

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

07-32080

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

PROCESO PARA PREPARAR 4,5-DIHIDRO-PIRAZOLO(3,4-CO)PIRID-2-ONAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C 07D 471/04; A61K 31/407,
31/437.

71. SOLICITANTE

BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO

PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

Em 28/04/2003

Publicado-

57

AS: 103.514



SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-032080- -00000-0000
Fec. 2007-03-29 16:26:22 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios. 211

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: BRISTOL - MYERS SQUIBB
COMPANYDirección: P.O. Box 4000, Route 206 and Province
Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos
de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 80 410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: Rafael SHAPIRO/ Lucius T. ROSSANO, Boguslaw M. MUDRYK, Nicolas CUNIERE,
Matthew OBERHOLZER, Huiping ZHANG, Bang-chi CHENDirección: 1415 Fresno Road, Wilmington, DE 19803 (US); 9 Glengarry Way, West Windsor,
NJ 08850 (US); 25 Pemberton Lane, East Windsor, NJ 08520 (US); 911 Primrose Court, Belle
Mead, NJ 08502 (US); 101 Stone Crop Road, Wilmington, DE 19810 (US); 9 Hudnut Lane,
Belle Mead, NJ 08502 (US); 28 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US), (Respectivamente)
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/034548Fecha 27-09-2005Publicación Internacional No. WO 2007/001385 A2Fecha 04-01-2007

6 Título (54):

PROCESO PARA PREPARAR 4,5-DIHIDRO-PIRAZOLO[3,4-C]PIRID-2-ONAS7 Clasificación Internacional (51) C02D 471/04, A61K 31/407, 31/437

8 Prioridad

SI ☒NO ☐(33) País de
Origen

US

US

US

(32) Fecha

28-09-200409-08-200528-09-2005

(31) Número de Solicitud

60/613.93860/688.99911/235.5109 Comprobante de pago No. 07-23.440Fecha 29-03-2007

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

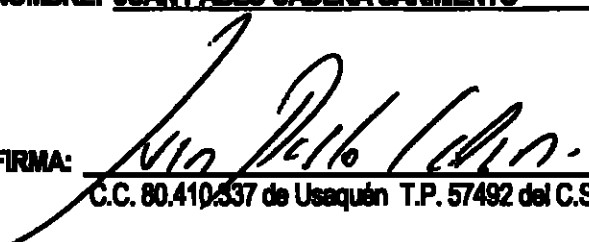
2020-F06 (01-11-15)

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$482.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaración Publicada bajo la Regla PCT 4.17.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las Comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Documentos PCT
Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 23,440
FECHA : MARZO 21 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-032080- -00000-0000
Fec. 2007-03-20 18.28.22 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 211

***** CONSIGNACION *****

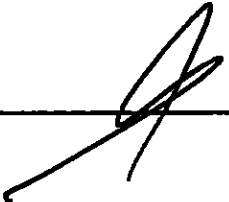
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59310980	21/03/2007	16,740,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Ref 110 folios 4, 5 y 6

- Togetas
- Extracto

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 January 2007 (04.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/001385 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/034548

(22) International Filing Date:
27 September 2005 (27.09.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/613,938 28 September 2004 (28.09.2004) US
60/688,999 9 June 2005 (09.06.2005) US
11/235,510 26 September 2005 (26.09.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route 206 And Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): SHAPIRO, Rafael [US/US]; 1415 Fresno Road, Wilmington, DE 19803 (US). ROSSANO, Laciua T. [US/US]; 9 Glengarry Way, West Windsor, NJ 08850 (US). MUDRYK, Boguslaw M. [US/US]; 25 Pemberton Lane, East Windsor, NJ 08520 (US). CUNIERE, Nicolas [FR/US]; 911 Primrose Court, Belle Mead, NJ 08502 (US). OBERHOLZER, Matthew [US/US]; 101 Stone Crop Road, Wilmington, DE 19810 (US). ZHANG, Huiqing [CN/US]; 9 Huddut Lane, Belle Mead, NJ 08502 (US). CHEN, Rang-chi [US/US]; 28 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US).

(74) Agents: SUN, Jing et al.; BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

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

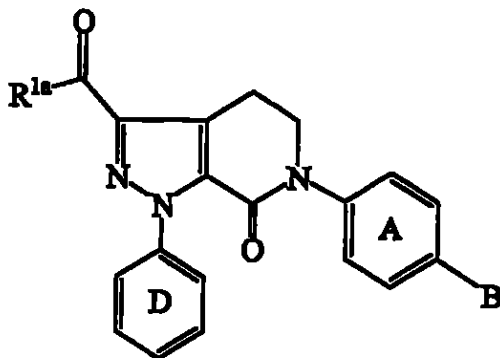
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING 4,5-DIHYDRO-PYRAZOLO [3,4-C] PYRID-2-ONES



(III)

(57) Abstract: A novel process and intermediates thereof for making 4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-c]pyrid-2-ones of the type shown below from appropriate phenyl hydrazines is described. These compounds can be useful as factor Xa inhibitors.

WO 2007/001385 A2

65



- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PI, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patents (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patents (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,

EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patents (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patents (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PI, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

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

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

**PROCESS FOR PREPARING 4,5-DIHYDRO-PYRAZOLO
[3,4-c]PYRID-2-ONES**

FIELD OF THE INVENTION

5 [0001] The present invention relates generally to processes for the preparation of 4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-c]pyrid-2-ones and intermediates for the synthesis of the same, such pyrazolo-pyridinones can be useful as factor Xa inhibitors.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 [0002] 4,5-Dihydro-pyrazolo[3,4-c]pyrid-2-one compounds, like those described in WO 03/26652, are currently being studied as factor Xa inhibitors in clinical settings. Clinical trials and NDA submissions require practical, large-scale synthesis of the active drug and intermediates for making the active drug. Consequently, it is desirable to find new synthetic procedures for making 4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-c]pyrid-2-ones.

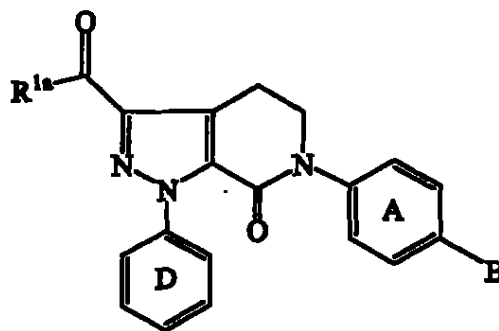
15

SUMMARY OF THE INVENTION

[0003] Accordingly, the present invention relates to a novel process for making 4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-c]pyrid-2-ones.

20 [0004] The present invention relates to novel intermediates for the syntheses of 4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-c]pyrid-2-ones.

[0005] These and other objects, which will become apparent during the following detailed description of processes relating to compounds of formula III.



