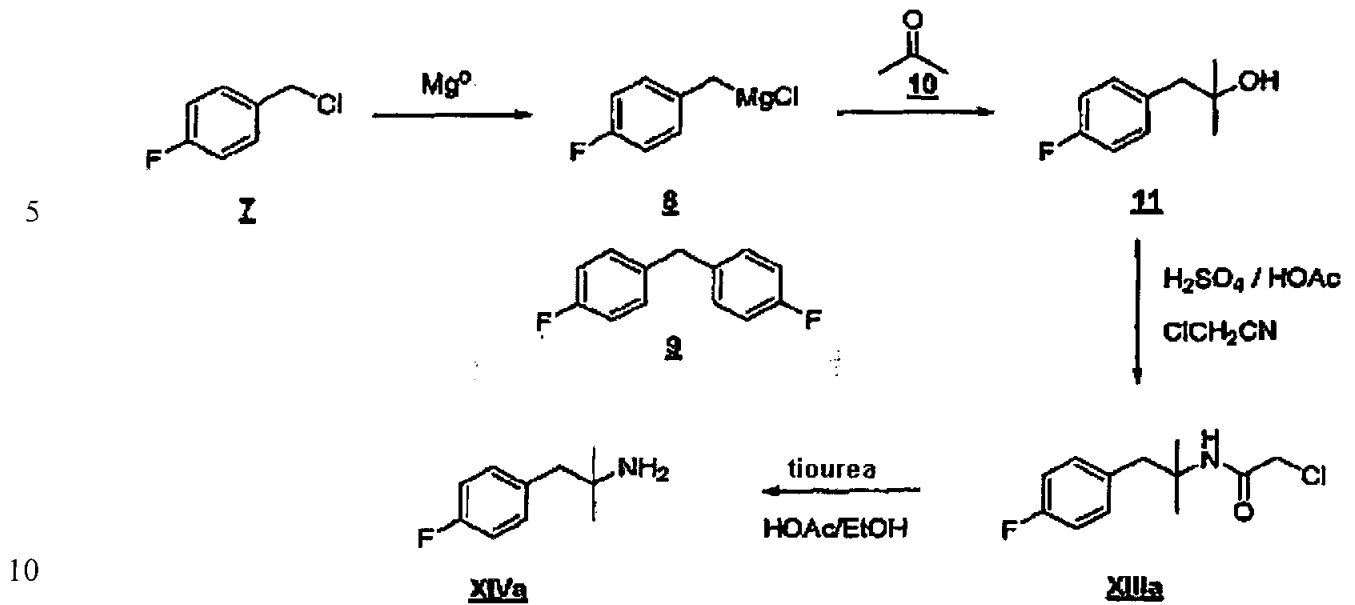
25

conoce que el MMP y las agregasas juegan un papel en muchos trastornos en los que ocurre la degradación o destrucción de la proteína extracelular, tal como cáncer, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("COPD"), aterosclerosis, degeneración macular relacionada con la edad, infarto del miocardio, úlcera de cornea y otras enfermedades de superficie ocular, hepatitis, aneurismas aórticos, tendinitis, enfermedades del sistema nervioso central, cicatrización anormal de heridas, angiogenia, reestenosis, cirrosis, esclerosis múltiple, glomerulonefritis, enfermedad del anfitrión versus injerto, diabetes, enfermedad inflamatoria del intestino, choque, degradación de disco intervertebral, apoplejía, osteopenia, y enfermedades periodontales.

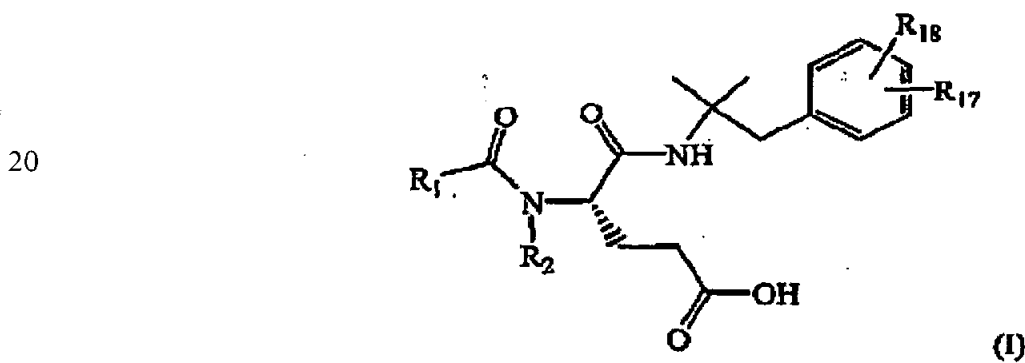
Los derivados de ácido glutámico y su preparación se describen en las solicitudes de Patente U.S. comúnmente asignadas Nos. de Serie 60/697,590, presentada en Julio 11, 2005, y 60/726,441, presentada en Octubre 13, 2005, y en la WO2007/008994 y la WO/2007/044100.

En un intento por sintetizar un intermedio clave XIVa de acuerdo con el Esquema 1, este encuentra que la etapa Grignard es difícil de controlar. Por ejemplo, la formación del reactivo Grignard 8 algunas veces no es confiable. Adicionalmente, es difícil evitar o limitar la formación del producto de homoacoplamiento 9. Así, subsiste la necesidad de encontrar un método más eficiente que pueda ser adecuado para la fabricación comercial de los derivados de ácido glutámico y sus intermedios.

Esquema 1

Resumen de la Invención

En un aspecto, la invención proporciona métodos novedosos como se describe en las reivindicaciones adjuntas para preparar un compuesto de la fórmula (I) y sus intermedios, o sus sales farmacéuticamente aceptables,



en donde:

25

$R_1$  es fenilo, heteroarilo, bifenilo, arilo bicíclico, arilo tricíclico, heteroarilo bicíclico, o heteroarilo tricíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de  $R_5$  o  $R_6$ , y cuando  $R_1$  se sustituye con más de uno de  $R_5$  o  $R_6$ , los

sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;

$R_2$  es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ),  $-(CH_2)_nR_{11}$ ,  $-OH$ , o  $-O$ -alquilo ( $C_1-C_6$ );

5

$R_5$  es arilo, heteroarilo,  $-(CH_2)_n$ -arilo,  $-(CH_2)_n$ -heteroarilo,  $-O$ -arilo,  $-O$ -heteroarilo,  $-S$ -arilo,  $-S$ -heteroarilo,  $-NH$ -arilo,  $-NH$ -heteroarilo,  $-C(=O)$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-C(=O)$ -arilo,  $-C(=O)$ -heteroarilo,  $-SO_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-SO_2$ -arilo,  $-SO_2$ -heteroarilo,  $-SO_2NH$ -arilo,  $-SO_2NH$ -heteroarilo,  $-NHSO_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NHSO_2$ -arilo,  $-NHSO_2$ -heteroarilo,  $-NHC(=O)$ -arilo,  $-NHC(=O)$ -heteroarilo,  $-C(=O)NH$ -arilo,  $-C(=O)NH$ -heteroarilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-O$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-S$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NH$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NHC(=O)$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-C(=O)NH$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-O$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-S$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NH$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NHC(=O)$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ), o  $-C(=O)NH$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ); cada alquilo, arilo, cicloalquilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más de  $R_6$ , y cuando  $R_5$  se sustituye con más de un  $R_6$ , los

20 sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;

$R_6$  es hidrógeno, halógeno,  $-CN$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NR_7R_8$ ,  $-C(=O)NR_7R_8$ ,  $-NR_8C(=O)R_7$ ,  $-NR_8CO_2R_7$ ,  $-CO_2R_7$ ,  $-C(=O)R_7$ ,  $-SO_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-SO_2$ -arilo,  $-SO_2$ -heteroarilo,  $-SO_2R_7$ ,  $-NR_7SO_2R_8$ ,  $-SO_2NR_7R_8$ ; alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-O$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-S$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NH$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NHC(=O)$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-C(=O)NH$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-O$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-S$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NH$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NHC(=O)$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-C(=O)NH$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ),

25

heterocicloalquilo, -alquilo ( $C_1-C_6$ )-OR<sub>7</sub>, alquinilo ( $C_2-C_6$ ),  
alquenilo ( $C_2-C_6$ ), -O-alquilo ( $C_1-C_6$ )-cicloalquilo, -O-  
alquenilo, -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido con arilo, arilo,  
heteroarilo,  $-(CH_2)_n$ -arilo,  $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, -O-arilo, -  
5 O-heteroarilo, -S-arilo, o -S-heteroarilo; cada alquilo,  
arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo,  
alquenilo, o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o  
más de R<sub>13</sub>, y cuando R<sub>6</sub> se sustituye con más de un R<sub>13</sub>, los  
sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;

10

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo ( $C_1-$   
 $C_6$ ), arilo, heteroarilo, alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-$   
 $C_6$ ), cicloalquilo,  $-(CH_2)_n$ -arilo, o  $-(CH_2)_n$ -heteroarilo; o R<sub>7</sub>  
y R<sub>8</sub> junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se  
15 adhieren pueden formar un grupo cíclico de cinco- a siete-  
miembros que contiene hasta 3 heteroátomos cada uno  
independientemente seleccionado de N, O, o S;

20

R<sub>13</sub> es halógeno, -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -CO<sub>2</sub>H, -OH, -CF<sub>3</sub>, hidrógeno,  
alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, heteroarilo, alquenilo ( $C_2-C_6$ ),  
alquinilo ( $C_2-C_6$ ), cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con  
-OH, arilo sustituido con -NH<sub>2</sub>, arilo sustituido con -O-  
alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-(CH_2)_n$ -arilo, o  $-(CH_2)_n$ -heteroarilo;

25

R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -  
CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ),  
alquinilo ( $C_2-C_6$ ), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, -  
 $(CH_2)_n$ R<sub>11</sub>, o -O-alquilo ( $C_1-C_6$ );

R<sub>11</sub> es arilo, heteroarilo, o cicloalquilo; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona derivados de ácido glutámico y sus intermedios, o sus sales farmacéuticamente aceptables preparados por tales métodos novedosos.

### Descripción Detallada de la Invención

10

#### Definiciones

Todo lo dicho de un grupo, tal como alquilo, se entiende para los propósitos de esta especificación para abarcar ambas formas  
15 sustituidas y no sustituidas.

El término "alquilo", como se utiliza aquí, si se utiliza solo o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifática saturada sustituida o no sustituida e incluye, pero no  
20 se limita a, cadenas rectas y ramificadas que contienen de 1 a 12 átomos de carbono, o en algunos casos, de 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se especifique explícitamente de otra forma. Por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, i-butilo y t-butilo son abarcados por el término "alquilo." alquilo-(C<sub>1</sub>-  
25 C<sub>6</sub>) incluye grupos alifáticos de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 6 carbonos. Específicamente incluidos dentro de la definición de "alquilo" son aquellas cadenas de hidrocarburo alifático que se sustituyen opcionalmente. En una modalidad, un alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más de los

-5400099

siguientes grupos: -V-halógeno, -V-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-N(R')<sub>2</sub>, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>,  
 5 o -V-CN, en donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, o arilo no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cada tal grupo que sirve como sustituyente opcional puede contener hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de  
 10 carbono.

El número de átomos de carbono como se utiliza en las definiciones aquí se refiere a estructura de carbono y ramificación de carbono, pero no incluye átomos de carbono de los  
 15 sustituyentes, tal como sustituciones alcoxi y similares.

El término "alquenilo", como se utiliza aquí, si se utiliza solo o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena de hidrocarburo etilénicamente insaturada sustituida o no sustituida  
 20 e incluye, pero no se limita a, cadenas rectas y ramificadas que tienen 2 a 8 átomos de carbono y que contienen por lo menos un enlace doble. En una modalidad, el grupo funcional alquenilo tiene 1 o 2 enlaces dobles. Tales grupos funcionales alquenilo pueden existir en las conformaciones E o Z y los compuestos de  
 25 esta invención incluyen ambas conformaciones. Alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) incluye una cadena recta o ramificada de 2 a 6 carbonos que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Específicamente incluidos dentro de la definición de "alquenilo" están aquellas cadenas de hidrocarburo alifáticas que se sustituyen

opcionalmente. En una modalidad, un heteroátomo, tal como O, S o N, adherido a un alquenilo no se adhiere a un átomo de carbono que está unido a un enlace doble. En una modalidad, un alquenilo se sustituye opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: -V-halógeno, -V-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -V-alquenilo- ( $C_2-C_6$ ), -V-alquinilo- ( $C_2-C_6$ ), -V- $N(R')$ <sub>2</sub>, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'COR', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, o -V-CN, en donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo- ( $C_1-C_6$ ) no sustituido, o arilo no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo- ( $C_1-C_6$ ). Cada tal grupo que sirve como sustituyente opcional puede contener hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono.

El término "alquinilo", como se utiliza aquí, si se utiliza solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo funcional hidrocarburo que contiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono. Alquinilo ( $C_2-C_6$ ) incluye una cadena recta o ramificada de 2 a 6 carbonos que tiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono. En una modalidad, un alquinilo se sustituye opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: -V-halógeno, -V-alquilo- ( $C_1-C_6$ ), -V-alquenilo- ( $C_2-C_6$ ), -V-alquinilo- ( $C_2-C_6$ ), -V- $N(R')$ <sub>2</sub>, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, o -V-CN, en donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo- ( $C_1-C_6$ ) no sustituido, o arilo no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo- ( $C_1-C_6$ ). Cada tal grupo que sirve como sustituyente opcional puede contener hasta 12 átomos de carbono,

preferiblemente hasta 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico, tricíclico, fusionado, puenteado, o espiro monovalente saturado, en donde los átomos de carbono se localizan adentro o afuera del sistema de anillo, por ejemplo, de 3-15 átomos de carbono. Cualquier posición de anillo adecuada del grupo funcional cicloalquilo se puede ligar covalentemente a la estructura química definida. Ejemplos de grupos funcionales cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, cicloheptilo, norbornilo, adamantilo, espiro[4.5]decanilo, y homólogos, isómeros, y similares. Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> incluye anillos saturados, monocíclicos de 3 a 6 carbonos. En una modalidad, un cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: -V-halógeno, -V-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquenilo- (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-N(R')<sub>2</sub>, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, o -V-CN, en donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, o arilo no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cada tal grupo que sirve como sustituyente opcional puede contener hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono.

"Heteroarilo" se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del

grupo que consiste de átomos de oxígeno, nitrógeno, y azufre en el anillo y se pueden fusionar con un anillo carbocíclico o heterocíclico en cualquier posición posible (por ejemplo fusionado a uno o más anillos carbocíclico o heterocíclico, cada uno tiene 5-8 átomos en el anillo, el anillo heterocíclico fusionado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de átomos de oxígeno, nitrógeno, y azufre en el anillo). Grupos heteroarilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, furanoilo, furazaniilo, homopiperazinilo, imidazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, piraniilo, pirazinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, y triazolilo. En una modalidad, un heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: -V-halógeno, -V-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -V-alqueniilo- ( $C_2-C_6$ ), -V-alquiniilo- ( $C_2-C_6$ ), -V-N(R')<sub>2</sub>, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, o -V-CN, en donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo- ( $C_1-C_6$ ) no sustituido, o arilo no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo- ( $C_1-C_6$ ). Cada tal grupo que sirve como sustituyente opcional puede contener hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o sistema de anillo que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos

seleccionados de N, O, y S, cada uno del anillo o sistema de anillo es de 5 a 7-miembros. Grupos heterocicloalquilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, azepanilo, azetidino, aziridinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranoilo, y tiomorfolinilo. En una modalidad, un heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más de los siguientes: -V-halógeno, -V-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alqueno-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V--alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-N(R')<sub>2</sub>, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, o -V-CN, en donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, o arilo no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cada tal grupo que sirve como sustituyente opcional puede contener hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono.

El término "arilo" como se utiliza aquí como un grupo o parte de un grupo se refiere a un sistema de anillo carbocíclico aromático, por ejemplo, de 6 a 14 átomos de carbono tal como fenilo, que se puede sustituir opcionalmente. Un grupo arilo se pueden fusionar con un anillo carbocíclico o heterocíclico en cualquier posición posible (por ejemplo fusionado a uno o más anillos carbocíclico o heterocíclico, cada uno tiene 5-8 átomos en el anillo, el anillo heterocíclico fusionado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de átomos de oxígeno, nitrógeno, y azufre en el anillo). "Fenilo", como se utiliza aquí, si se utiliza solo o como parte de otro grupo, se

refiere a un grupo fenilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, un grupo arilo tal como fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más de los siguientes: -V-halógeno, -V-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-N(R')<sub>2</sub>, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, o -V-CN, en donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, o arilo no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cada tal grupo que sirve como sustituyente opcional puede contener hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono.

El término "bifenilo" como se utiliza aquí se refiere a dos grupos fenilo conectados a un sitio de carbono en cada anillo. En una modalidad, uno o ambos grupos fenilo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: -V-halógeno, -V-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-N(R')<sub>2</sub>, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, o -V-CN, en donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, o arilo no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cada tal grupo que sirve como sustituyente opcional puede contener hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono.

El término "biarilo" como se utiliza aquí se refiere a dos grupos arilo conectados a un sitio de carbono en cada anillo. En una

modalidad, uno o ambos grupos arilo independientemente se sustituyen opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: -V-halógeno, -V-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -V-alquenilo- ( $C_2-C_6$ ), -V-alquinilo- ( $C_2-C_6$ ), -V- $N(R')$ <sub>2</sub>, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R',  
5 -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub> o -V-CN, en donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo- ( $C_1-C_6$ ) no sustituido, o arilo no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo ( $C_1-C_6$ ). Cada tal grupo  
10 que sirve como sustituyente opcional puede contener hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono.