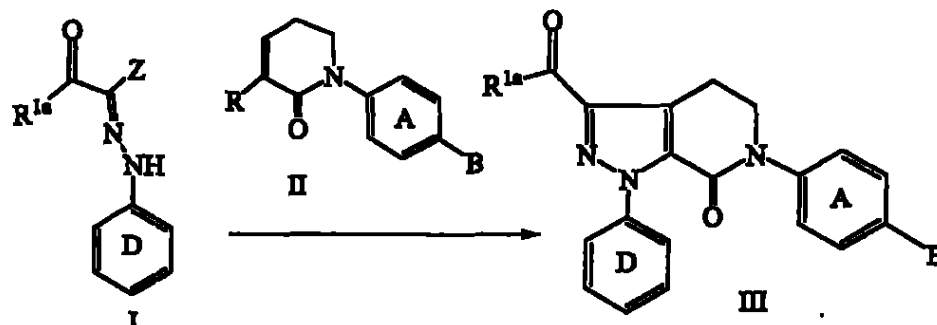
III

25

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0006] Thus, in a 1st embodiment, the present invention provides a novel process for preparing a compound of formula III, comprising:

- (a) contacting a compound of formula I with a compound of formula II in the presence of a first base;



wherein:

Z is selected from Cl, Br, I, OSO₂Me, OSO₂Ph, and OSO₂Ph-*p*-Me;

- ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-phenyl, OCH₂-phenyl, OCH₂CH₂-phenyl, and OCH₂CH₂CH₂-phenyl;

- R is selected from Cl, Br, I, C₁₋₆ alkoxy, and NR¹R²;

R¹ and R² are independently selected from C₁₋₆ alkyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, and benzyl;

alternatively, NR¹R² is a 3-8 membered ring consisting of: carbon atoms, N, and 0-1 O atoms;

- ring A is substituted with 0-1 R⁴;

B is NO₂; and

R⁴ is selected from H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, and CF₃.

[0007] In a 2nd embodiment, the present invention provides a novel process wherein:

- Z is selected from Cl, Br, and I;
- ring D is selected from 3-chlorophenyl and 4-methoxyphenyl;
- 5 R^{1a} is selected from OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, and OC(CH₃)₃;
- R is selected from Cl, Br, I, and NR¹R²;
- NR¹R² is selected from morpholino, pyrrolidino, and piperidino;
- ring A is substituted with 0-1 R⁴; and
- 10 R⁴ is selected from H and F.

[0008] In a 3rd embodiment, the present invention provides a novel process wherein:

- Z is Cl;
- 15 ring D is 4-methoxyphenyl;
- R^{1a} is OCH₂CH₃;
- R is morpholino; and
- ring A is unsubstituted.

20 [0009] In a 4th embodiment, in reaction (a), the compound of formula I is contacted with the compound of formula II followed by the addition of the first base.

[0010] In a 5th embodiment, the first base in reaction (a) is a substituted amine base.

25 [0011] In a 6th embodiment, the substituted amine base is selected from: triethylamine, diisopropylethylamine, dabco, DBN, DBU, and N-methylmorpholine.

[0012] In a 7th embodiment, the substituted amine base is triethylamine.

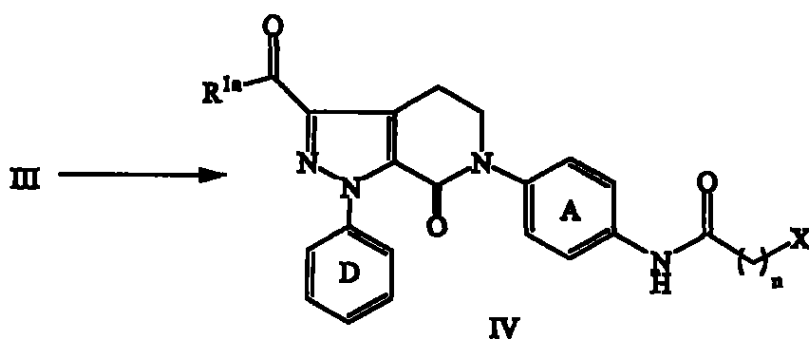
30 [0013] In a 8th embodiment, in reaction (a), the contacting is performed in the presence of a first aprotic solvent.

[0014] In an 9th embodiment, the first aprotic solvent is toluene.

[0015] In a 10th embodiment, reaction (a) further comprises contacting with a
5 first strong acid.

[0016] In an 11th embodiment, the first acid is HCl.

[0017] In a 12th embodiment, the present invention provides a novel process
10 for preparing a compound of formula IV:



the process, comprising:

(b) reducing the B group of formula III to an amino group; and

(c) contacting the resulting amino compound with an alkyl-acid halide to form
15 a compound of formula IV;

wherein:

alkyl-acid halide is X-C₃₋₅-alkylene-C(O)-X₁;

X is selected from the group Cl, Br, and I;

X₁ is selected from the group Cl, Br, OS(O)₂CH₃, OS(O)₂CF₃,

20 OS(O)₂-phenyl, and OS(O)₂-tolulyl;

n is selected from the group 3, 4, and 5;

ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and
4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃,

25 OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃,

13

10

OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-phenyl, OCH₂-phenyl, OCH₂CH₂-phenyl, and OCH₂CH₂CH₂-phenyl;

ring A is substituted with 0-1 R⁴;

B is NO₂; and

- 5 R⁴ is selected from H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, and CF₃.

- 10 [0018] In a 13th embodiment, the present invention provides a novel process wherein:

alkyl-acid halide is X-(CH₂)₄-C(O)-X₁;

X is selected from the group Cl and Br;

X₁ is Cl;

n is 4;

- 15 ring D is selected from 3-chlorophenyl and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, and OC(CH₃)₃;

ring A is substituted with 0-1 R⁴; and

R⁴ is selected from H and F.

20

- [0019] In a 14th embodiment, the present invention provides a novel process wherein:

X is Cl;

X₁ is Cl;

- 25 n is 4;

ring D is 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is OCH₂CH₃; and

ring A is unsubstituted.

- 30 [0020] In a 15th embodiment, reaction (b) is performed in the presence of hydrogen, a first catalyst, and a second aprotic solvent.

[0021] In a 16th embodiment, in reaction (b), the first catalyst is selected from Pd/C and Pd/Al₂O₃ and the second aprotic solvent is selected from N-methylpyrrolidinone, DMSO, DMF, DMAC, and THF.

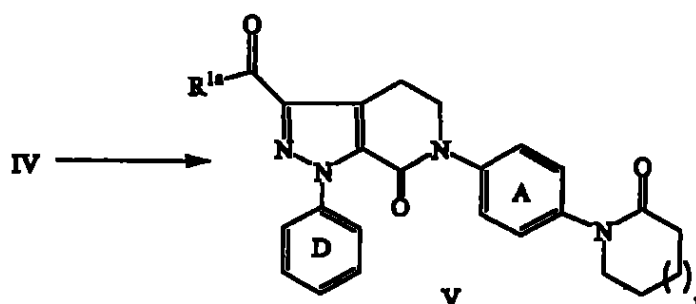
5

[0022] In a 17th embodiment, in reaction (b), the first catalyst is Pd/Al₂O₃ and the second aprotic solvent is N-methylpyrrolidinone.

[0023] In an 18th embodiment, the reduction solution resulting from reaction (b) is filtered prior to contacting with the alkyl-acid halide in reaction (c).

10

[0024] In a 19th embodiment, the present invention provides a novel process for preparing a compound of formula V:



15 the process, comprising:

(d) cyclizing the compound of formula IV to form a compound of formula V;

wherein:

p is selected from the group 0, 1, and 2;

20 ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-phenyl, OCH₂-phenyl, OCH₂CH₂-phenyl, and OCH₂CH₂CH₂-phenyl;

25 ring A is substituted with 0-1 R⁴; and

X 12

R^4 is selected from H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN, and CF_3 .

5 [0025] In a 20th embodiment, the present invention provides a novel process wherein:

p is 1;

ring D is selected from 3-chlorophenyl and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$,

10 $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, and $OC(CH_3)_3$;

ring A is substituted with 0-1 R^4 ; and

R^4 is selected from H and F.

[0026] In a 21st embodiment, the present invention provides a novel process
15 wherein:

p is 1;

ring D is 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is OCH_2CH_3 ; and

ring A is unsubstituted.

20

[0027] In a 22nd embodiment, reaction (d) is performed in the presence of first chemical dehydrating agents.

[0028] In a 23rd embodiment, in reaction (d), the first dehydrating agents are a
25 second strong acid and a first orthoformate.

[0029] In a 24th embodiment, in reaction (d), the second strong acid is TFA and the first orthoformate is triethyl orthoformate.

30 [0030] In a 25th embodiment, in reaction (d), a sodium alkoxide is added after compound IV has been contacted with the first chemical dehydrating agents.

[0031] In a 26th embodiment, in reaction (d), the sodium alkoxide is sodium ethoxide.

5 [0032] In a 27th embodiment, cyclizing reaction (d) is performed in the presence of a third aprotic solvent.

[0033] In a 28th embodiment, the third aprotic solvent is N-methylpyrrolidinone.

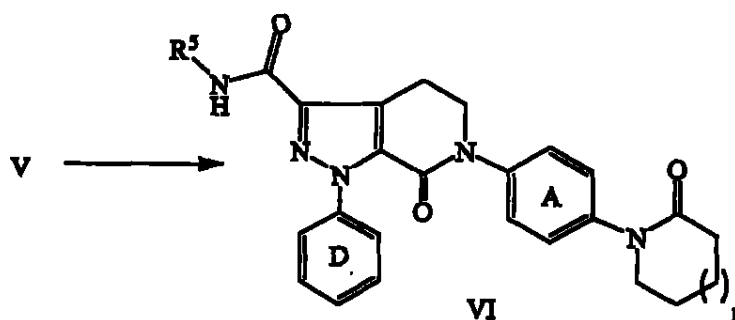
10

[0034] In a 29th embodiment, the contacting solution resulting from reaction (c) is used directly in reaction (d).

[0035] In a 30th embodiment, the reduction solution resulting from reaction (b) is filtered prior to contacting with the alkyl-acid halide in reaction (c) and the contacting solution resulting from reaction (c) is used directly in reaction (d).

15

[0036] In a 31st embodiment, the present invention provides a novel process for preparing a compound of formula VI:



20

the process, comprising:

[0037] (e) amidating ester R^{1a} of the compound of formula V to form a compound of formula VI;

wherein:

25 p is selected from the group 0, 1, and 2;

ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-methoxyphenyl;

74

R^{1a} is selected from OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-phenyl, OCH_2 -phenyl, OCH_2CH_2 -phenyl, and $OCH_2CH_2CH_2$ -phenyl;

ring A is substituted with 0-1 R^4 ;

5 R^4 is selected from H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN, and CF_3 ; and

R^5 is selected from H, CH_3 , and CH_2CH_3 .

10 [0038] In a 32nd embodiment, the present invention provides a novel process wherein:

p is 1;

ring D is selected from 3-chlorophenyl and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is $CO_2CH_2CH_3$;

15 ring A is substituted with 0-1 R^4 ;

R^4 is selected from H and F; and

R^5 is H.

[0039] In a 33rd embodiment, the present invention provides a novel process
20 wherein:

p is 1;

ring D is 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is $CO_2CH_2CH_3$; and

ring A is unsubstituted.

25

[0040] In a 34th embodiment, reaction (e) is performed by contacting the compound of formula V with a formamide in the presence of a second base and a fourth aprotic solvent, wherein:

the formamide is $HC(O)NHR^5$;

30 the second base is an alkoxide; and

R^5 is selected from H, CH_3 , and CH_2CH_3 .

X 75

[0041] In a 35th embodiment, in reaction (e), the formamide is HC(O)NH₂;
the second base is a C₁₋₆ alkoxide and the counterion is selected from Li, Na,
K, Li, and Mg; and
5 the fourth aprotic solvent is DMF.

[0042] In a 36th embodiment, in reaction (e), the second base is a sodium C₁₋₂
alkoxide.

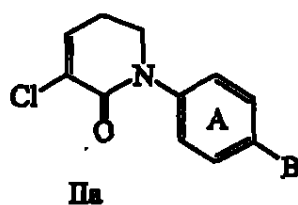
10 [0043] In a 37th embodiment, in reaction (e), the second base is NaOMe.

[0044] In a 38th embodiment, in reaction (e) the compound of formula V and
the fourth aprotic solvent are contacted with second chemical dehydrating agents prior
to contacting with the second base.

15 [0045] In a 39th embodiment, in reaction (e), the second dehydrating agents
are a third strong acid and a second orthoformate.

[0046] In a 40th embodiment, in reaction (e), the third strong acid is TFA and
20 the orthoformate is trimethyl orthoformate.

[0047] In a 41st embodiment, the present invention provides a novel
compound of formula IIa:



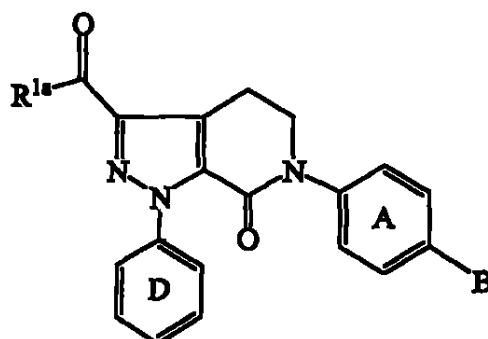
25 wherein:

ring A is substituted with 0-1 R⁴;
B is NO₂; and

76

R^4 is selected from H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, and CF₃.