El término "arilo bicíclico" como se utiliza aquí se refiere a dos grupos carbocíclico fusionados, en donde uno o ambos de los  
15 grupos carbocíclico es aromático. Por ejemplo, un arilo bicíclico puede contener de 8 a 12 átomos en el anillo. En una modalidad, uno o ambos grupos carbocíclico del arilo bicíclico independientemente se sustituyen opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: -V-halógeno, -V-alquilo- ( $C_1-C_6$ ), -V-  
20 alquenilo- ( $C_2-C_6$ ), -V-alquinilo- ( $C_2-C_6$ ), -V- $N(R')$ <sub>2</sub>, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, o -V-CN, en donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo- ( $C_1-C_6$ ) no sustituido, o arilo no sustituido; y en donde  
25 cada V es independientemente un enlace o alquilo- ( $C_1-C_6$ ). Cada tal grupo que sirve como sustituyente opcional puede contener hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono.

El término "arilo tricíclico" como se utiliza aquí se refiere a tres grupos carbocíclico fusionados, en donde dos o tres de los grupos carbocíclico es aromático. Por ejemplo, un arilo tricíclico puede contener de 13 a 18 átomos en el anillo. En una  
5 modalidad, uno o más de los grupos carbocíclico del arilo tricíclico independientemente se sustituyen opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: -V-halógeno, -V-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-N(R')<sub>2</sub>, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-  
10 NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, o -V-CN, en donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, o arilo no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cada tal grupo que sirve como  
15 sustituyente opcional puede contener hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono.

El término "heteroarilo bicíclico" como se utiliza aquí se refiere a dos grupos cíclicos fusionados, en donde uno o ambos de  
20 los grupos cíclicos es aromático y contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados de O, S, y N. Por ejemplo, un heteroarilo bicíclico puede contener de 8 a 12 átomos en el anillo, y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N, y S en cada anillo. En una modalidad, uno o ambos grupos cíclicos  
25 independientemente se sustituyen opcionalmente con uno o más de los siguientes grupos: -V-halógeno, -V-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-N(R')<sub>2</sub>, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>

o -V-CN, en donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, o arilo no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cada tal grupo que sirve como sustituyente opcional puede contener hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono.

El término "heteroarilo tricíclico" como se utiliza aquí se refiere a tres grupos cíclicos fusionados, en donde dos o tres de los grupos cíclicos es aromático y por lo menos un grupo aromático contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S, y N. Por ejemplo, un arilo tricíclico puede contener de 13 a 18 átomos en el anillo, y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N, y S en cada anillo. En una modalidad, los grupos cíclicos se sustituyen independientemente con uno o más de los siguientes grupos: -V-halógeno, -V-alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-N(R')<sub>2</sub>, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, o -V-CN, en donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, o arilo no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cada tal grupo que sirve como sustituyente opcional puede contener hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono.

25

Un grupo funcional opcionalmente sustituido se puede sustituir con uno o más sustituyentes, ejemplos de los cuales son como se ilustran aquí. En una modalidad, un grupo funcional "opcionalmente sustituido" se sustituye con uno o más de los

siguientes: -V-halógeno, -V- alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquenilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-alquinilo-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -V-N(R')<sub>2</sub>, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO<sub>2</sub>R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO<sub>2</sub>R', -V-NO<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -V-SO<sub>2</sub>R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO<sub>2</sub>R', -V-C(=O)N(R')<sub>2</sub>, o -V-CN, en  
5 donde cada R' es independientemente hidrógeno, alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, o arilo no sustituido; y en donde cada V es independientemente un enlace o alquilo-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cada tal grupo que sirve como sustituyente opcional puede contener hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono.

10

Cuando tales grupos funcionales son sustituidos, por ejemplo, ellos pueden típicamente ser mono-, di-, tri- o persustituidos. Ejemplos para un sustituyente halógeno incluyen 1-bromo vinilo, 1-fluorovinilo, 1,2-difluorovinilo, 2,2-difluorovinilo, 1,2,2-  
15 trifluorovinilo, 1,2-dibromoetano, 1,2 difluoroetano, 1-fluoro-2-bromoetano, CF<sub>2</sub>F<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, y similares.

El término halógeno incluye bromo, cloro, flúor, y yodo.

20 Por simplicidad, los puntos de conexión ("") no se representan. Cuando un átomo o compuesto se describe para definir una variable, se entiende que éste está destinado a reemplazar la variable en una forma para satisfacer la valencia del átomo o compuesto. Por ejemplo, si "X\*" es C(R\*)=C(R\*), ambos átomos de  
25 carbono forman una parte del anillo con el fin de satisfacer sus respectivas valencias. En forma similar, cuando están presentes los sustituyentes divalentes, se entiende que ellos no se limitan al orden listado, por ejemplo, como se utiliza en esta especificación "OCH<sub>2</sub>" abarca CH<sub>2</sub>O y OCH<sub>2</sub>.

El término "grupo protector amina" como se utiliza aquí se refiere a un grupo funcional que bloquea temporalmente un sitio reactivo amina en un compuesto. Generalmente, este se hace de tal manera que una reacción química se pueda llevar a cabo en otro sitio reactivo en un compuesto multifuncional o para de otra forma estabilizar la amina. En una modalidad, un grupo protector amina se remueve selectivamente mediante una reacción química. Un grupo protector amina de ejemplo es un grupo protector 9-fluorenilmetoxycarbonilo. Otro grupo protector amina de ejemplo es un grupo organoxycarbonilo, es decir cuando la amina se protege como un carbamato. Los carbamatos incluyen, sin limitación, carbamato de t-butilo, carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 2,2,2-tricloroetilo, carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, carbamato de bencilo, carbamato de p-metoxibencilo, carbamato de p-nitrobencilo, carbamato de p-bromobencilo, carbamato de p-clorobencilo, y carbamato de 2,4-diclorobencilo. Ver, Greene and Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, John Wiley & Sons (1999).

El término "grupo protector de ácido carboxílico" como se utiliza aquí se refiere a un grupo funcional que bloquea temporalmente un sitio reactivo de ácido carboxílico en un compuesto. De manera general, esto se hace de tal manera que se pueda llevar a cabo una reacción química en otro sitio reactivo en un compuesto multifuncional o para estabilizar de otra forma el ácido carboxílico. En una modalidad, un grupo protector de ácido carboxílico se puede remover selectivamente mediante una reacción

química. Un grupo protector de ácido carboxílico de ejemplo es un grupo protector de éster alquilo, tal como un éster de terc-butilo. Ver, Greene and Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, John Wiley & Sons (1999).

5

El término "trastorno relacionado con metaloproteinasa" se utiliza aquí para referirse a una afección para la que podría ser benéfico modular la actividad de la metaloproteinasa. Trastornos relacionados con la metaloproteinasa de ejemplo incluyen, sin  
10 limitación, trastornos artríticos, osteoartritis, cáncer, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, degeneración macular relacionada con la edad, infarto del miocardio, úlcera de cornea y otras enfermedades de superficie ocular, hepatitis, aneurismas  
15 aórticos, tendinitis, enfermedades del sistema nervioso central, cicatrización anormal de heridas, angiogenia, reestenosis, cirrosis, esclerosis múltiple, glomerulonefritis, enfermedad del anfitrión versus injerto, diabetes, enfermedad inflamatoria del intestino, choque, degradación de disco intervertebral,  
20 apoplejía, osteopenia, y enfermedades periodontales.

El término "modulador de metaloproteinasa" se refiere a un compuesto que es capaz de modular la expresión de una metaloproteinasa. Por ejemplo, un modulador de metaloproteinasa  
25 puede mejorar la expresión de metaloproteinasa. Un modulador de metaloproteinasa también puede ser un inhibidor de una metaloproteinasa.

El término "aislado y purificado" como se utiliza aquí se refiere

a un aislado que se separa de los otros componentes de una mezcla de reacción o una fuente natural. En ciertas modalidades, el aislado contiene por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 55%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 65%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 75%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 85%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, o por lo menos aproximadamente 98% del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto por peso del aislado.

Como se utiliza aquí, un compuesto de la invención incluye su sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se utiliza aquí se refiere a una sal de un ácido y un átomo de nitrógeno básico de un compuesto de la presente invención. Las sales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, clorhidrato, bromuro, bromhidrato, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, canforsulfonato, naptalenosulfonato, propionato, succinato, fumarato, maleato, malonato, mandelato, malato, ftalato, y pamoato. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se utiliza aquí también se refiere a una sal de un compuesto de la presente invención que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y

una base. Bases de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de metales alcali que incluyen sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tal como aluminio y zinc; amoniaco, aminas orgánicas tales como mono-, di-, o tri-  
5 alquilaminas hidroxilo sustituidas o no sustituidas, diciclohexilamina; amina tributilo; piridina; N-metilo, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-OH-  
alquilamina-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), tal como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina  
10 o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" también incluye un hidrato de un compuesto de la presente invención.

15 El término "sustancialmente libre de su enantiómero opuesto correspondiente" como se utiliza aquí significa que el compuesto contiene no más de aproximadamente 10% por peso de su enantiómero opuesto correspondiente. En otras modalidades, el compuesto que  
20 es sustancialmente libre de su enantiómero opuesto correspondiente contiene no más de aproximadamente 5%, no más de aproximadamente 1%, no más de aproximadamente 0.5%, o no más de aproximadamente 0.1% por peso de su enantiómero opuesto correspondiente. Un enantiómero que está sustancialmente libre de  
25 su enantiómero opuesto correspondiente incluye un compuesto que se ha aislado y purificado se ha preparado sustancialmente libre de su enantiómero opuesto correspondiente.

El término "tautómero" como se utiliza aquí se refiere a

compuestos producidos por el fenómeno en donde un protón de un átomo de una molécula cambia a otro átomo. Ver, Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, páginas 69-74 (1992).

5

Las siguientes abreviaturas como se utiliza aquí significan:

Ac es acetato;

ACN es acetonitrilo;

10 

Boc es carbamato de t-butilo;

Bu es butilo;

DMF es dimetilformamida;

DMSO es dimetilsulfóxido;

Et es etilo;

15 

HPLC es cromatografía líquida de alta presión;

IPA es alcohol isopropílico;

Me es metilo;

NMM es N-metilmorfolina;

RMN es resonancia magnética nuclear;

20 

TBME es éter de metil t-butilo;

TFA es ácido trifluoroacético; y

THF es tetrahidrofurano.

Compuestos y Sales Farmacéuticamente Aceptables de los Compuestos

25 

de la Invención

Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico y algunos de los compuestos o sales

farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención puede contener más de un centro asimétrico o ningún centro asimétrico, y pueden así producir isómeros ópticos, diastereómeros y mezclas racémicas. Mientras se describen con o independiente de un centro asimétrico particular en los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención, la presente invención incluye tales isómeros ópticos y diastereómeros, así como también estereoisómeros R y S enantioméricamente puros, racémicos y resueltos, y también otras mezclas de los estereoisómeros R y S y sus sales farmacéuticamente aceptables. Cuando se proporciona un estereoisómero, este puede en algunas modalidades ser proporcionado sustancialmente libre de sus enantiómeros opuestos correspondientes.

En adición, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Tales tautómeros pueden ser transitorios o aislables como un producto estable. Estos tautómeros están dentro del alcance de la presente invención.

Los profármacos de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos están también dentro del alcance de la presente invención.

#### Ilustración Adicional de la Presente Invención

Para los compuestos de las fórmulas (I) a (XIV) y todos los reactivos utilizados en su preparación, y a lo largo de la

especificación, los símbolos se definen como sigue a menos que se anote de otra forma:

- $R_1$  es fenilo, heteroarilo, bifenilo, arilo bicíclico, arilo  
 5 tricíclico, heteroarilo bicíclico, o heteroarilo tricíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de  $R_5$  o  $R_6$ , y cuando  $R_1$  se sustituye con más de uno de  $R_5$  o  $R_6$ , los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;
- 10  $R_2$  es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenoilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ),  $-(CH_2)_nR_{11}$ ,  $-OH$ , o  $-O$ -alquilo ( $C_1-C_6$ );
- $R_5$  es arilo, heteroarilo,  $-(CH_2)_n$ -arilo,  $-(CH_2)_n$ -heteroarilo,  $-O$ -arilo,  $-O$ -heteroarilo,  $-S$ -arilo,  $-S$ -heteroarilo,  $-NH$ -arilo,  
 15  $-NH$ -heteroarilo,  $-C(=O)$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-C(=O)$ -arilo,  $-C(=O)$ -heteroarilo,  $-SO_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-SO_2$ -arilo,  $-SO_2$ -heteroarilo,  $-SO_2NH$ -arilo,  $-SO_2NH$ -heteroarilo,  $-NHSO_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NHSO_2$ -arilo,  $-NHSO_2$ -heteroarilo,  $-NHC(=O)$ -arilo,  $-NHC(=O)$ -heteroarilo,  $-C(=O)NH$ -arilo,  $-C(=O)NH$ -heteroarilo,  
 20 alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-O$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-S$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NH$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NHC(=O)$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-C(=O)NH$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-O$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-S$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NH$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NHC(=O)$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ), o  $-C(=O)NH$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ); cada alquilo, arilo,  
 25 cicloalquilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más de  $R_6$ , y cuando  $R_5$  se sustituye con más de un  $R_6$ , los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;
- $R_6$  es hidrógeno, halógeno,  $-CN$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ , -

$\text{NR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$ ,  $-\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$ ,  $-\text{SO}_2$ -alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{SO}_2$ -arilo,  $-\text{SO}_2$ -heteroarilo,  $-\text{SO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ ; alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{O}$ -alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{S}$ -alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{NH}$ -alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{NHC}(=\text{O})$ -alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{O}$ -cicloalquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{S}$ -cicloalquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{NH}$ -cicloalquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{NHC}(=\text{O})$ -cicloalquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -cicloalquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ), heterocicloalquilo,  $-\text{alquilo}$  ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )- $\text{OR}_7$ , alquinilo ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), alquenilo ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{O}$ -alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-cicloalquilo,  $-\text{O}$ -alquenilo,  $-\text{O}$ -alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ) sustituido con arilo, arilo, heteroarilo,  $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo,  $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo,  $-\text{O}$ -arilo,  $-\text{O}$ -heteroarilo,  $-\text{S}$ -arilo, o  $-\text{S}$ -heteroarilo; cada alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquenilo, o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más de  $\text{R}_{13}$ , y cuando  $\text{R}_6$  se sustituye con más de un  $\text{R}_{13}$ , los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;

$\text{R}_7$  y  $\text{R}_8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ), arilo, heteroarilo, alquenilo ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), alquinilo ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), cicloalquilo,  $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, o  $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo; o  $\text{R}_7$  y  $\text{R}_8$  junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren pueden formar un grupo cíclico de cinco- a siete-miembros que contiene hasta 3 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de N, O, o S;

$\text{R}_{11}$  es arilo, heteroarilo, o cicloalquilo;

$\text{R}_{13}$  es halógeno,  $-\text{O}$ -alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CF}_3$ , hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ), arilo, heteroarilo, alquenilo ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ),

alquinilo ( $C_2-C_6$ ), cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con -OH, arilo sustituido con  $-NH_2$ , arilo sustituido con -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-(CH_2)_n$ -arilo, o  $-(CH_2)_n$ -heteroarilo;

5  $R_{16}$  es alquilo ( $C_1-C_6$ );

$R_{17}$  y  $R_{18}$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -CN,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, -  
10  $(CH_2)_n R_{11}$ , o -O-alquilo ( $C_1-C_6$ );

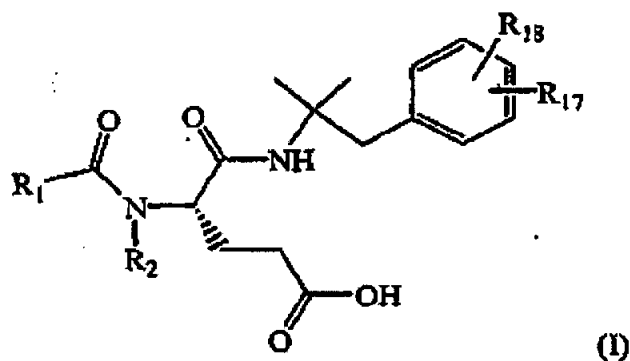
$PG_1$  es un grupo protector amina;

$PG_2$  es un grupo protector de ácido carboxílico; y

15

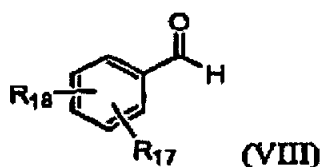
$n$  es 0, 1, 2, 3, o 4.

Los compuestos de la fórmula (I) a (XIV) incluyen compuestos enantioméricamente puros y/o grupos protectores sensibles que  
20 pueden ser lábiles a ciertas condiciones de reacción. Ventajosamente, la presente invención proporciona métodos para preparar tales compuestos sustancialmente libres de sus enantiómeros opuestos correspondientes y sin perturbar los grupos protectores cuando tales grupos se necesitan. En una modalidad,  
25 la presente invención se dirige a un método para preparar un compuesto de la fórmula (I),

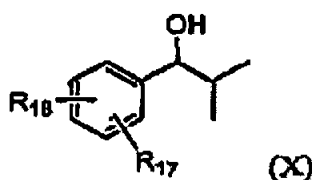


que comprende:

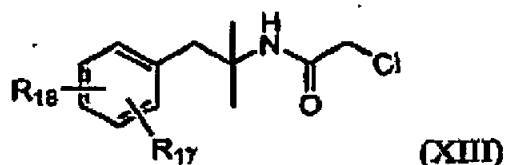
(a) tratar un compuesto de la fórmula (VIII),



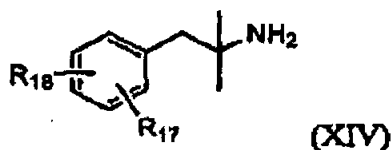
con un compuesto organometálico seleccionado del grupo que  
consiste de haluro de isopropil magnesio, haluro de  
isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc,  
preferiblemente cloruro de isopropil magnesio,  
para proporcionar un compuesto de la fórmula (X);



(b) tratar el compuesto de la fórmula (X) con por lo menos un  
ácido y cloroacetonitrilo bajo condiciones para efectuar una  
reacción Ritter (se contemplan la administración secuencial  
sin orden particular y la coadministración de dicho ácido y  
cloroacetonitrilo),  
para dar un compuesto de la fórmula (XIII),



- 5 (c) tratar el compuesto de la fórmula (XIII) con una base y/o tiourea, preferiblemente tiourea, para dar un compuesto de la fórmula (XIV);



10

- (d) opcionalmente tratar el compuesto de la fórmula (XIV) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de la fórmula (XIV);

15

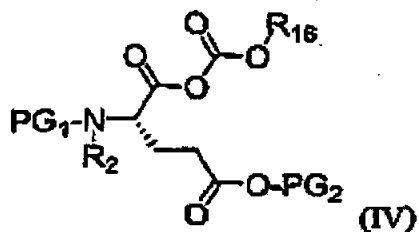
- (e) convertir el compuesto que tiene la fórmula (XIV) o su sal farmacéuticamente aceptable en el compuesto de la fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente la etapa (e) comprende adicionalmente las siguientes etapas:

20

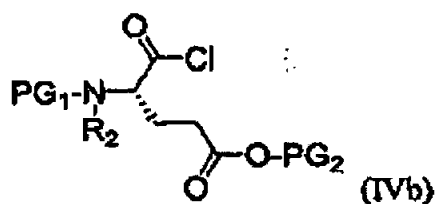
- (f) tratar el compuesto de la fórmula (XIV) o su sal farmacéuticamente aceptable con un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

25

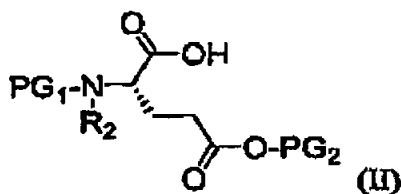
- (i) un compuesto de la fórmula (IV),



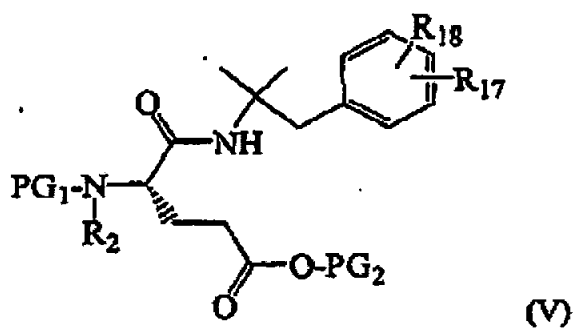
(ii) un compuesto de la fórmula (IVb), y



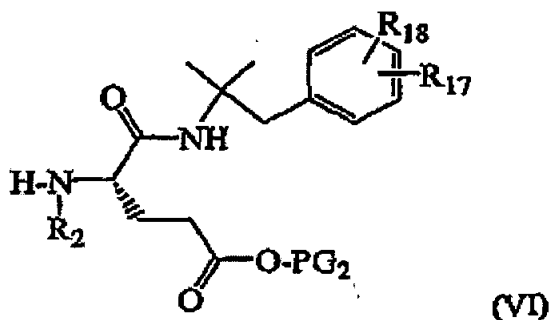
(iii) un compuesto de la fórmula (II),



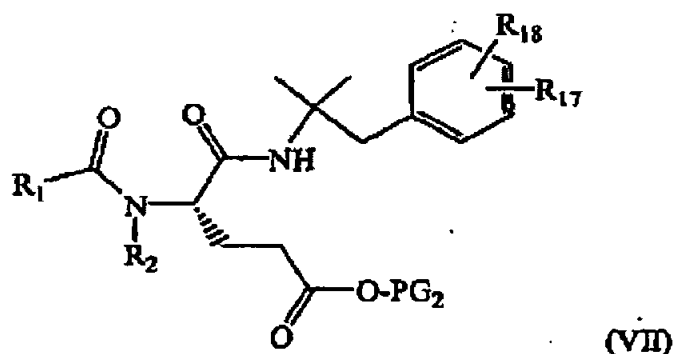
para dar un compuesto de la fórmula (V);



(g) remover el grupo protector amina del compuesto de la fórmula (V) para dar un compuesto de la fórmula (VI);

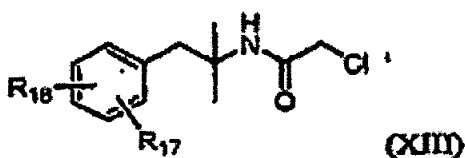


(h) tratar el compuesto de la fórmula (VI) con un cloruro ácido que tiene la fórmula  $R_1C(=O)Cl$  en la presencia de una base para dar un compuesto de la fórmula (VII); y



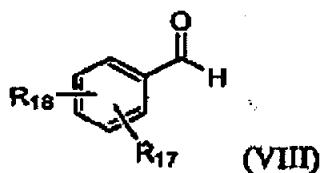
(i) remover el grupo protector de ácido carboxílico del compuesto de la fórmula (VII) para dar un compuesto de la fórmula (I).

20 En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para preparar un compuesto de la fórmula (XIII),



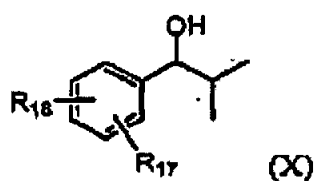
que comprende:

(a) tratar un compuesto de la fórmula (VIII),



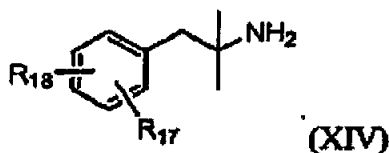
con un compuesto organometálico seleccionado del grupo que  
 5 consiste de haluro de isopropil magnesio, haluro de  
 isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc,  
 preferiblemente cloruro de isopropil magnesio,

para proporcionar un compuesto de la fórmula (X); y



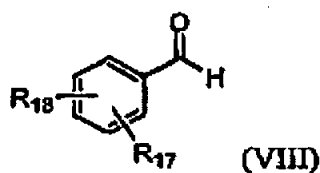
(b) tratar el compuesto de la fórmula (X) con por lo menos un  
 15 ácido y cloroacetoneitrilo bajo condiciones para efectuar una  
 reacción Ritter (se contemplan la administración secuencial  
 sin orden particular y la coadministración de dicho ácido y  
 cloroacetoneitrilo).

20 En aún otra modalidad, la presente invención se dirige a un  
 método para preparar un compuesto de la fórmula (XIV) o su sal  
 farmacéuticamente aceptable,

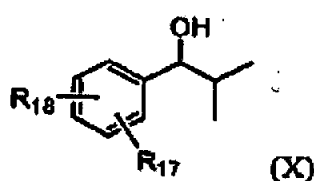


que comprende:

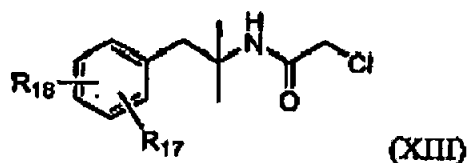
(a) tratar un compuesto de la fórmula (VIII),



5 con un compuesto organometálico seleccionado del grupo que  
 consiste de haluro de isopropil magnesio, haluro de  
 isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc,  
 preferiblemente cloruro de isopropil magnesio,  
 para proporcionar un compuesto de la fórmula (X); y



(b) tratar el compuesto de la fórmula (X) con por lo menos un  
 15 ácido y cloroacetoneitrilo bajo condiciones para efectuar una  
 reacción Ritter (se contemplan la administración secuencial  
 sin orden particular y la coadministración de dicho ácido y  
 cloroacetoneitrilo),  
 para dar un compuesto de la fórmula (XIII);

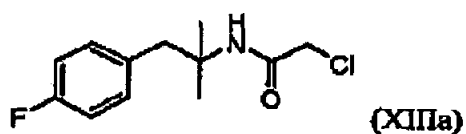


(c) tratar el compuesto de la fórmula (XIII) con una base y/o  
 25 tiourea, preferiblemente tiourea, para dar el compuesto de  
 la fórmula (XIV); y

(d) opcionalmente tratar el compuesto de la fórmula (XIV) con un  
 ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar la sal

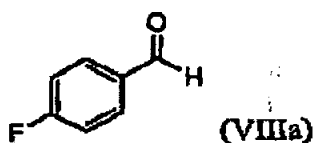
farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de la fórmula (XIV).

En una modalidad adicional, la presente invención se dirige a un método para preparar un compuesto de la fórmula (XIIIa),



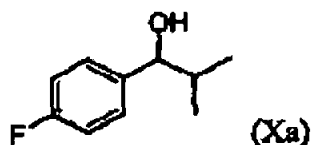
que comprende:

(a) tratar un compuesto de la fórmula (VIIIa),



con un compuesto organometálico seleccionado del grupo que consiste de haluro de isopropil magnesio, haluro de isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc, preferiblemente cloruro de isopropil magnesio,

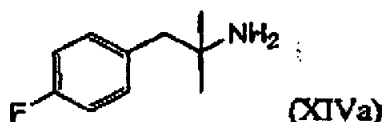
para proporcionar un compuesto de la fórmula (Xa); y



(b) tratar el compuesto de la fórmula (Xa) con por lo menos un ácido y cloroacetoneitrilo bajo condiciones para efectuar una reacción Ritter (se contemplan la administración secuencial sin orden particular y la coadministración de dicho ácido y cloroacetoneitrilo).

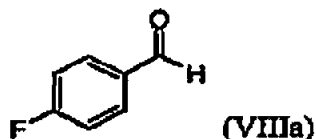
En otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para preparar un compuesto de la fórmula (XIVa), o su sal farmacéuticamente aceptable,

5



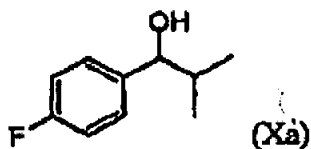
que comprende:

- 10 (a) tratar un compuesto de la fórmula (VIIIa),

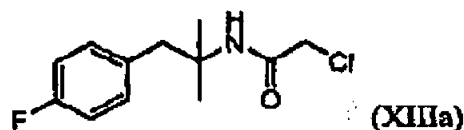


- 15 con un compuesto organometálico seleccionado del grupo que consiste de haluro de isopropil magnesio, haluro de isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc, preferiblemente cloruro de isopropil magnesio, para proporcionar un compuesto de la fórmula (Xa);

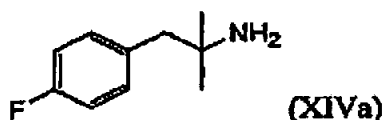
20



- (b) tratar el compuesto de la fórmula (Xa) con por lo menos un  
25 ácido y cloroacetonitrilo bajo condiciones para efectuar una reacción Ritter (se contemplan la administración secuencial sin orden particular y la coadministración de dicho ácido y cloroacetonitrilo), para dar un compuesto de la fórmula (XIIIa);



- 5 (c) tratar el compuesto de la fórmula (XIIIa) con una base y/o tiourea, preferiblemente tiourea, para dar un compuesto de la fórmula (XIVa); y



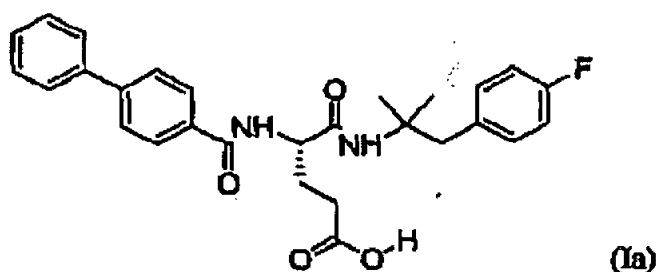
10

- (d) opcionalmente tratar el compuesto de la fórmula (XIVa) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de la fórmula (XIVa).

15

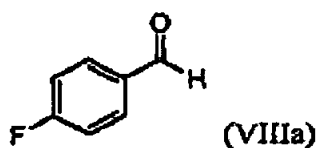
En aún otra modalidad, la presente invención se dirige a un método para preparar un compuesto de la fórmula (Ia),

20



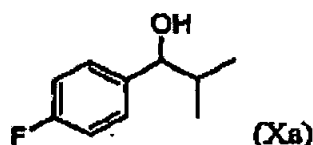
que comprende:

- 25 (a) tratar un compuesto de la fórmula (VIIIa),



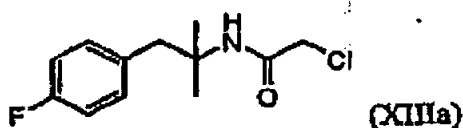
con un compuesto organometálico seleccionado del grupo que consiste de haluro de isopropil magnesio, haluro de isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc, preferiblemente cloruro de isopropil magnesio,

5 para proporcionar un compuesto de la fórmula (Xa);

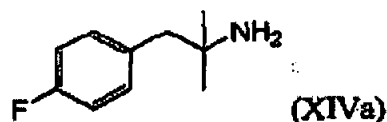


10 (b) tratar el compuesto de la fórmula (Xa) con por lo menos un ácido y cloroacetnitrilo bajo condiciones para efectuar una reacción Ritter (se contemplan la administración secuencial sin orden particular y la coadministración de dicho ácido y cloroacetnitrilo),

15 para dar un compuesto de la fórmula (XIIIa);



(c) tratar el compuesto de la fórmula (XIIIa) con una base y/o  
20 tiourea, preferiblemente tiourea, para dar un compuesto de la fórmula (XIVa); y



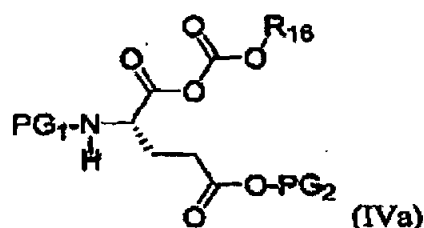
25 (d) opcionalmente tratar el compuesto de la fórmula (XIVa) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de la fórmula (XIVa);

(e) convertir el compuesto que tiene la fórmula (XIVa) o su sal farmacéuticamente aceptable en el compuesto de la fórmula (Ia) o su sal farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente la etapa (e) comprende adicionalmente las siguientes etapas:

5

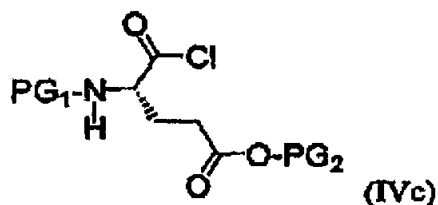
(f) tratar el compuesto de la fórmula (XIVa) o su sal farmacéuticamente aceptable con un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

10 (i) un compuesto de la fórmula (IVa),



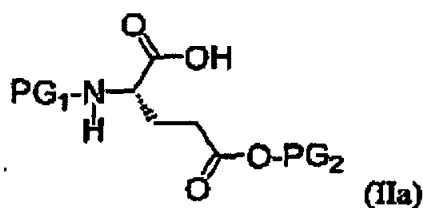
15

(ii) un compuesto de la fórmula (IVc), y



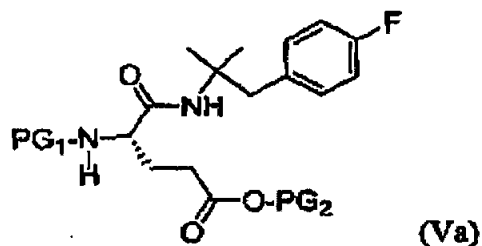
20

(iii) un compuesto de la fórmula (IIa),



25

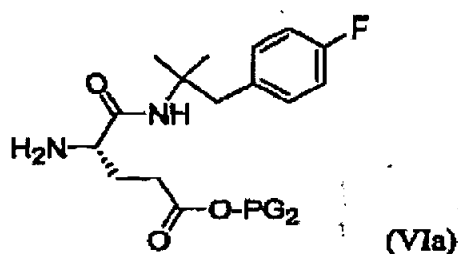
para dar un compuesto de la fórmula (Va);



5

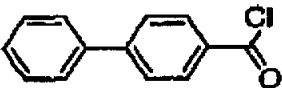
(g) remover el grupo protector amina del compuesto de la fórmula (Va) para dar un compuesto de la fórmula (VIa);

10

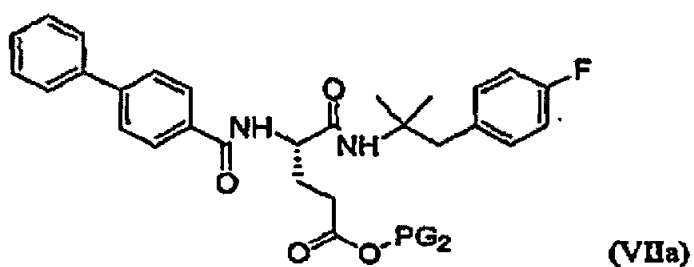


(h) tratar el compuesto de la fórmula (VIa) con un cloruro ácido

15

que tiene la fórmula de  en la presencia de una base para dar un compuesto de la fórmula (VIIa); y

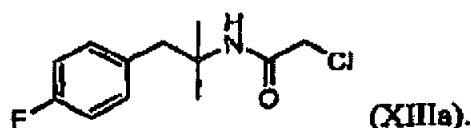
20



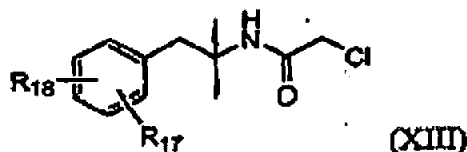
(i) remover el grupo protector de ácido carboxílico del compuesto de la fórmula (VIIa) para dar un compuesto de la fórmula (Ia).