- 5 [0048] In a 42nd embodiment, the present invention provides a novel compound of formula III:



III

wherein:

- 10 ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-phenyl, OCH₂-phenyl, OCH₂CH₂-phenyl, and

- 15 OCH₂CH₂CH₂-phenyl;

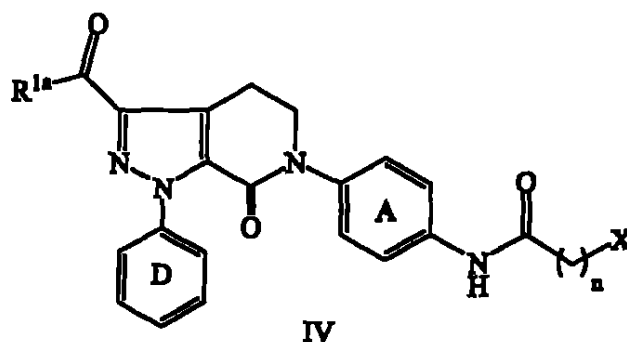
ring A is substituted with 0-1 R^4 ;

B is NO₂; and

- R^4 is selected from H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, and CF₃.
- 20

[0049] In a 43rd embodiment, the present invention provides a novel compound of formula IV:

77



wherein:

X is selected from the group Cl, Br, and I;

n is selected from the group 3, 4, and 5;

5 ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-phenyl, OCH₂-phenyl, OCH₂CH₂-phenyl, and

10 OCH₂CH₂CH₂-phenyl;

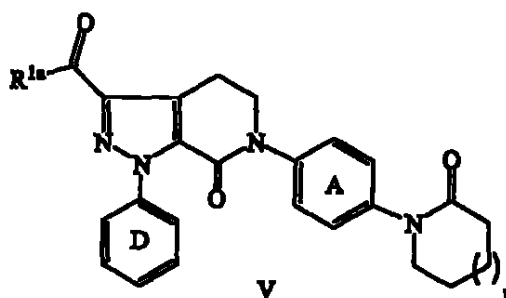
ring A is substituted with 0-1 R⁴;

B is NO₂; and

R⁴ is selected from H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, and CF₃.

15

[0050] In a 44th embodiment, the present invention provides a novel compound of formula V:



20 wherein:

2 18

WO 2007/001385

PCT/US2005/034548

p is selected from the group 0, 1, and 2;

ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃,

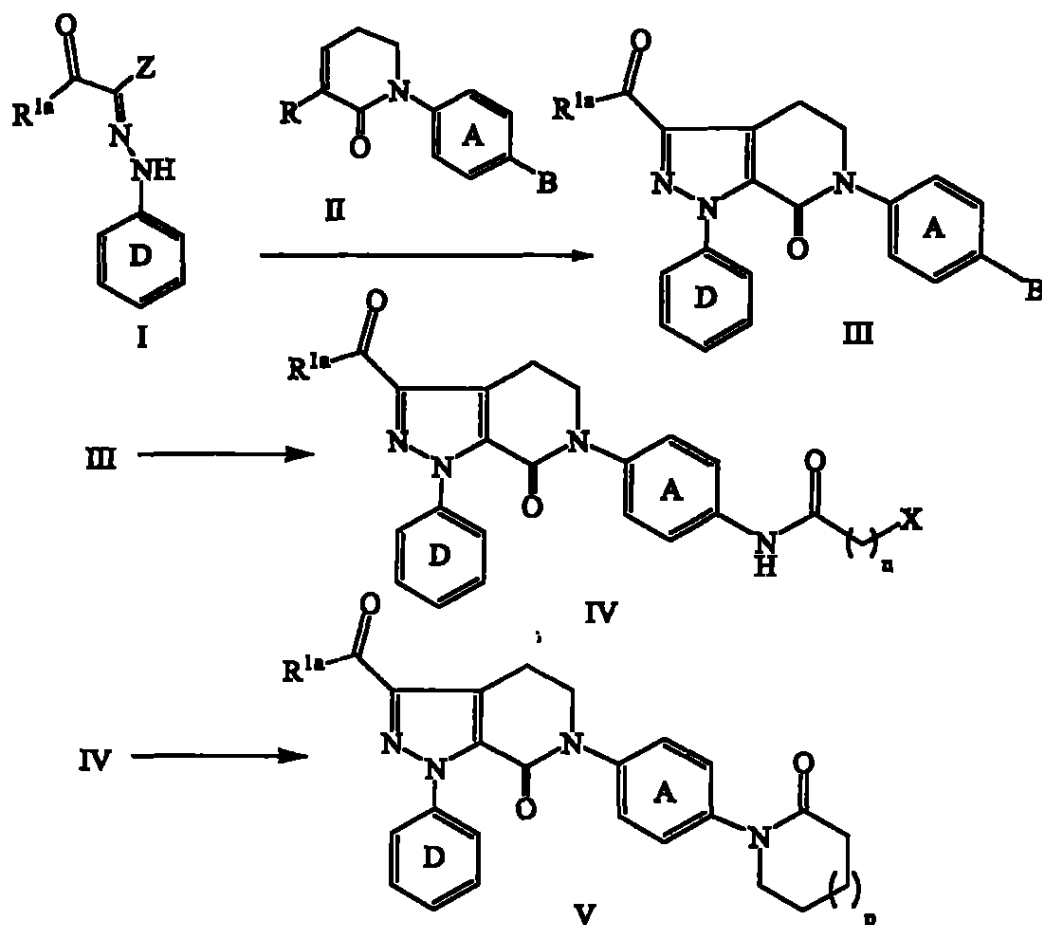
- 5 OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-phenyl, OCH₂-phenyl, OCH₂CH₂-phenyl, and OCH₂CH₂CH₂-phenyl;

ring A is substituted with 0-1 R⁴; and

R⁴ is selected from H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,

- 10 F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, and CF₃.