25

En una modalidad adicional, la presente invención se dirige a un compuesto de la fórmula (XIIIa)

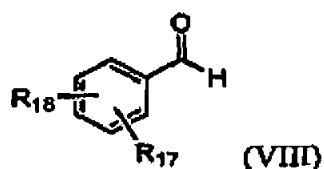


En aún otra modalidad, la presente invención se dirige a un  
5 compuesto de la fórmula (XIII),

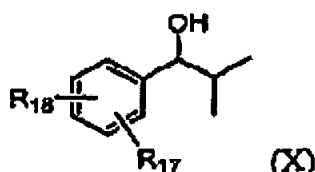


10 preparado mediante el método que comprende:

(a) tratar un compuesto de la fórmula (VIII),



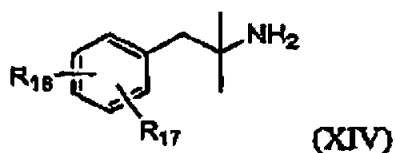
con un compuesto organometálico seleccionado del grupo que  
consiste de haluro de isopropil magnesio, haluro de  
isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc,  
20 preferiblemente cloruro de isopropil magnesio,  
para proporcionar un compuesto de la fórmula (X); y



25 (b) tratar el compuesto de la fórmula (X) con por lo menos un  
ácido y cloroacetónitrilo bajo condiciones para efectuar una  
reacción Ritter (se contemplan la administración secuencial  
sin orden particular y la coadministración de dicho ácido y

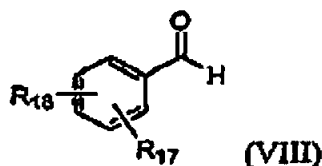
cloroacetoneitrilo).

En aún otra modalidad, la presente invención se dirige a un compuesto de la fórmula (XIV), o su sal farmacéuticamente  
5 aceptable,



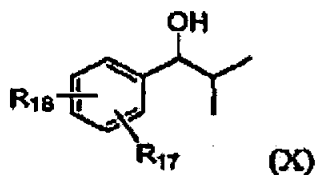
preparado mediante el método que comprende:

10 (a) tratar un compuesto de la fórmula (VIII),



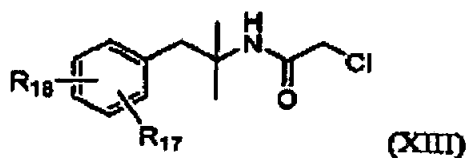
15 con un compuesto organometálico seleccionado del grupo que consiste de haluro de isopropil magnesio, haluro de isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc, preferiblemente cloruro de isopropil magnesio,

20 para proporcionar un compuesto de la fórmula (X); y



25 (b) tratar el compuesto de la fórmula (X) con por lo menos un ácido y cloroacetoneitrilo bajo condiciones para efectuar una reacción Ritter (se contemplan la administración secuencial sin orden particular y la coadministración de dicho ácido y cloroacetoneitrilo),

para dar un compuesto de la fórmula (XIII);

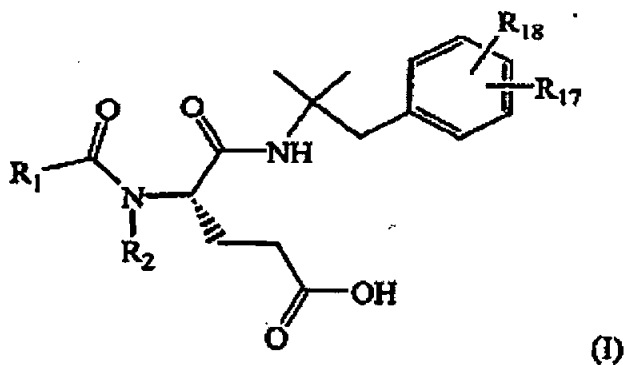


5

(c) tratar el compuesto de la fórmula (XIII) con una base y/o tiourea, preferiblemente tiourea, para dar el compuesto de la fórmula (XIV); y

10 (b) opcionalmente tratar el compuesto de la fórmula (XIV) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de la fórmula (XIV).

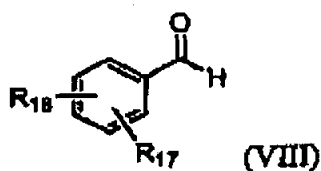
15 En aún otra modalidad, la presente invención se dirige a un compuesto de la fórmula (I),



20

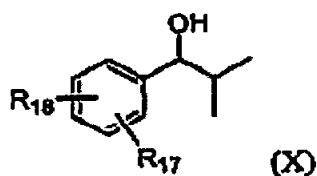
preparado mediante el método que comprende:

25 (a) tratar un compuesto de la fórmula (VIII),



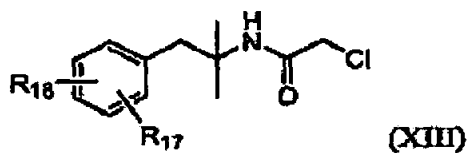
con un compuesto organometálico seleccionado del grupo que consiste de haluro de isopropil magnesio, haluro de isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc, preferiblemente cloruro de isopropil magnesio,

5 para proporcionar un compuesto de la fórmula (X);



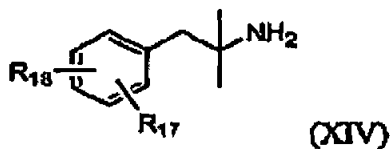
10 (b) tratar el compuesto de la fórmula (X) con por lo menos un ácido y cloroacetónitrilo bajo condiciones para efectuar una reacción Ritter (se contemplan la administración secuencial sin orden particular y la coadministración de dicho ácido y cloroacetónitrilo),

15 para dar un compuesto de la fórmula (XIII),



20

(c) tratar el compuesto de la fórmula (XIII) con una base y/o tiourea, preferiblemente tiourea, para dar un compuesto de la fórmula (XIV);



25

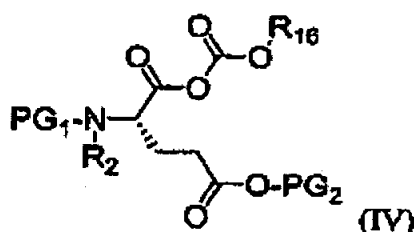
(d) opcionalmente tratar el compuesto de la fórmula (XIV) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de

la fórmula (XIV);

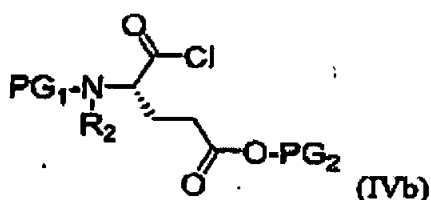
(e) convertir el compuesto que tiene la fórmula (XIV) o su sal farmacéuticamente aceptable en el compuesto de la fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente la etapa (e) comprende adicionalmente las siguientes etapas:

(f) tratar el compuesto de la fórmula (XIV) o su sal farmacéuticamente aceptable con un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

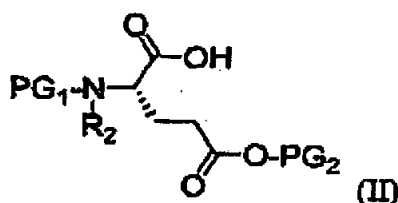
(i) un compuesto de la fórmula (IV),



(ii) un compuesto de la fórmula (IVb), y

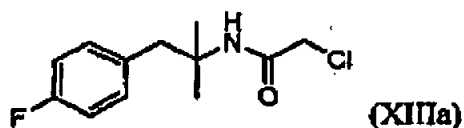


(iii) un compuesto de la fórmula (II),



para dar un compuesto de la fórmula (V);

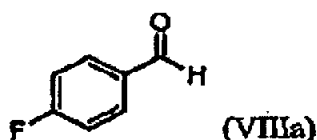




preparado mediante el método que comprende:

5

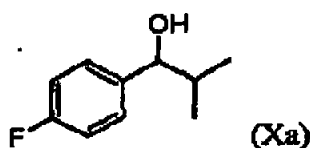
(a) tratar un compuesto de la fórmula (VIIIa),



10

con un compuesto organometálico seleccionado del grupo que  
consiste de haluro de isopropil magnesio, haluro de  
isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc,  
preferiblemente cloruro de isopropil magnesio,

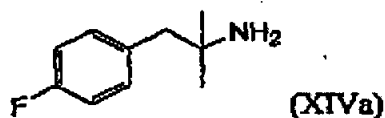
15 para proporcionar un compuesto de la fórmula (Xa); y



20 (b) tratar el compuesto de la fórmula (Xa) con por lo menos un  
ácido y cloroacetónitrilo bajo condiciones para efectuar una  
reacción Ritter (se contemplan la administración secuencial  
sin orden particular y la coadministración de dicho ácido y  
cloroacetónitrilo).

25

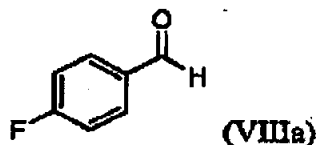
En aún otra modalidad, la presente invención se dirige a un  
compuesto de la fórmula (XIVa), o su sal farmacéuticamente  
aceptable,



preparado mediante el método que comprende:

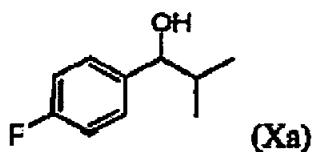
5

(a) tratar un compuesto de la fórmula (VIIIa),



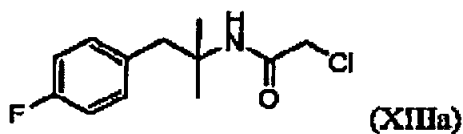
10 con un compuesto organometálico seleccionado del grupo que  
consiste de haluro de isopropil magnesio, haluro de  
isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc,  
preferiblemente cloruro de isopropil magnesio,  
para proporcionar un compuesto de la fórmula (Xa);

15

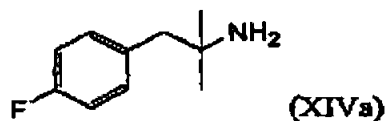


(b) tratar el compuesto de la fórmula (Xa) con por lo menos un  
ácido y cloroacetónitrilo bajo condiciones para efectuar una  
20 reacción Ritter (se contemplan la administración secuencial  
sin orden particular y la coadministración de dicho ácido y  
cloroacetónitrilo),  
para dar un compuesto de la fórmula (XIIIa);

25

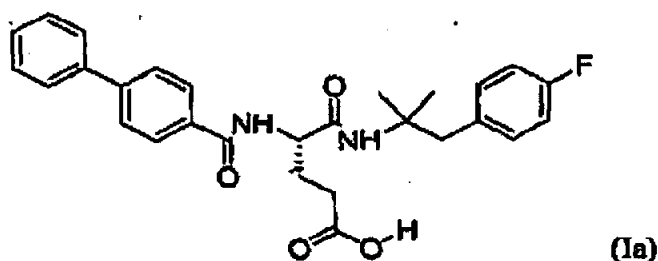


(c) tratar el compuesto de la fórmula (XIIIa) con una base y/o  
tiourea, preferiblemente tiourea, para dar un compuesto de  
la fórmula (XIVa); y



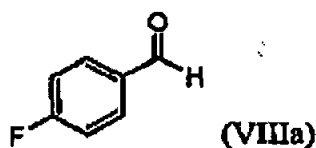
(d) opcionalmente tratar el compuesto de la fórmula (XIVa) con un  
 5 ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal  
 farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de  
 la fórmula (XIVa).

En aún otra modalidad particular, la presente invención se dirige  
 10 a un compuesto de la fórmula (Ia),

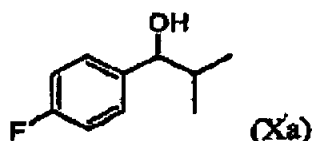


15 preparado mediante el método que comprende:

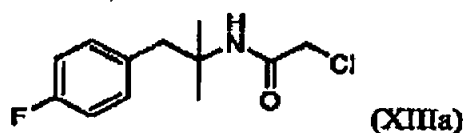
(a) tratar un compuesto de la fórmula (VIIIa),



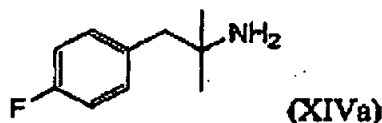
20 con un compuesto organometálico seleccionado del grupo que  
 consiste de haluro de isopropil magnesio, haluro de  
 isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc,  
 25 preferiblemente cloruro de isopropil magnesio,  
 para proporcionar un compuesto de la fórmula (Xa);



- (b) tratar el compuesto de la fórmula (Xa) con por lo menos un ácido y cloroacetónitrilo bajo condiciones para efectuar una reacción Ritter (se contemplan la administración secuencial sin orden particular y la coadministración de dicho ácido y cloroacetónitrilo), para dar un compuesto de la fórmula (XIIIa);



- (c) tratar el compuesto de la fórmula (XIIIa) con una base y/o tiourea, preferiblemente tiourea, para dar un compuesto de la fórmula (XIVa); y

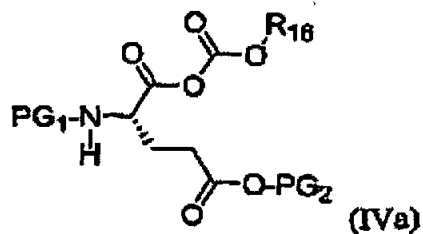


- (d) opcionalmente tratar el compuesto de la fórmula (XIVa) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de la fórmula (XIVa);
- (e) convertir el compuesto que tiene la fórmula (XIVa) o su sal farmacéuticamente aceptable en el compuesto de la fórmula (Ia) o su sal farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente la etapa (e) comprende adicionalmente las siguientes etapas:
- (f) tratar el compuesto de la fórmula (XIVa) o su sal

farmacéuticamente aceptable con un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

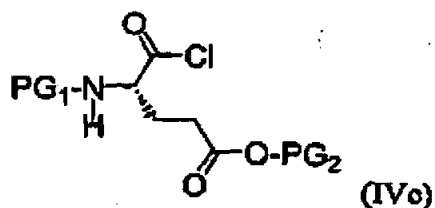
(i) un compuesto de la fórmula (IVa),

5



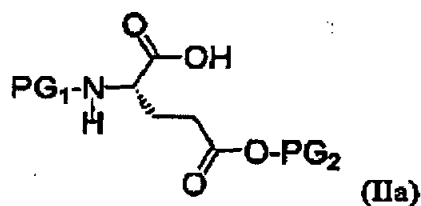
10

(ii) un compuesto de la fórmula (IVc), y



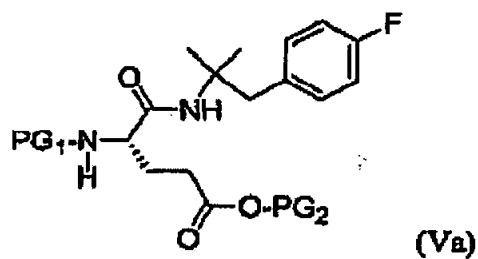
15

(iii) un compuesto de la fórmula (IIa),



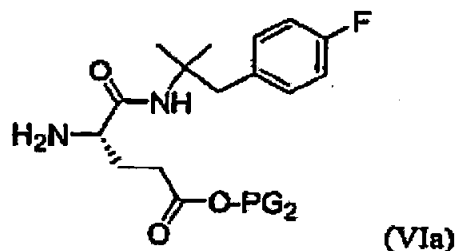
20

para dar un compuesto de la fórmula (Va);



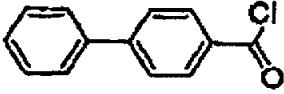
25

(g) remover el grupo protector amina del compuesto de la fórmula (Va) para dar un compuesto de la fórmula (VIa);

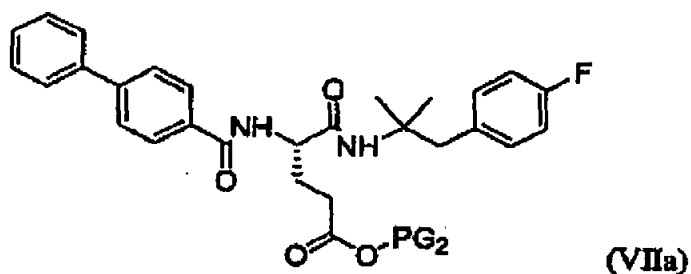


5

(h) tratar el compuesto de la fórmula (VIa) con un cloruro ácido

que tiene la fórmula de  en la presencia de una base para dar un compuesto de la fórmula (VIIa); y

10



15

(i) remover el grupo protector de ácido carboxílico del compuesto de la fórmula (VIIa) para dar un compuesto de la fórmula (Ia).

## 20 Métodos de Preparación

Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se pueden preparar utilizando una variedad de métodos que parten de compuestos disponibles comercialmente, compuestos conocidos, o compuestos preparados por métodos conocidos. Las rutas sintéticas generales para muchos de los compuestos de la invención están incluidas en los siguientes esquemas. Se entiende por aquellos expertos en la técnica que las etapas de protección y desprotección no mostradas en los Esquemas

25

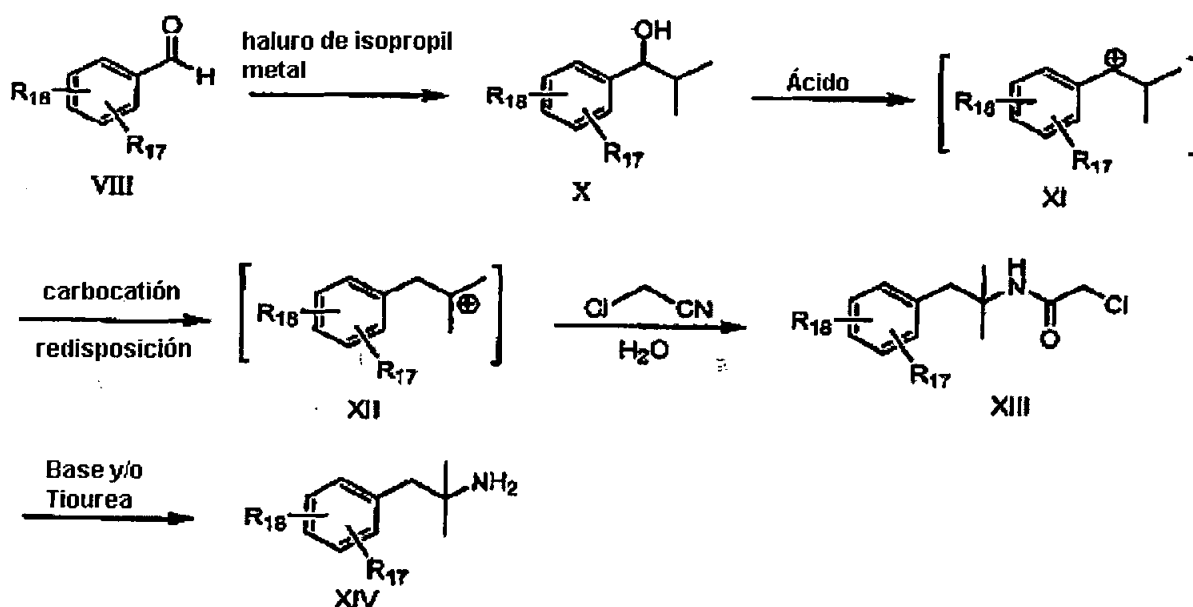
se pueden requerir para estas síntesis, y que el orden de las etapas se puede cambiar para acomodar la funcionalidad en la molécula objetivo.

- 5 El Esquema 2 demuestra la síntesis del compuesto de la fórmula (XIV) a partir del compuesto de la fórmula (VIII). El compuesto de la fórmula (VIII) está disponible comercialmente o puede ser preparado por una persona medianamente versada en la técnica. El compuesto de la fórmula (VIII) puede reaccionar con un compuesto  
10 organometálico tal como haluro de isopropil magnesio, haluro de isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc, preferiblemente cloruro de isopropil magnesio, para dar un compuesto de la fórmula (X). Los haluros preferidos para dicho compuesto organometálico son bromuro y cloruro. El tratamiento  
15 del compuesto de la fórmula (X) con por lo menos un ácido, tal como ácido sulfúrico, o ácido acético glacial y ácido sulfúrico, seguido por cloroacetnitrilo proporciona un compuesto de la fórmula (XIII). Presumiblemente, el tratamiento ácido del alcohol bencílico de la fórmula (X) proporciona un carbocatión de la  
20 fórmula (XI), que se dispone a un carbocatión de la fórmula (XII). Opcionalmente, el alcohol bencílico de la fórmula (X) se puede convertir a un derivado de estireno correspondiente (es decir, el producto de eliminación del grupo hidroxilo) antes de formar el carbocatión de la fórmula (XII) luego de tratar con por  
25 lo menos un ácido.

El carbocatión de la fórmula (XII) puede reaccionar adicionalmente con cloroacetnitrilo para dar una cloroacetamida de la fórmula (XIII), que se puede convertir a una amina

terciaria de la fórmula (XIV) al hacer reaccionar con una base y/o tiourea, preferiblemente solo tiourea. Dicha base preferiblemente es una base acuosa, tal como hidróxido de sodio o potasio. Opcionalmente, la amina terciaria de la fórmula (XIV) se puede convertir adicionalmente a una sal farmacéuticamente aceptable al hacerla reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico.

Esquema 2

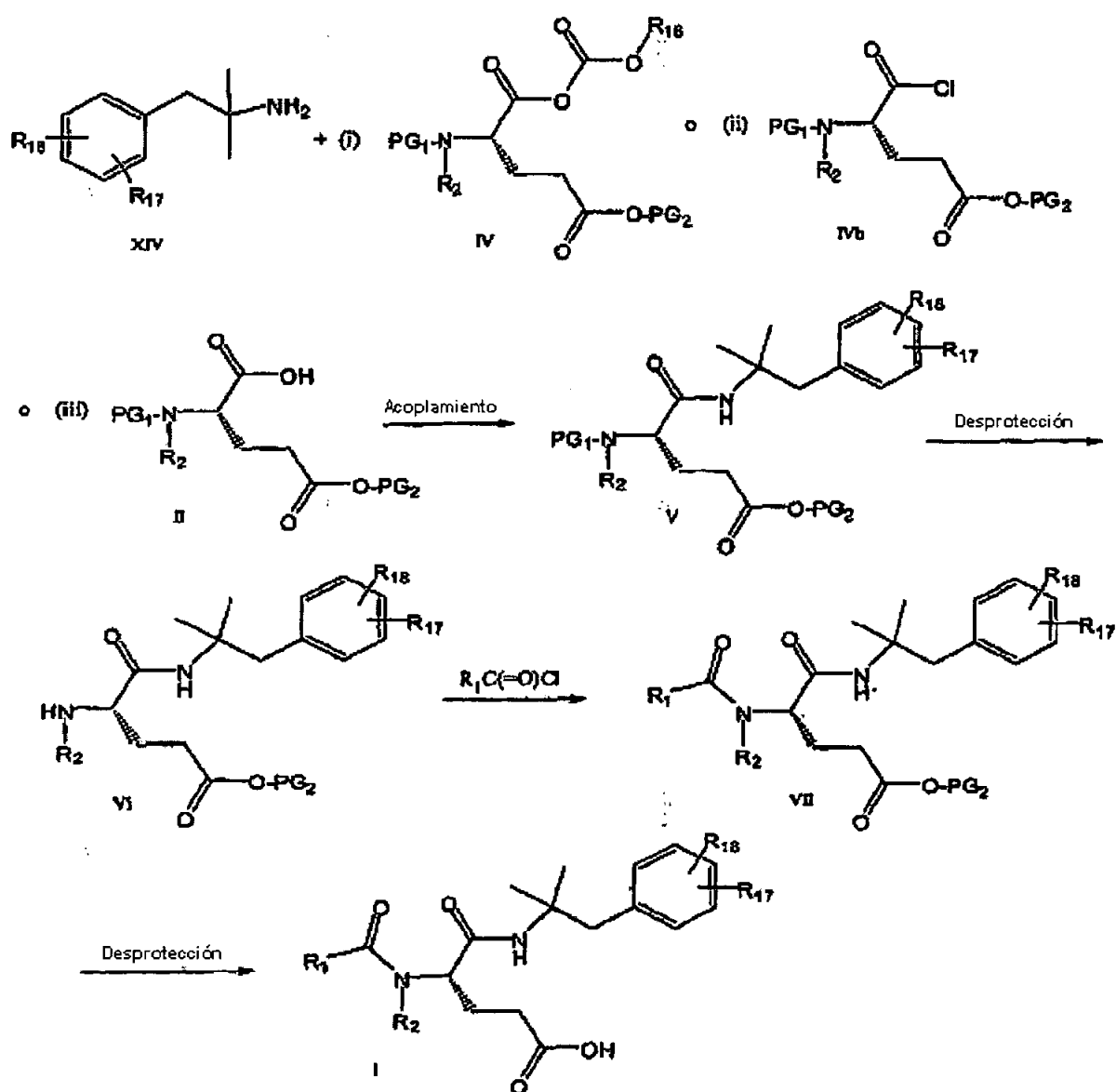


El Esquema 3 describe una síntesis de un compuesto de la fórmula (I) a partir del compuesto de la fórmula (XIV), o su sal farmacéuticamente aceptable. La amina de la fórmula (XIV) se puede acoplar con (i) un compuesto de la fórmula (IV); o (ii) un compuesto de la fórmula (IVb), o (iii) un compuesto de la fórmula (II), en la presencia de una base y/o un reactivo de acoplamiento péptido, para proporcionar un compuesto de la fórmula (V). Ejemplos no limitantes del reactivo de acoplamiento péptido incluyen N,N'-Diciclohexilcarbodiimida [DCC], clorhidrato de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida [EDCI], y aquellos

mencionados en Bodansky and Bodansky, *Practice of Peptide Synthesis*, 2nd ed., Springer-Verlag, Berlin (1994), la descripción de la cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. El tratamiento del compuesto de la fórmula (V) con una  
5 base amina puede dividir el grupo protector amina de  $PG_1$  para proporcionar un compuesto de la fórmula (VI). Una variedad de bases amina se pueden utilizar, que incluyen por ejemplo, dietilamina, piperidina, morfolina, diciclohexilamina, p-dimetilaminopiridina, o diisopropiletilamina en un disolvente,  
10 tal como acetonitrilo o DMF.

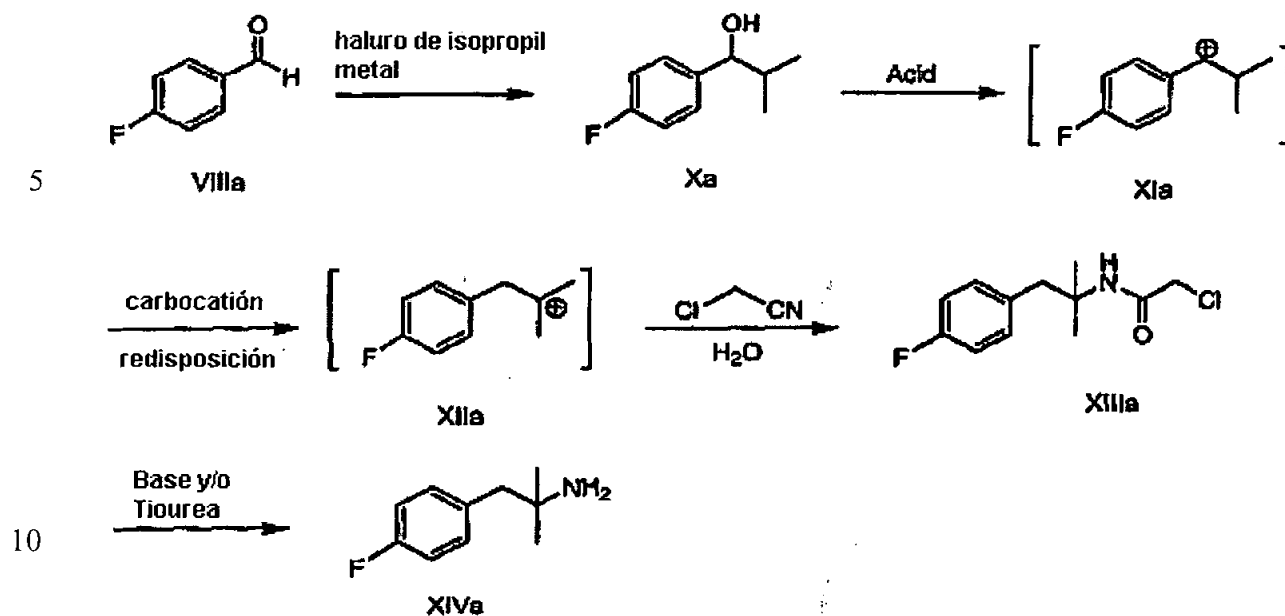
El acoplamiento del compuesto de la fórmula (VI) con un ácido de la fórmula  $R_1COCl$  en la presencia de una base proporciona un compuesto de la fórmula (VII). El grupo protector de ácido  
15 carboxílico del compuesto de la fórmula (VII) se puede dividir para dar el compuesto de la fórmula (I). La etapa de división se pueda llevar a cabo utilizando TFA, NaOH, LiOH, carbonato de potasio, o similares.

Esquema 3



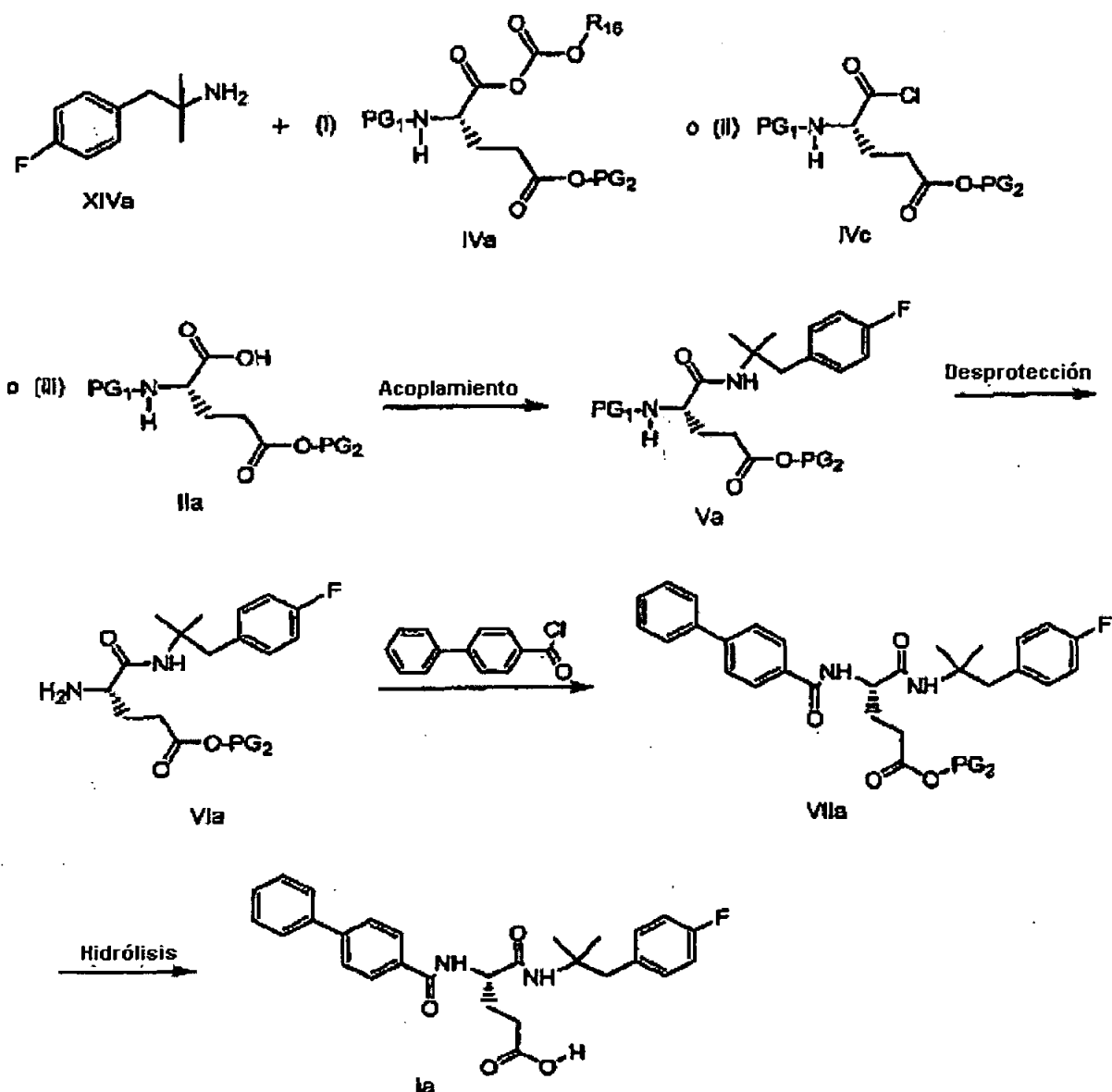
El Esquema 4 demuestra adicionalmente la síntesis de un compuesto de la fórmula (XIVa) o sus sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula (VIIIa), utilizando un método análogo a aquel descrito en el Esquema 2.

Esquema 4



El Esquema 5 describe adicionalmente la síntesis de un compuesto de la fórmula (Ia) a partir de un compuesto de la fórmula (XIVa) o sus sales farmacéuticamente aceptables, utilizando un método análogo a aquel descrito en el Esquema 3. El grupo protector de ácido carboxílico del compuesto de la fórmula (VIIa) se puede dividir para dar el compuesto de la fórmula (Ia). La etapa de división se puede lograr al utilizar TFA. Alternativamente, la etapa de división se pueda llevar a cabo por vía de hidrólisis al utilizar una base tal como NaOH, LiOH, carbonato de potasio, o similares. Los solicitantes no desean estar unidos por algún mecanismo a través del cual se logre la etapa de desprotección

## Esquema 5



20 Una persona medianamente versada en la técnica reconocerá que los Esquemas 2 a 5 se pueden adapta para producir otros compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

## Ejemplos

25 Se utilizan las siguientes condiciones HPLC para los ejemplos mostrados adelante a menos que se anote de otra forma:

Preparación de Muestra: Producto final: Disolver 2-3 mg de sólido en 2 mL de acetonitrilo.

Muestras en Proceso: Disolver 1-2 gotas de mezcla de reacción en 2 mL de 50:50 acetonitrilo-agua que contiene 1-2 gotas de ácido acético.