[0051] In a 45th embodiment, the present invention provides a novel process for preparing a compound of formula V:



the process, comprising:

- 5 contacting a compound of formula I with a compound of formula II in the presence of a first base;
- reducing the B group of formula III to an amino group;
- contacting the resulting amino compound with an alkyl-acid halide to form a compound of formula IV; and
- 10 cyclizing the compound of formula IV to form a compound of formula V;
- wherein:
- Z is selected from Cl, Br, I, OSO_2Me , OSO_2Ph , and $OSO_2Ph-p-Me$;
- alkyl-acid halide is $X-C_{3-5}\text{-alkylene}-C(O)-X_1$;
- X is selected from the group Cl, Br, and I;
- 15 X_1 is selected from the group Cl, Br, $OS(O)_2CH_3$, $OS(O)_2CF_3$,

23 20

OS(O)₂-phenyl, and OS(O)₂-tolyl;

n is selected from the group 3, 4, and 5;

p is selected from the group 0, 1, and 2;

ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and

5 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃,
OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃,
OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-phenyl, OCH₂-phenyl, OCH₂CH₂-phenyl, and
OCH₂CH₂CH₂-phenyl;

10 R is selected from Cl, Br, I, C₁₋₆ alkoxy, and NR¹R²;

R¹ and R² are independently selected from C₁₋₆ alkyl, cyclopropyl,
cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, and benzyl;

alternatively, NR¹R² is a 3-8 membered ring consisting of: carbon atoms, N,
and 0-1 O atoms;

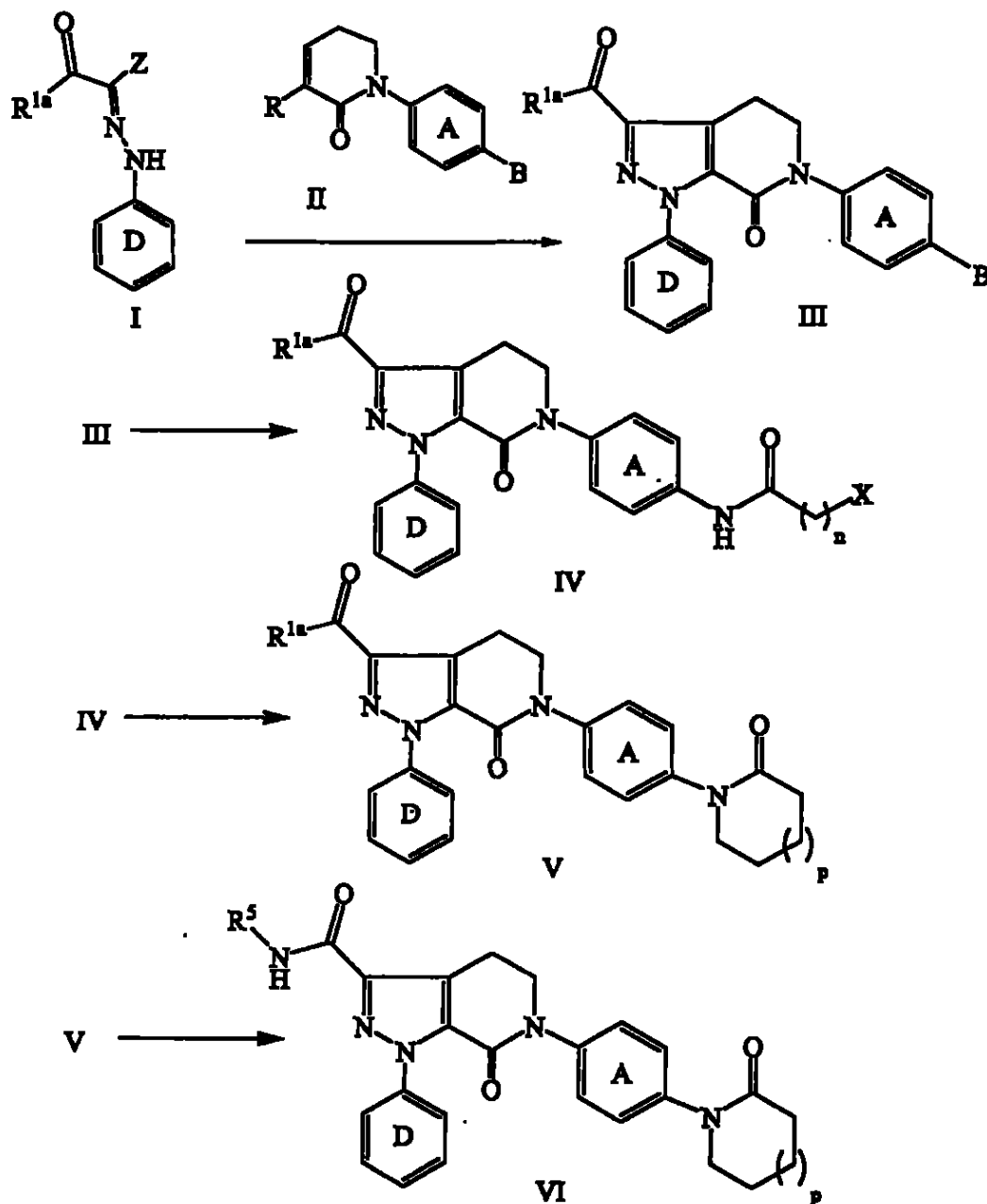
15 ring A is substituted with 0-1 R⁴;

B is NO₂; and

R⁴ is selected from H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,
F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃,
CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, and CF₃.

20

[0052] In a 46th embodiment, the present invention provides a novel process for preparing a compound of formula VI:



the process, comprising:

- 5 contacting a compound of formula I with a compound of formula II in the presence of a first base;
- reducing the B group of formula III to an amino group;

contacting the resulting amino compound with an alkyl-acid halide to form a compound of formula IV;

cyclizing the compound of formula IV to form a compound of formula V; and

amidating ester R^{1a} of the compound of formula V to form a compound of

5 formula VI;

wherein:

Z is selected from Cl, Br, I, OSO₂Me, OSO₂Ph, and OSO₂Ph-*p*-Me;

alkyl-acid halide is X-C₃₋₅-alkylene-C(O)-X₁;

X is selected from the group Cl, Br, and I;

10 X₁ is selected from the group Cl, Br, OS(O)₂CH₃, OS(O)₂CF₃,

OS(O)₂-phenyl, and OS(O)₂-tolulyl;

n is selected from the group 3, 4, and 5;

p is selected from the group 0, 1, and 2;

ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and

15 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃,

OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃,

OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-phenyl, OCH₂-phenyl, OCH₂CH₂-phenyl, and

OCH₂CH₂CH₂-phenyl;

20 R is selected from Cl, Br, I, C₁₋₆ alkoxy, and NR¹R²;

R¹ and R² are independently selected from C₁₋₆ alkyl, cyclopropyl,

cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, and benzyl;

alternatively, NR¹R² is a 3-8 membered ring consisting of: carbon atoms, N, and 0-1 O atoms;

25 ring A is substituted with 0-1 R⁴;

B is NO₂;

R⁴ is selected from H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,

F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃,

CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, and CF₃; and

30 R⁵ is selected from H, CH₃, and CH₂CH₃.

26 23

[0053] The present invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof. Thus, the above embodiments should not be considered limiting. Any and all embodiments of the present invention may be taken in conjunction with any other embodiment or

5 embodiments to describe additional embodiments. Each individual element of the embodiments is its own independent embodiment. Furthermore, any element of an embodiment is meant to be combined with any and all other elements from any embodiment to describe an additional embodiment. In addition, the present invention encompasses combinations of different embodiment, parts of embodiments,

10 definitions, descriptions, and examples of the invention noted herein.