Columna: Agilent Eclipse XDB-C8, 5  $\mu$ , 4.6 x 150 mm

10 Temperatura = 25° C

Flujo: 1.5 mL/min

Fase Móvil: Disolvente A = 95% de acetonitrilo/5% de H<sub>2</sub>O/0.05% de TFA  
15 Disolvente B = 95% de H<sub>2</sub>O/5% de acetonitrilo/0.05% de TFA

| Calendario: | Tiempo    | Disolvente A | Disolvente B |
|-------------|-----------|--------------|--------------|
|             | 0.00      | 10.0%        | 90.0%        |
| 20          | 15.00 min | 100.0%       | 0.00%        |

Tiempo de parada = 20.0 min

Posttiempo = 5.0 min

25

Detector: Señal = 220 nm, Bw = 4; Referencia = 360 nm

Amplitud de Pico > 0.1 min

Ranura = 4 nm

Inyección = 5 µl

Ejemplo 1

Preparación de 1-(4-fluorofenil)-2-metil-1-propanol

5

Se agrega en forma de gota 4-fluorobenzaldehído (186.0 gramos, 1.50 moles) a una solución de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (2.0 M, 787.8 gramos, 1.62 moles) se mantiene en aproximadamente 0 - 10° C. Después de la terminación de la  
10 adición, la mezcla de reacción se le permite agitar a 0 - 10° C durante aproximadamente 2 hr.

La mezcla de reacción se transfiere durante aproximadamente 70 minutos en un frasco de fondo redondo de 4 cuellos, de 3 litros  
15 (equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, y entrada nitrógeno) que contiene una solución de ácido acético glacial (126 ml) en agua (1.06 L) se mantiene aproximadamente 5 - 15° C. El frasco y los conductos de transferencia se enjuagan en el recipiente apagado con THF. La mezcla de dos fases resultante  
20 se le permite agitar durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 5 - 15° C, y luego las fases se separan. La fase orgánica luego se lava con 5% de solución NaCl.

La fase orgánica se concentra bajo presión reducida. Se agrega  
25 ácido acético glacial (253 gramos, 242 ml) al concentrado, que luego se concentra adicionalmente bajo presión reducida para dar 1-(4-fluorofenil)-2-metil-1-propanol como una solución en ácido acético (359 gramos, 338 ml). Esta solución se utiliza en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional. Tiempo de

retención HPLC de 1-(4-fluorofenil)-2-metil-1-propanol = 9.65 min.

### Ejemplo 2

5            Preparación de Cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-1,1-  
                 dimetiletil]acetamida

Un frasco de fondo redondo de 4 cuellos, de 500 ml se equipa con un agitador mecánico, sonda de temperatura, entrada nitrógeno, y  
10 embudo de adición de líquido 125 ml. Al frasco se carga una solución de 1-(4-fluorofenil)-2-metil-1-propanol en ácido acético (135 gramos, 127 mL) como se prepara en la primera etapa. Luego se carga ácido acético glacial (90 gramos, 85.8 ml) al frasco. La mezcla resultante se enfría a aproximadamente 0 - 5° C. El embudo  
15 de adición de líquido 125 ml se carga con 32% de ácido sulfúrico (83.7 gramos). El ácido sulfúrico se agrega en forma de gota a la mezcla de reacción. Durante esta adición, la temperatura de reacción se mantiene en aproximadamente 0 - 10° C. Después de la terminación de la adición, la mezcla de reacción se le permite  
20 calentar a aproximadamente 20 - 25° C durante aproximadamente 40 minutos, y luego se agita a aproximadamente 20 - 25° C durante 20 hr. La mezcla de reacción luego se transfiere durante aproximadamente 55 minutos en un frasco de fondo redondo de 500 ml que contiene cloroacetonitrilo (63.0 gramos). Durante esta  
25 adición, la temperatura de reacción se mantiene entre aproximadamente 20 - 30° C. Después de la terminación de la adición, la mezcla resultante se le permite agitar a aproximadamente 20 - 30° C durante aproximadamente 3 hr. La terminación de la reacción se determina por HPLC. Cuando la

000151

reacción se completa, la mezcla se transfiere durante 20 minutos en un frasco de fondo redondo de 3 litros que contiene una mezcla de agua (470 ml), tolueno (62 ml), y heptano (62 ml) a aproximadamente 0 - 5° C. Durante la transferencia, la mezcla se mantiene entre aproximadamente 0 - 10° C. Después que la transferencia se completa, la mezcla de dos fases resultante se agita durante aproximadamente cinco minutos, y luego se le permite a la fase separarse. La fase acuosa inferior se remueve, y luego la fase orgánica se lava sucesivamente con 5% de solución de cloruro de sodio, seguido por agua. Se agrega heptano (178 gramos) a la fase orgánica, y luego la mezcla se destila bajo presión reducida para remover aproximadamente 53 mL de destilado. La tanda se permite enfriar lentamente a aproximadamente 20 - 25° C. Cuando la mezcla alcanza aproximadamente 29° C, el producto comienza a cristalizar. La mezcla se le permite agitar a aproximadamente 20 - 25° C durante aproximadamente 16 horas, y luego se enfría a aproximadamente 0 - 5° C. La mezcla se filtra y el producto se lava con heptano. El producto se seca para dar cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetiletil]acetamida como un sólido blanco (60.11 gramos, 96.4% de área de HPLC). Tiempo de retención HPLC = 10.32 min. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.26 (s, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 6.17 (br s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).

25

### Ejemplo 3

#### Preparación de clorhidrato de 2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetiletilamina

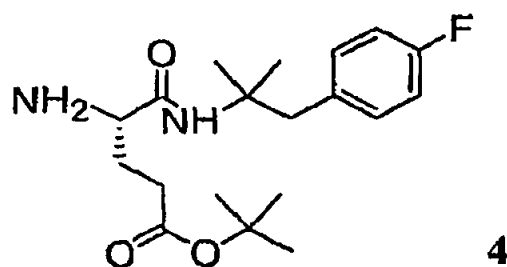
Una solución de cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-1,1-

dimetiletil]acetamida (71.4 g, 0.293 mol) en etanol (125 ml) y se  
agrega en forma de gota ácido acético (55 ml) a una suspensión  
agitada de tiourea (26.7 g, 0.351 mol) en etanol (125 ml) a  
aproximadamente 78 - 86° C. La mezcla resultante se le permite  
5 agitar a aproximadamente 80 - 86° C durante aproximadamente 4  
horas. La reacción se monitorea para terminación mediante HPLC.

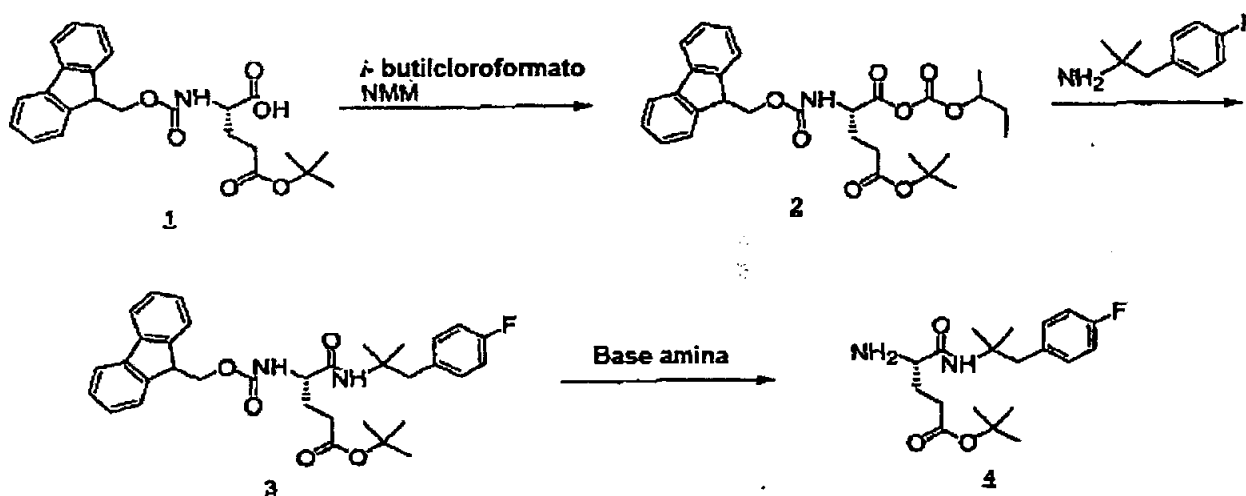
Cuando la reacción se completa, la mezcla se enfría a  
aproximadamente 2 -25° C y luego se filtra. El frasco de reacción  
10 y la torta de filtro se enjuagan con etanol, y luego el filtrado  
se concentra bajo vacío. Se agregan agua (aproximadamente 200 ml)  
y tolueno (aproximadamente 200 ml) y las fases se mezclan a  
fondo. Las fases se separan, y la fase orgánica superior se  
descarga. Se agrega tolueno (aproximadamente 400 ml) a la fase  
15 acuosa inferior, y la mezcla resultante se enfría a  
aproximadamente 5 - 10° C. Se agrega en forma de gota solución de  
hidróxido de sodio (50% p/p, aproximadamente 50 ml) para ajustar  
el pH de la fase acuosa a aproximadamente 13 - 14. Las fases se  
separan, y luego la capa orgánica superior se lava con agua. Se  
20 agrega solución de ácido clorhídrico (37%, 53 g, 44 ml, 0.44 mol)  
a la solución orgánica, y luego la mezcla se concentra bajo vacío  
a aproximadamente 500 ml de volumen. Durante la concentración, se  
remueve agua, y el producto se comienza a precipitar. La mezcla  
de producto se enfría a aproximadamente 15° C y luego se filtra.  
25 La torta de producto se enjuaga con tolueno y luego se seca para  
dar clorhidrato de 2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetiletilamina (43.6  
gramos, 87% de área de HPLC). Tiempo de retención HPLC = 4.6 min.  
<sup>1</sup>H RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>, con 2 gotas de D<sub>2</sub>O, 300 MHz): δ 7.31 - 7.16 (m,  
4H), 2.86 (s, 2 H), 1.20 (s, 6H).

Ejemplo 4

Preparación de éster de terc-butilo de ácido 4(S)-Amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-butírico (Compuesto 4)

4

## Esquema 6



Compuesto 1 éster de 5-terc-butilo de ácido [2(S)-(9H-Fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)-pentanodioico] (161 g) se suspende en tolueno (1 L). Se agregan secuencialmente cloroformato de isobutilo (59.5 g), N-metilmorfolina (91.7 g) y 2-(4-Fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etil amina (88.7 g como sal de clorhidrato) a 5 a 15 ° C. Después que la reacción se completa en aproximadamente 1 h, la solución de tolueno se lava con agua, se trata con dietilamina (66.2 g) y se agita a temperatura ambiente hasta que la desprotección se completa (2 a 12 h). El producto se extrae con ácido clorhídrico 2N y los subproductos se remueven mediante

extracción con heptano. La solución acuosa resultante se trata con carbonato de potasio y se extrae con éter de metil terc-butilo (TBME) para proporcionar el Compuesto 4 como una solución en TBME.

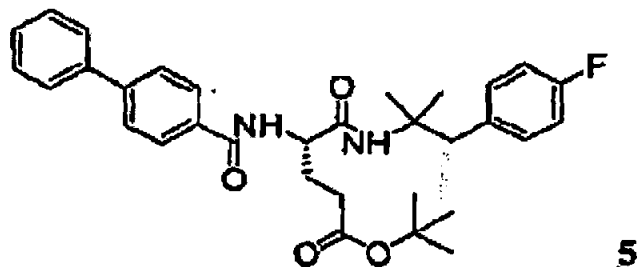
5

Síntesis Alternativa del Compuesto 4: el Compuesto 1 [éster de terc-butilo de ácido 2(5)-(9H-Fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-pentanodioico] (1 g, 2.3 mmol) se combina con THF (5 mL) y 1 gota de DMF y se enfría a 0 °C. Se agrega cloruro de oxalilo (0.328 g, 2.5 mmol) y la solución se agita durante aproximadamente 30 min. Antes ésta se concentra para formar espuma. La espuma resultante se disuelve en THF y se agrega 2-(4-Fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamina (0.864 g, 4.6 mmol). Después que la reacción se completa según se determina por HPLC, el Compuesto 4 se aísla  
15 siguiendo el trabajo acuoso regular.

#### Ejemplo 5

Preparación de éster de terc-butilo de ácido 4(S)-[(Bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoyl]-butírico (Compuesto 5)

20

**5**

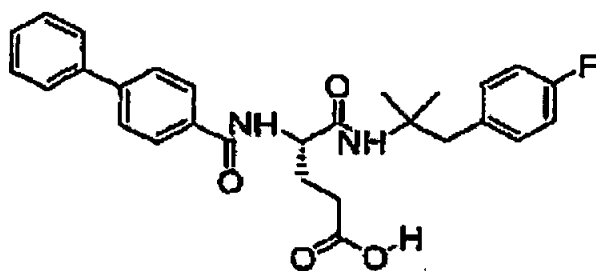
25

A la solución de TBME del Compuesto 4 (561 g, resistencia de 20%) se agregan trietilamina (64.6 g) y cloruro de bifenil carbonilo (58.9 g, se disuelve en THF) a 15 a 35 °C. Después que la reacción se completa (1 a 18 h), la mezcla de reacción se lava

con solución de HCl diluido, solución de bicarbonato de sodio y agua, se concentra, y el Compuesto 5 se precipita de la mezcla de IPA/agua como cristales blancos (131 g, 77% de rendimiento).  
Datos RMN: 1.35 - s, 6H, CH<sub>3</sub>; 1.40 - s, 9H, CH<sub>3</sub>; 2:10 - m, 2H, CH<sub>2</sub>; 2.20-2.30 - m, 2H, CH<sub>2</sub>; 2.90-3.10 - m, 2H, CH<sub>2</sub>; 4.50 -m, 1H, CH; 6.80-7.80 - m, 13H, Ph; 7.90 - d, 1H, NH.

### Ejemplo 6

10 Preparación de ácido 4(S)-[(Bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoyl]-butírico (Compuesto 6)



6

15

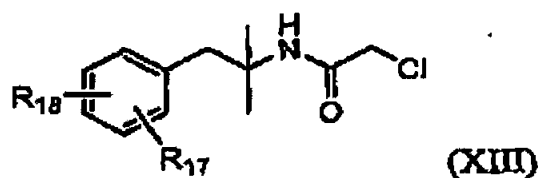
A una suspensión de el Compuesto 5 (100 g) en tolueno (325 ml) se agregan ácido trifluoroacético (TFA, 313 g) a 5 a 20° C. La  
20 solución resultante se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa (4 a 6 h). El TFA se remueve mediante destilación de vacío, la solución se diluye con acetato de etilo, se lava con acetato de potasio acuoso, y la cristalización se afecta al agregar heptano para proporcionar el Compuesto 6 como  
25 sólido blanco (82.7 g, rendimiento 92%; Pureza - 99.8% (área de HPLC %); Resistencia - 98.0%; ee - 99.0%). Datos RMN: 1.37, 1.45 - s, 6H, CH<sub>3</sub>; 2.10 - m, 2H, CH<sub>2</sub>; 2.35-2.60 - m, 2H, CH<sub>2</sub>; 2.80-3.10 - d, 2H, CH<sub>2</sub>; 4.80 - q, 1H, CH; 6.80-7.80 - m, 13H, Ph; 7.90 - s, 2H, NH.

Mientras las modalidades particulares de la presente invención se han ilustrado y descrito, sería obvio para aquellos expertos en la técnica que se pueden hacer otros varios cambios y 5 modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por lo tanto está destinada a cubrir en todas las reivindicaciones adjuntas tales cambios y modificaciones que están dentro del alcance de esta invención.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

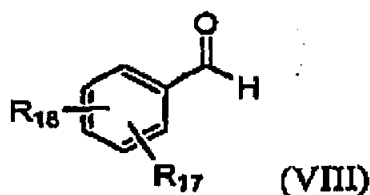
- 5 1. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (XIII),



10

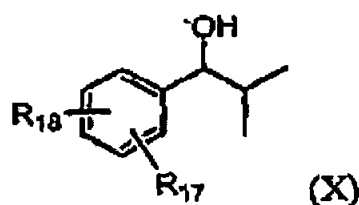
que comprende:

- (a) tratar un compuesto de la fórmula (VIII),



15

con un compuesto organometálico seleccionado del grupo que  
 20 consiste de haluro de isopropil magnesio, haluro de  
 isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc,  
 para proporcionar un compuesto de la fórmula (X); y



25

- (b) tratar el compuesto de la fórmula (X) con por lo menos  
 un ácido y cloroacetónitrilo bajo condiciones para  
 efectuar una reacción Ritter, en donde:

$R_{17}$  y  $R_{18}$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>11</sub>, o -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

$R_{11}$  es arilo, heteroarilo, o cicloalquilo; y

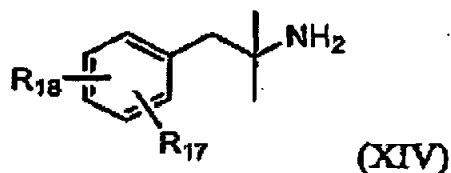
$n$  es 0, 1, 2, 3, o 4.

2. El método de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto organometálico es cloruro de isopropil magnesio.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde dicho por lo menos un ácido comprende ácido sulfúrico.

4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende adicionalmente:

(a) tratar el compuesto de la fórmula (XIII) con una base y/o tiourea para dar un compuesto de la fórmula (XIV);  
y



(b) opcionalmente tratar el compuesto de la fórmula (XIV) con un ácido farmacéuticamente aceptable para

proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de la fórmula (XIV),

en donde  $R_{17}$  y  $R_{18}$  se definen como en la reivindicación 1.

5

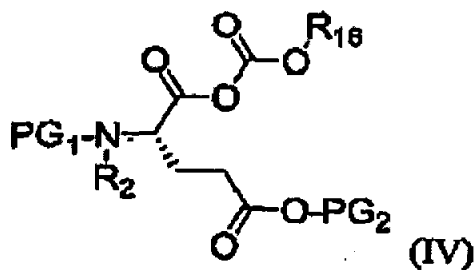
5. El método de la reivindicación 4, en donde dicho ácido farmacéuticamente aceptable es ácido clorhídrico.

6. El método de la reivindicación 4 o 5, que comprende  
10 adicionalmente:

(a) tratar el compuesto de la fórmula (XIV) o su sal farmacéuticamente aceptable con un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

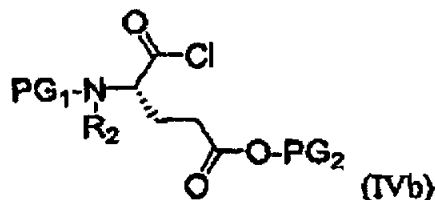
15

(i) un compuesto de la fórmula (IV),



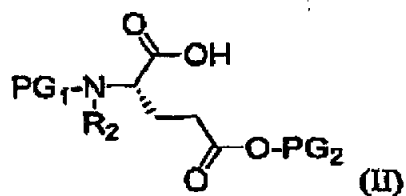
20

(ii) un compuesto de la fórmula (IVb), y

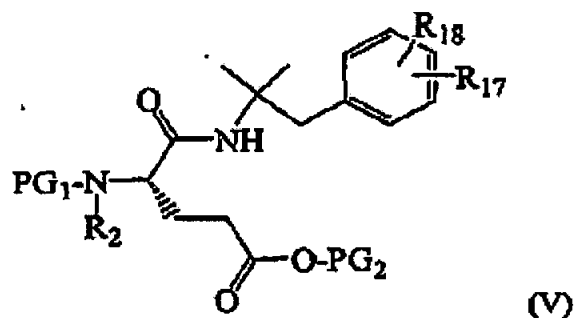


25

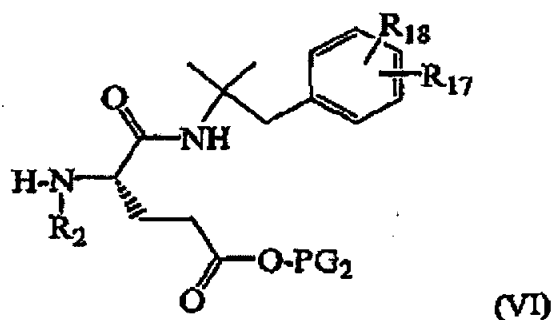
(iii) un compuesto de la fórmula (II),



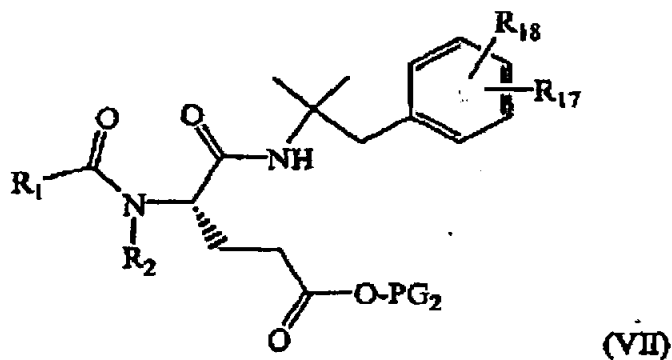
para dar un compuesto de la fórmula (V);



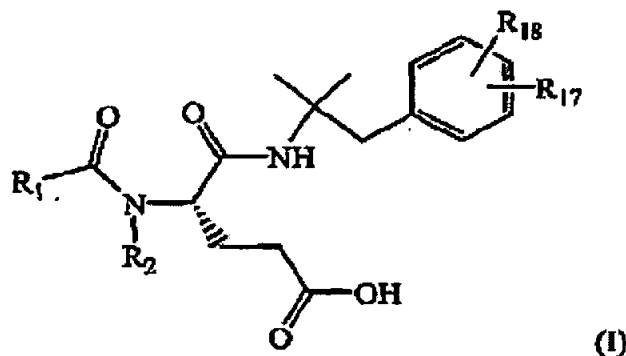
(b) remover el grupo protector amina del compuesto de la fórmula (V) para dar un compuesto de la fórmula (VI);



(c) tratar el compuesto de la fórmula (VI) con un cloruro ácido que tiene la fórmula  $\text{R}_1\text{C(=O)Cl}$  en la presencia de una base para dar un compuesto de la fórmula (VII); y



- (d) remover el grupo protector de ácido carboxílico del compuesto de la fórmula (VII) para dar un compuesto de la fórmula (I),



10 en donde:

$R_1$  es fenilo, heteroarilo, bifenilo, arilo bicíclico, arilo tricíclico, heteroarilo bicíclico, o heteroarilo tricíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de  $R_5$  o  $R_6$ , y cuando  $R_1$  se sustituye con más de uno de  $R_5$  o  $R_6$ , los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;

$R_2$  es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ),  $-(CH_2)_nR_{11}$ ,  $-OH$ , o  $-O$ -alquilo ( $C_1-C_6$ );

$R_5$  es arilo, heteroarilo,  $-(CH_2)_n$ -arilo,  $-(CH_2)_n$ -heteroarilo,  $-O$ -arilo,  $-O$ -heteroarilo,  $-S$ -arilo,  $-S$ -heteroarilo,  $-NH$ -arilo,  $-NH$ -heteroarilo,  $-C(=O)$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-C(=O)$ -arilo,  $-C(=O)$ -heteroarilo,  $-SO_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-SO_2$ -arilo,  $-SO_2$ -heteroarilo,  $-SO_2NH$ -arilo,  $-SO_2NH$ -heteroarilo,  $-NHSO_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NHSO_2$ -arilo,  $-NHSO_2$ -heteroarilo,  $-NHC(=O)$ -arilo,  $-NHC(=O)$ -heteroarilo,  $-C(=O)NH$ -arilo,  $-C(=O)NH$ -heteroarilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ), -

O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -S-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -NH-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -NHC(=O)-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -C(=O)NH-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ), -S-cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ), -NH-cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ), -NHC(=O)-cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ), -C(=O)NH-cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ); cada alquilo, arilo, cicloalquilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más de  $R_6$ , y cuando  $R_5$  se sustituye con más de un  $R_6$ , los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;

10  $R_6$  es hidrógeno, halógeno, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OH, -SH, -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -C(=O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(=O)R<sub>7</sub>, -NR<sub>8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -C(=O)R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -S-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -NH-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -NHC(=O)-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -C(=O)NH-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ), -S-cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ), -NH-cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ), -NHC(=O)-cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ), -C(=O)NH-cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ), heterocicloalquilo, alquilo ( $C_1-C_6$ )-OR<sub>7</sub>, alquinilo ( $C_2-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), -O-alquilo ( $C_1-C_6$ )-cicloalquilo, -O-alquenilo, -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido con arilo, arilo, heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -S-arilo, o -S-heteroarilo; cada alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquenilo, o alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más de  $R_{13}$ , y cuando  $R_6$  se sustituye con más de un  $R_{13}$ , los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heteroarilo, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arilo, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo; o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren juntos pueden formar un grupo cíclico de cinco- a siete-miembros que contiene hasta 3 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de N, O, o S;

10 R<sub>11</sub> es arilo, heteroarilo, o cicloalquilo;

R<sub>13</sub> es halógeno, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -OH, -CF<sub>3</sub>, hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heteroarilo, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con -OH, arilo sustituido con -NH<sub>2</sub>, arilo sustituido con -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo;

R<sub>16</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

20

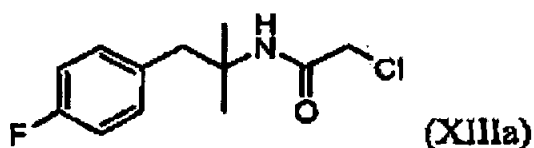
R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> son como se define en la reivindicación 1;

PG<sub>1</sub> es un grupo protector amina;

25 PG<sub>2</sub> es a grupo protector de ácido carboxílico; y

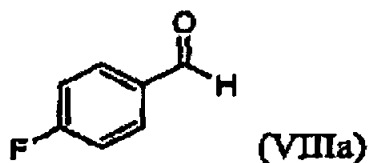
n es 0, 1, 2, 3, o 4.

7. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (XIIIa),



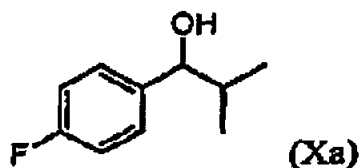
5        que comprende:

(a) tratar un compuesto de la fórmula (VIIIa),



10       con cloruro de isopropilmagnesio,

para proporcionar un compuesto de la fórmula (Xa); y



15       (b) tratar el compuesto de la fórmula (Xa) con por lo menos  
un ácido seguido por cloroacetoneitrilo.

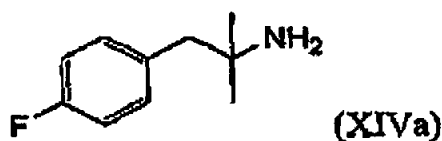
20       8. El método de la reivindicación 7, en donde dicho por lo  
menos un ácido comprende ácido sulfúrico.

25       9. El método de la reivindicación 7, en donde dicho por lo  
menos un ácido comprende ácido acético glacial y ácido  
sulfúrico.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, que  
comprende adicionalmente:

- (a) tratar el compuesto de la fórmula (XIIIa) con una base y/o tiourea para dar un compuesto de la fórmula (XIVa);  
y

5



- (b) opcionalmente tratar el compuesto de la fórmula (XIVa) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de la fórmula (XIVa).

10

11. El método de la reivindicación 10, en donde en la etapa (a), el compuesto de la fórmula (XIIIa) se trata con tiourea para dar un compuesto de la fórmula (XIVa).

15

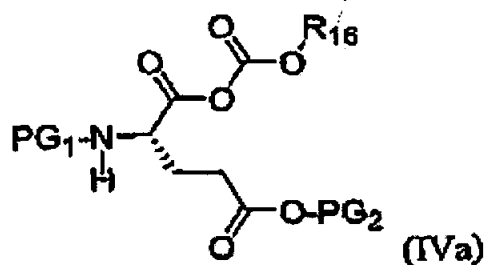
12. El método de la reivindicación 10 o 11, en donde dicho ácido farmacéuticamente aceptable es ácido clorhídrico.

- 20 13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, que comprende adicionalmente:

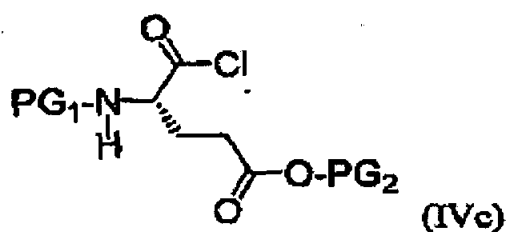
- (a) tratar el compuesto de la fórmula (XIVa) o su sal farmacéuticamente aceptable con un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

25

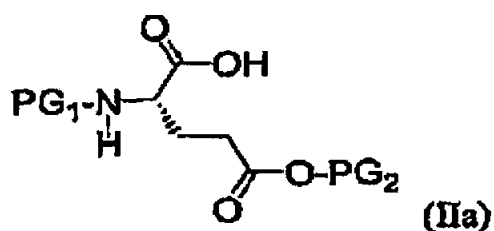
- (i) un compuesto de la fórmula (IVa),



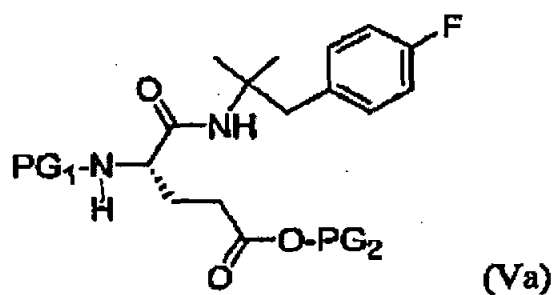
(ii) un compuesto de la fórmula (IVc), y



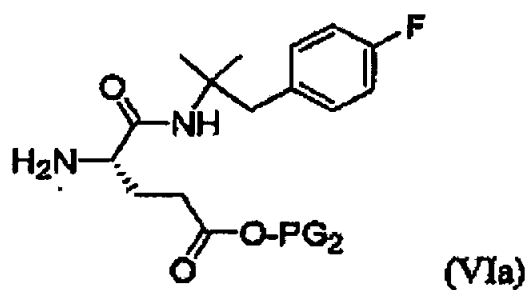
(iii) un compuesto de la fórmula (IIa),



para dar un compuesto de la fórmula (Va);



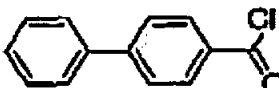
(b) remover el grupo protector amina del compuesto de la fórmula (Va) para dar un compuesto de la fórmula (VIa);

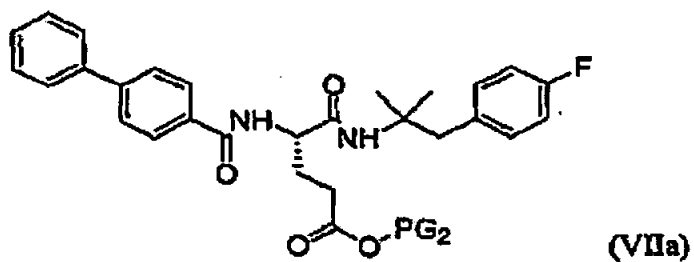


5

(c) tratar el compuesto de la fórmula (VIa) con un cloruro ácido

10

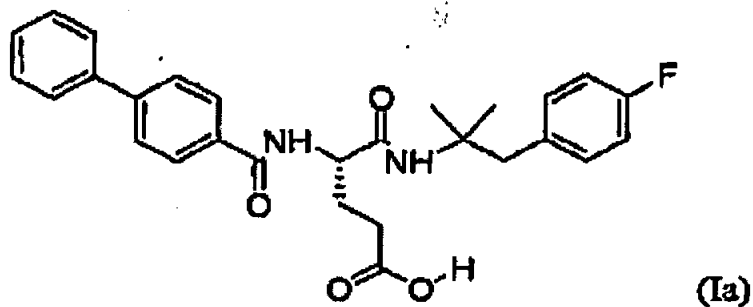
que tiene la fórmula de  en la presencia de una base para dar un compuesto de la fórmula (VIIa); y



15

(d) remover el grupo protector de ácido carboxílico del compuesto de la fórmula (VIIa) para dar un compuesto de la fórmula (Ia).

20



25

en donde:

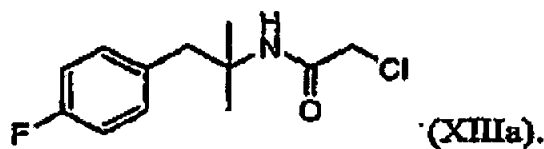
PG<sub>1</sub> es un grupo protector amina;

PG<sub>2</sub> es un grupo protector de ácido carboxílico; y

R<sub>16</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

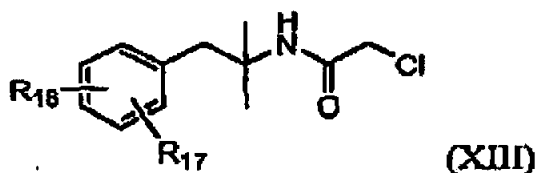
14. Un compuesto de la fórmula (XIIIa)

5



15. Un compuesto de la fórmula (XIII),

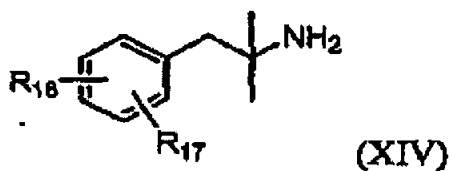
10



se prepara mediante un método de acuerdo con una cualquiera  
de las reivindicaciones 1-3, y en donde R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> se  
definen como en la reivindicación 1.

16. Un compuesto de la fórmula (XIV), o su sal farmacéuticamente  
aceptable,

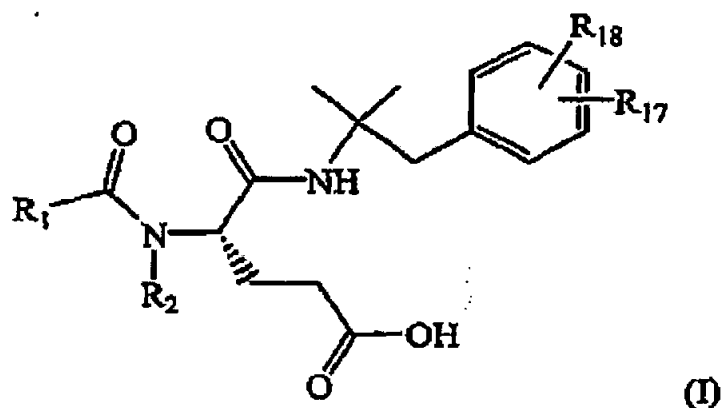
20



se prepara mediante un método de acuerdo con cualquiera de  
las reivindicaciones 4 o 5, y en donde R<sub>17</sub> y R<sub>18</sub> se definen  
como en la reivindicación 1.