DEFINITIONS

[0054] All examples provided in the definitions as well as in other portions of this application are not intended to be limiting, unless stated.

15 [0055] The present invention can be practiced on multigram scale, kilogram scale, multikilogram scale, or industrial scale. Multigram scale, as used herein, is can be in the scale wherein at least one starting material is present in 10 grams or more, at least 50 grams or more, or at least 100 grams or more. Multikilogram scale means the scale wherein more than one kilo of at least one starting material is used. Industrial

20 scale means a scale which is other than a laboratory sale and which is sufficient to supply product sufficient for either clinical tests or distribution to consumers.

[0056] Equivalents mean molar equivalents unless otherwise specified.

[0057] The compounds herein described may have asymmetric centers. Compounds of the present invention containing an asymmetrically substituted atom

25 may be isolated in optically active or racemic forms. It is well known in the art how to prepare optically active forms, such as by resolution of racemic forms or by synthesis from optically active starting materials. Many geometric isomers of olefins, C=N double bonds, and the like can also be present in the compounds described herein, and all such stable isomers are contemplated in the present invention. Cis and

30 trans geometric isomers of the compounds of the present invention are described and may be isolated as a mixture of isomers or as separated isomeric forms. All chiral, diastereomeric, racemic forms and all geometric isomeric forms of a structure are

27 24

intended, unless the specific stereochemistry or isomeric form is specifically indicated. All processes used to prepare compounds of the present invention and intermediates made therein are considered to be part of the present invention. Tautomers of compounds shown or described herein are considered to be part of the present invention.

5 [0058] "Substituted" means that any one or more hydrogens on the designated atom is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's normal valency is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. When a substituent is keto (i.e., =O), then 2 hydrogens on the atom are replaced. Keto substituents are not present on aromatic moieties.

10 [0059] The present invention includes all isotopes of atoms occurring in the present compounds. Isotopes include those atoms having the same atomic number but different mass numbers. By way of general example and without limitation, isotopes of hydrogen include tritium and deuterium. Isotopes of carbon include C-13 and C-14.

15 [0060] The present invention includes all stable oxides of thiol and amino groups, even when not specifically written. When an amino group is listed as a substituent, the N-oxide derivative of the amino group is also included as a substituent. When a thiol group is present, the S-oxide and S,S-dioxide derivatives are also included.

20 [0061] When a bond to a substituent is shown to cross a bond connecting two atoms in a ring, then such substituent may be bonded to any atom on the ring. When a substituent is listed without indicating the atom via which such substituent is bonded to the rest of the compound of a given formula, then such substituent may be bonded via any atom in such substituent. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

25 [0062] "Alkylene" includes both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms. C₃₋₅ alkylene, includes C₃, C₄, and C₅ alkylene groups. Examples of alkylene include n-propylene, i-propylene, n-butylene, and s-butylene.

30 [0063] The reactions of the synthetic methods claimed herein may be carried out in the presence of a suitable base, said suitable base being any of a variety of

26 25

bases, the presence of which in the reaction facilitates the synthesis of the desired product. Suitable bases may be selected by one of skill in the art of organic synthesis. Suitable bases include inorganic bases such as alkyl lithium, hydrides, lithium amides, alkali metal, alkali earth metal, thallium hydroxides, and ammonium hydroxides;
5 alkoxides; phosphates; and, carbonates such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, thallium hydroxide, thallium carbonate, tetra-n-butylammonium carbonate, and ammonium hydroxide. Suitable bases include methyl lithium, ethyl lithium, n-propyl lithium, i-propyl lithium, n-butyl lithium, i-butyl lithium, s-butyl lithium, t-butyl lithium,
10 hexyl lithium, lithium bis(trimethylsilyl)amide, lithium diisopropylamide, lithium 2,2,2,-tetramethylpiperidine, potassium bis(trimethylsilyl)amide, potassium hydride, or sodium hydride.

[0064] "Substituted amine base" includes a tertiary amine base. Examples include trialkylamines wherein the three alkyl groups can be the same or different.
15 Examples of alkyl include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, and s-pentyl. The alkyl groups on the substituted amine base also include cycloalkyl groups (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl) and cycloalkyl-alkyl groups (e.g., cyclopropyl-methyl, cyclobutyl-methyl, cyclopentyl-methyl, and cyclohexyl-methyl). Substituted amine bases can also
20 include monocyclic, bicyclic, and tricyclic amine bases. Examples of substituted amine bases include trimethylamine, triethylamine, tri-n-propylamine, diisopropylethylamine, dabco (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene), and DBU (1,8-diazabicyclo[5.5.0]undec-7-ene).

[0065] "Strong base" or "strongly basic conditions" includes alkyl lithiums,
25 lithium amides, hydride bases, other organometallic bases, and t-butoxides. Examples of strong bases include lithium tert-butoxide, sodium tert-butoxide, potassium tert-butoxide, methyl lithium, ethyl lithium, n-propyl lithium, i-propyl lithium, n-butyl lithium, i-butyl lithium, s-butyl lithium, t-butyl lithium, hexyl lithium, lithium bis(trimethylsilyl)amide, lithium diisopropylamide, lithium 2,2,2,-
30 tetramethylpiperidine, potassium bis(trimethylsilyl)amide, potassium hydride, and sodium hydride.

27 26

[0066] "Strong acid" or "strongly acidic conditions" includes TFA (trifluoroacetic acid), sulfuric acid, and sulfonic acids (e.g., benzene sulfonic acid, toluene sulfonic acid, methyl sulfonic acid, and naphthalene sulfonic acid).

[0067] Suitable aprotic solvents include ether solvents, tetrahydrofuran (THF),
5 dimethylformamide (DMF), 1,2-dimethoxyethane (DME), diethoxymethane, dimethoxymethane, dimethylacetamide (DMAC), benzene, toluene, 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (DMPU), 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (DMI), N-methylpyrrolidinone (NMP), formamide, N-methylacetamide, N-methylformamide, acetonitrile, dimethyl sulfoxide,
10 propionitrile, ethyl formate, methyl acetate, hexachloroacetone, acetone, ethyl methyl ketone, ethyl acetate, sulfolane, N,N-dimethylpropionamide, tetramethylurea, nitromethane, nitrobenzene, or hexamethylphosphoramide.

[0068] "Pharmaceutically acceptable" refers to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical
15 judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

[0069] "Pharmaceutically acceptable salts" refer to derivatives of the disclosed compounds wherein the parent compound is modified by making acid or base salts
20 thereof. Examples of pharmaceutically acceptable salts include mineral or organic acid salts of basic residues such as amines; alkali or organic salts of acidic residues such as carboxylic acids; and the like. The pharmaceutically acceptable salts include the conventional non-toxic salts or the quaternary ammonium salts of the parent compound formed, for example, from non-toxic inorganic or organic acids. For
25 example, such conventional non-toxic salts include those derived from inorganic and organic acids selected from 2-acetoxybenzoic, 2-hydroxyethane sulfonic, acetic, ascorbic, benzene sulfonic, benzoic, bicarbonic, carbonic, citric, edetic, ethane disulfonic, ethane sulfonic, fumaric, glucoheptonic, gluconic, glutamic, glycolic, glycollyarsanilic, hexylresorcinic, hydrabamic, hydrobromic, hydrochloric,
30 hydroiodide, hydroxymaleic, hydroxynaphthoic, isethionic, lactic, lactobionic, lauryl sulfonic, maleic, malic, mandelic, methane sulfonic, napsylic, nitric, oxalic, pantoic,

30 27

pantothenic, phenylacetic, phosphoric, polygalacturonic, propionic, salicylic, stearic, subacetic, succinic, sulfamic, sulfanilic, sulfuric, tannic, tartaric, and toluene sulfonic.

[0070] The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from the parent compound that contains a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two; generally, non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile are useful. Lists of suitable salts are found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p 1445, the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

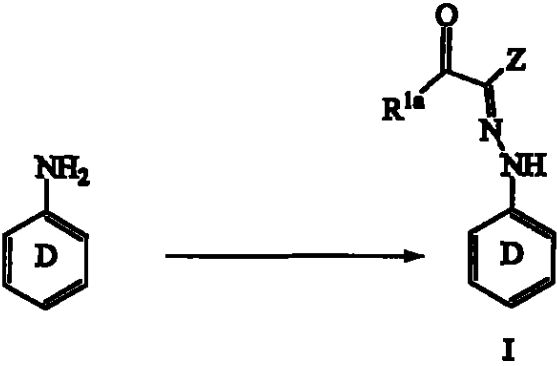
[0071] "Stable compound" and "stable structure" indicate a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

[0072] "Substituted" indicates that one or more hydrogens on the atom indicated in the expression using "substituted" is replaced with a selection from the indicated group(s), provided that the indicated atom's normal valency is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. When a substituent is keto (i.e., =O) group, then 2 hydrogens on the atom are replaced.

SYNTHESIS

[0073] By way of example and without limitation, the present invention may be further understood by the following schemes and descriptions.

Preparation of hydrazoneyl compounds I



31 28

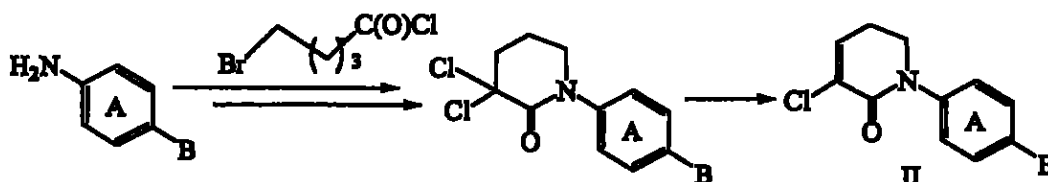
[0074] The hydrazonyl starting materials of the present invention (formula I) can be made from an appropriate aniline as shown above. A diazenyl group is first made, followed by condensation and elimination to form the hydrazonyl compound. Useful reagents for forming the hydrazinyl group are NaNO_2 and HCl . One can first

5 react the aniline with an aqueous acid (e.g., 2-3 equivalents), followed by cooling and addition of aqueous NaNO_2 (e.g., about 1-2 equivalents). Other routes to hydrazines known to those of skill in the art could be used. Transformation of the hydrazinyl group to the hydrazonyl group can be achieved by contacting an appropriately substituted acyl compound, wherein the contacting can be in the presence of a base

10 (e.g., NaOAc). For example, when R^{1a} is CO_2Et and Z is Cl , then the starting acyl compound can be $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{Cl})\text{CO}_2\text{Et}$. Additional R^{1a} groups (e.g., C_{1-4} alkyl, CF_3 , and other C_{1-4} alkyl esters) and Z groups (e.g., Br , I , CH_3SO_3^- , phenyl- SO_3^- , and toluenyl- SO_3^-) can also be used, depending on the final product. A variety of hydrazonyl groups are described in WO 03/49681, the contents of which are

15 incorporated herein by reference.

Preparation of dipolarophiles II



20 [0075] Dipolarophiles II, wherein B is NO_2 , can be formed from their starting nitro-anilines. One way to achieve lactam formation is by reacting the nitro-aniline with an alkyl-acid chloride such as (a) bromo-valeryl chloride (BVC) or chloro-valeryl chloride (CVC) or (b) BVC. A slight excess of the valeryl chloride can be used. Examples of equivalents of the alkyl-acid chloride include (a) from 1.05, 1.1,

25 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, to 1.5 and (b) 1.15. This initial amide formation can be done in the presence of a base such as K_2CO_3 or KOH . Examples of equivalents of base used include (a) from 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, to 1.5 and (b) 1.1. An aprotic solvent is generally used (e.g., chloro-benzene and THF). Examples of the amount THF in the solvent based on the weight of chloro-

32 29

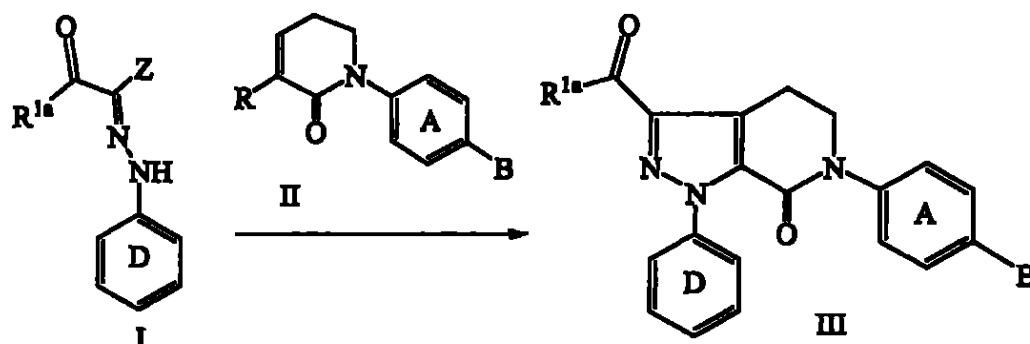
benzene include (a) from 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, to 100% and (a) 50%. Examples of temperatures for the condensation reaction include (a) from 5, 10, 15, 20, 25, 30, to 35°C and (b) 15°C.