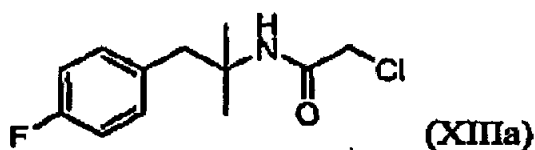
17. Un compuesto de la fórmula (I),

25



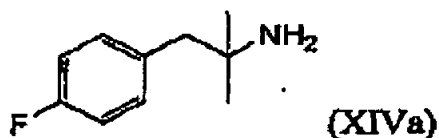
se prepara mediante un método de acuerdo con la reivindicación 6, y en donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  se definen como en la reivindicación 7; y  $\text{R}_{17}$  y  $\text{R}_{18}$  se definen como en la reivindicación 1.

18. Un compuesto de la fórmula (XIIIa),



se prepara mediante un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-9.

19. Un compuesto de la fórmula (XIVa), o su sal farmacéuticamente aceptable,

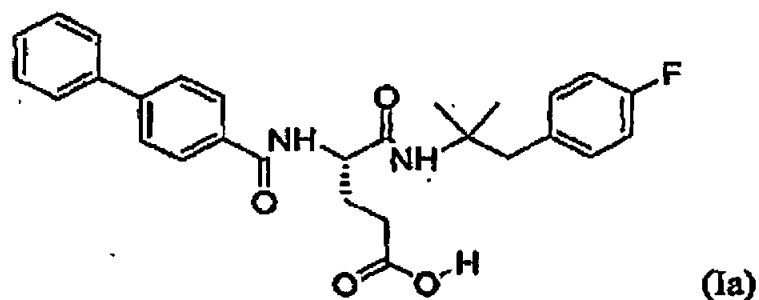


se prepara mediante un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-12.

20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde dicha sal

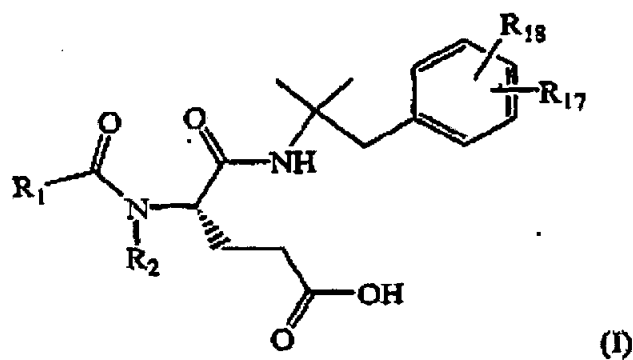
farmacéuticamente aceptable es sal de ácido clorhídrico.

21. Un compuesto de la fórmula (Ia),



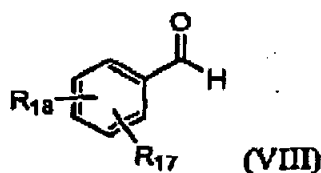
se prepara mediante un método de acuerdo con la reivindicación 13.

22. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable,



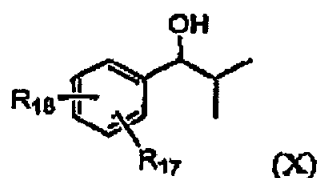
que comprende:

(a) tratar un compuesto de la fórmula (VIII),

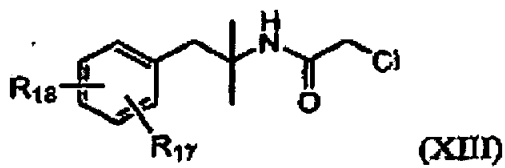


con un compuesto organometálico seleccionado del grupo que consiste de haluro de isopropil magnesio, haluro de

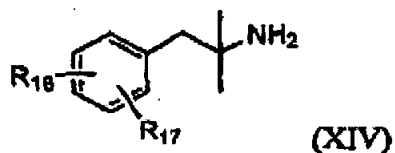
isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc, preferiblemente cloruro de isopropil magnesio, para proporcionar un compuesto de la fórmula (X);



(b) tratar el compuesto de la fórmula (X) con por lo menos un ácido y cloroacetónitrilo bajo condiciones para efectuar una reacción Ritter para dar un compuesto de la fórmula (XIII),



(c) tratar el compuesto de la fórmula (XIII) con una base y/o tiourea, preferiblemente tiourea, para dar un compuesto de la fórmula (XIV);



(d) opcionalmente tratar el compuesto de la fórmula (XIV) con un ácido farmacéuticamente aceptable para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de la fórmula (XIV);

(e) convertir el compuesto que tiene la fórmula (XIV) o su sal farmacéuticamente aceptable en el compuesto de la

fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable;

en donde:

5  $R_1$  es fenilo, heteroarilo, bifenilo, arilo bicíclico, arilo tricíclico, heteroarilo bicíclico, o heteroarilo tricíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de  $R_5$  o  $R_6$ , y cuando  $R_1$  se sustituye con más de uno de  $R_5$  o  $R_6$ , los sustituyentes pueden ser iguales o  
10 diferentes;

$R_2$  es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ),  $-(CH_2)_nR_u$ ,  $-OH$ , o  $-O$ -alquilo ( $C_1-C_6$ );

15  $R_5$  es arilo, heteroarilo,  $-(CH_2)_n$ -arilo,  $-(CH_2)_n$ -heteroarilo,  $-O$ -arilo,  $-O$ -heteroarilo,  $-S$ -arilo,  $-S$ -heteroarilo,  $-NH$ -arilo,  $-NH$ -heteroarilo,  $-C(=O)$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-C(=O)$ -arilo,  $-C(=O)$ -heteroarilo,  $-SO_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-SO_2$ -arilo,  $-SO_2$ -heteroarilo,  $-SO_2NH$ -arilo,  $-SO_2NH$ -heteroarilo,  $-NHSO_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NHSO_2$ -arilo,  $-NHSO_2$ -heteroarilo,  $-NHC(=O)$ -arilo,  $-NHC(=O)$ -heteroarilo,  $-C(=O)NH$ -arilo,  $-C(=O)NH$ -heteroarilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-O$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-S$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NH$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NHC(=O)$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-C(=O)NH$ -  
20 ( $C_1-C_6$ ) alquilo,  $-O$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-S$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NH$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-NHC(=O)$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ), o  $-C(=O)NH$ -cicloalquilo ( $C_1-C_6$ ); cada alquilo, arilo, cicloalquilo, o  
25 heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más de

$R_6$ , y cuando  $R_5$  se sustituye con más de un  $R_6$ , los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;

$R_6$  es hidrógeno, halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  
 5  $-\text{NR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$ ,  $-\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$ ,  $-\text{SO}_2$ -alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{SO}_2$ -arilo,  $-\text{SO}_2$ -heteroarilo,  $-\text{SO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ ; alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{O}$ -alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{S}$ -alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{NH}$ -alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{NHC}(=\text{O})$ -alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo ( $\text{C}_1$ -  
 10  $\text{C}_6$ ),  $-\text{O}$ -cicloalquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{S}$ -cicloalquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{NH}$ -cicloalquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{NHC}(=\text{O})$ -cicloalquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -cicloalquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ), heterocicloalquilo,  $-\text{alquilo}$  ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )- $\text{OR}_7$ , alquinilo ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), alquenilo ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ),  $-\text{O}$ -alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-cicloalquilo,  $-\text{O}$ -alquenilo,  $-\text{O}$ -  
 15 alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ) sustituido con arilo, arilo, heteroarilo,  $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo,  $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo,  $-\text{O}$ -arilo,  $-\text{O}$ -heteroarilo,  $-\text{S}$ -arilo, o  $-\text{S}$ -heteroarilo; cada alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquenilo, o alquinilo opcionalmente  
 20 sustituido con uno o más de  $\text{R}_{13}$ , y cuando  $R_6$  se sustituye con más de un  $\text{R}_{13}$ , los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;

$R_7$  y  $R_8$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  
 25 ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ), arilo, heteroarilo, alquenilo ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), alquinilo ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ), cicloalquilo,  $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, o  $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo; o  $R_7$  y  $R_8$  juntos pueden formar un grupo cíclico de cinco- a siete-miembros que contiene hasta 3 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado

de N, O, o S;

5  $R_{13}$  es halógeno, -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-CO_2H$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$ , hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, heteroarilo, alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con  $-OH$ , arilo sustituido con  $-NH_2$ , arilo sustituido con -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-(CH_2)_n$ -arilo, o  $-(CH_2)_n$ -heteroarilo;

10  $R_{17}$  y  $R_{18}$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno,  $-CN$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), arilo, heteroarilo, cicloalquilo,  $-(CH_2)_nR_{11}$ , o -O-alquilo ( $C_1-C_6$ );

15

$R_{11}$  es arilo, heteroarilo, o cicloalquilo; y

$n$  es 0, 1, 2, 3, o 4.

MÉTODOS PARA PREPARAR DERIVADOS DE ÁCIDO GLUTÁMICO Y SUS  
INTERMEDIOS

5 RESUMEN

La presente invención se relaciona con métodos novedosos para la preparación de derivados de ácido glutámico y sus intermedios, y tales compuestos preparados por los métodos novedosos.



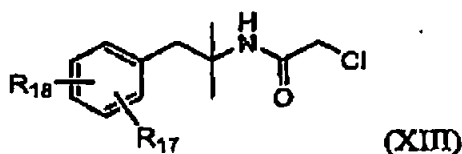
**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**  
**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN**  
**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT**

|                                                                                                                                        |                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                  | (51) Int Cl: C07C 233/05; A61K 31/16 ; C07C 233/10;<br>C07C 233/43 ; C07C 311/16 . |
| 22) Fecha de solicitud:                                                                                                                | (71) Solicitante(s) WYETH                                                          |
| (30) Prioridad    (31) No.                  32) Fecha              (33) País<br>60/810,292                  02-06-2006              US | (72) Inventor(es) DOYLE, Timothy;<br>ZELDIS, Joseph Y OTROS                        |
|                                                                                                                                        | (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ                                              |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: 02/12/2008                                                                                     | (87) Publicación internacional                                                     |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                                                             | Fecha: 13.12.2007                                                                  |
| Fecha de presentación de la solicitud: 31.05.2007                                                                                      | N° publicación: WO/2007/143014                                                     |
| No. de solicitud : PCT/US2007/012814                                                                                                   |                                                                                    |
| (54) Título: METODOS PARA PREPARAR DERIVADOS DE ÁCIDO GLUTÁMICO Y SUS INTERMEDIOS                                                      |                                                                                    |

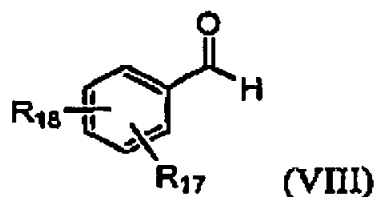
Reivindicación(es):

1. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (XIII),

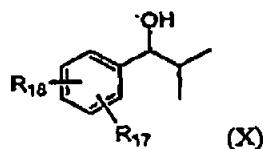


que comprende:

(a) tratar un compuesto de la fórmula (VIII),



con un compuesto organometálico seleccionado del grupo que consiste de haluro de isopropil magnesio, haluro de isopropil litio, diisopropil zinc e isopropil zinc, para proporcionar un compuesto de la fórmula (X); y



(b) tratar el compuesto de la fórmula (X) con por lo menos un ácido y cloroacetnitrilo bajo condiciones para efectuar una reacción Ritter, en donde:

R17 y R18 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C1-C6), alquenilo (C2-C6), alquinilo (C2-C6), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R11, o -O-alquilo (C1-C6);

R11 es arilo, heteroarilo, o cicloalquilo; y



## Industria y Comercio

### SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

#### DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

##### TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCIÓN PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07C 233/05; A61K 31/16 ; C07C 233/10; C07C 233/43 ; C07C 311/16 .

(71) Solicitante(s): WYETH

(72) Inventor(es): DOYLE, Timothy; ZELDIS, Joseph Y OTROS

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

|                |                    |            |           |
|----------------|--------------------|------------|-----------|
| (30) Prioridad | (31) No. Prioridad | (32) Fecha | (33) País |
|                | 60/810,292         | 02-06-2006 | US        |

(85) Fecha inicio fase nacional: 02/12/2008

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 13.12.2007

Fecha de presentación de la solicitud: 31.05.2007

N° publicación: : WO/2007/143014

No. de solicitud : PCT/US2007/012814

(54) Título: METODOS PARA PREPARAR DERIVADOS DE ÁCIDO GLUTÁMICO Y SUS INTERMEDIOS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    |                                                                                                                            |                                                                          |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  <b>Industria y Comercio</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>TARJETA ARCHIVO TEMATICO</b> |                                                                          |                          |
| <b>SUPERINTENDENCIA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                    | <b>PATENTE DE INVENCION</b>                                                                                                | <b>PCT</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>MODELO DE UTILIDAD</b> | <b>DISEÑO INDUSTRIAL</b> |
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | (22) Fecha de solicitud:                                                                                                   |                                                                          |                          |
| (51) Clasificación Internacional : C07C 233/05; A61K 31/16 ; C07C 233/10; C07C 233/43 ; C07C 311/16 .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    |                                                                                                                            |                                                                          |                          |
| (71) Solicitante(s) WYETH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |                                                                                                                            |                                                                          |                          |
| (72) Inventor(es) DOYLE, Timothy; ZELDIS, Joseph Y OTROS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |                                                                                                                            |                                                                          |                          |
| (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    |                                                                                                                            |                                                                          |                          |
| (30) Prioridad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | (31) No. Prioridad | (32) Fecha                                                                                                                 | (33) País                                                                |                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 60/810,292         | 02-06-2006                                                                                                                 | US                                                                       |                          |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: 02/12/2008                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    | (87) Publicación internacional:                                                                                            |                                                                          |                          |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                    | Fecha: 13.12.2007                                                                                                          |                                                                          |                          |
| Fecha de presentación de la solicitud: 31.05.2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    | No. Publicación : WO/2007/143014                                                                                           |                                                                          |                          |
| No. de solicitud: PCT/US2007/012814                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |                                                                                                                            |                                                                          |                          |
| (54) Título: METODOS PARA PREPARAR DERIVADOS DE ÁCIDO GLUTÁMICO Y SUS INTERMEDIOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |                                                                                                                            |                                                                          |                          |
| (57) Resumen: En un aspecto, la invención proporciona métodos novedosos como se describe en las reivindicaciones adjuntas para preparar un compuesto de la fórmula (I) y sus intermedios, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:<br>R1 es fenilo, heteroarilo, bifenilo, arilo bicíclico, arilo tricíclico, heteroarilo bicíclico, o heteroarilo tricíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de R5 o R6, y cuando R1 se sustituye con más de uno de R5 o R6, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes;<br>R2 es hidrógeno, alquilo (C1-C6), alquenilo (C2-C6), alquinilo (C2-C6), -(CH2)nR11, -OH, o -O-alquilo (C1-C6);<br>R5 es arilo, heteroarilo, -(CH2)n-arilo, -(CH2)n-heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -C(=O)-alquilo (C1-C6), -C(=O)-arilo, -C(=O)-heteroarilo, -SO2-alquilo (C1-C6), -SO2-arilo, -SO2-heteroarilo, -SO2NH-arilo, -SO2NH-heteroarilo, -NHSO2-alquilo (C1-C6), -NHSO2-arilo, -NHSO2-heteroarilo, -NHC(=O)-arilo, -NHC(=O)-heteroarilo, -C(=O)NH-arilo, -C(=O)NH-heteroarilo, alquilo (C1-C6), -O-alquilo (C1-C6), -S-alquilo (C1-C6), -NH-alquilo (C1-C6), -NHC(=O)-alquilo (C1-C6), -C(=O)NH-alquilo (C1-C6), -O-cicloalquilo (C1-C6), -S-cicloalquilo (C1- |                    |                                                                                                                            |                                                                          |                          |
| CONTINUA AL RESPALDO...                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                    |                                                                                                                            |                                                                          |                          |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-127720-00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:17:05 Dep. 2020 NUECREACIONI  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 178

# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

### REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

|                                                                                                             | USUARIO | RADICADOR |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|
| PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ( )                                                             | ( )     | ( )       |
| -Indicación de que se solicita la concesión de una patente.                                                 | (X)     | ( )       |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | (X)     | ( )       |
| -Descripción de la invención.                                                                               | (X)     | ( )       |
| -Dibujos de ser estos pertinentes.                                                                          | (X)     | ( )       |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | (X)     | ( )       |
| COMPLETA (X) INCOMPLETA                                                                                     | ( )     | ( )       |
| DISEÑO INDUSTRIAL ( )                                                                                       |         |           |
| -Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.                                            | ( )     | ( )       |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | ( )     | ( )       |
| -Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. | ( )     | ( )       |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )     | ( )       |
| COMPLETA ( ) INCOMPLETA                                                                                     | ( )     | ( )       |
| ESQUEMA DE TRAZADO ( )                                                                                      |         |           |
| -Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.                                            | ( )     | ( )       |
| -Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | ( )     | ( )       |
| -Representación gráfica del Esquema Trazado.                                                                | ( )     | ( )       |
| -Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )     | ( )       |
| COMPLETA ( ) INCOMPLETA                                                                                     | ( )     | ( )       |

Firma Responsable:

*Eduardo Naranjo*

Fecha:

01-12-08

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Folio 180

2020  
Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
CORREA ORDOÑEZ ALVARO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
WYETH

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 8 127720          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2007/012814 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 02/01/2009        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 7438              |
|            | Folios                     | 1                 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

**20 ENE. 2009**

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

RADICACIÓN EXPEDIENTE No.08-127720

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **603** DE

FECHA **30 DE ABRIL DE 2009** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **31 DE JULIO DEL 2009**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI    ☐ ☐

NO ☒ ☐