[0076] Lactam formation can then be achieved by contacting the resulting
5 amide with a base (e.g., KOH) in the presence of a catalyst (e.g., tetrabutylammonium bromide). Examples of equivalents of base include (a) from 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, to 3.0 and (b) 2.0. It is generally useful to maintain a basic pH, for example (a) 11, 12, 13, to 14 and (b) 14. An aprotic solvent is generally used (e.g., chloro-benzene and THF). Examples of the amount THF in the solvent based on the
10 weight of chloro-benzene include (a) from 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, to 100% and (a) 50%. Examples of temperatures for the condensation reaction include (a) from 5, 10, 15, 20, 25, 30, to 35°C and (b) 15°C.

[0077] Chlorination to the dichloro-intermediate can be achieved by reaction with a chlorinating agent (e.g., PCl₅) in an aprotic solvent (e.g., chloro-benzene).
15 Examples of equivalents of chlorinating agent include (a) from 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, to 3.5 and (b) 3.0. Examples of temperatures for chlorination include (a) from 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, to 65°C and (b) about 50°C.

[0078] Final conversion to the compound of formula II can be achieved by elimination of one of the chloro groups. One route to the compound of formula II is
20 contacting the dichloro-intermediate with a base (e.g., Li₂CO₃) in the presence of a corresponding salt (e.g., LiCl) and an aprotic solvent (e.g., DMF). Examples of equivalents of base include (a) from 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, to 2.0 and (b) about 0.5 equivalents. Examples of equivalents of salt include (a) from 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, to 2.0 and (b) 0.5. Examples of temperatures for
25 the elimination include (a) about 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, to 125°C and (b) about 105, 106, 107, 108, 109, to 110°C.

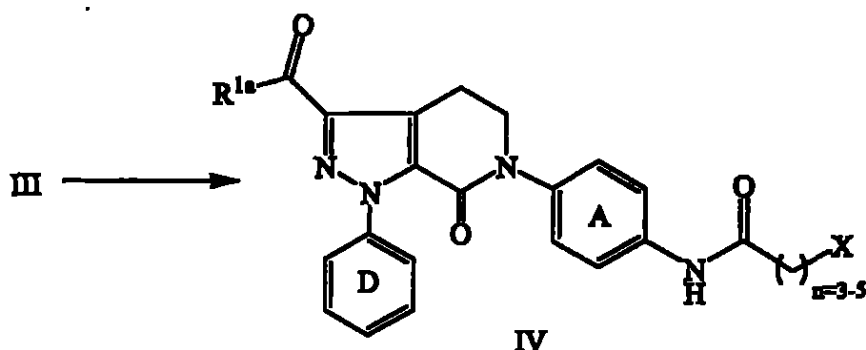
[0079] Dipolarophiles can also be prepared as shown in US2003/0181466, the
30 contents of which are incorporated herein.

Reaction (a): 1,3-Dipolar cycloaddition

[0080] The 1,3-dipolar cycloaddition reaction of the present invention involves reaction between the hydrazone of formula I and dipolarophile of formula II. This cycloaddition reaction provides the 4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-c]pyrid-2-one cores. The reaction can be run in the presence of a substituted amine base (e.g., a non-nucleophilic tertiary amine base). Examples of substituted amine bases include (a) trialkylamines (e.g., triethylamine and diisopropylethylamine) and cyclic tertiary amines (e.g., N-methylmorpholine or DBU), (b) trialkylamines and (c) triethylamine. Examples of equivalents of base used include (a) about 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, to 3.5 and (b) 3. Aprotic solvents (e.g., toluene, THF, and DME) can be for the cycloaddition. The cycloaddition can be run from room temperature up to the reflux point of the solvent. Examples of temperatures for the reaction include (a) from about 80, 85, 90, 95, to 100°C and (b) about 90°C.

[0081] Hydrazone compound I can first be contacted with the base or dipolarophile (II), followed by addition of the second component. For example, dipolarophile (II) can be contacted with hydrazone compound (I) and addition of the base can then follow. Alternatively, the hydrazone (I) can be contacted with a base and addition of dipolarophile (II) can then follow.

Reactions (b) and (c): Amide formation



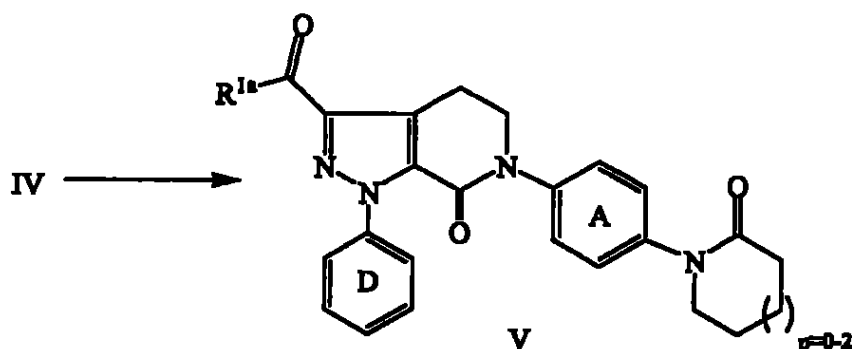
[0082] Reduction of group B (e.g., NO₂) to its corresponding amine can be achieved using known reducing techniques. Hydrogenation can be performed with a catalyst. Hydrogenation catalysts known to those of skill in the art can be used. Examples of palladium and platinum catalysts include, but are not limited to (a) Pd/C, Pd/Al₂O₃, Pd/CaCO₃, Pd/SrCO₃, Pd/C doped with Fe, Pd/C doped with V, Pt/Al₂O₃, Pt/CaCO₃, and Pd/BaCO₃, (b) Pd/Al₂O₃, and (c) 5% Pd/Al₂O₃. An aprotic solvent can be used (e.g., N-methylpyrrolidinone, DMSO, DMF, DMAC, and THF). When Pd/C is used as the catalyst, it can be helpful to remove it after hydrogenation by contacting the reduction solution with Na₂CO₃. The solution can then be filtered and used in the amidation reaction without further purification, if desired.

[0083] Amide IV can be formed by condensation with an appropriate alkyl-acid halide. The halide leaving group of the alkyl-acid halide can be a halide (e.g., Br, Cl, or I) or can be a different type of compatible leaving group (e.g., OMs, OTf, OS(O)₂-phenyl, or OTs) to facilitate cyclization to a lactam. Examples of alkyl-acid halides include (a) 4-bromobutyryl chloride, 4-chlorobutyryl chloride, 5-bromovaleryl chloride (BVC), 5-chlorovaleryl chloride (CVC), 6-bromohexanoyl chloride, and 6-chlorohexanoyl chloride, (b) BVC and CVC, and (c) CVC. Examples of equivalents of alkyl-acid halide include (a) from 1.0, 1.01, 1.02, 1.03, 1.04, 1.05, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.1, 1.12, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16, 1.17, 1.18, 1.19, 1.2, 1.21, 1.22, 1.23, 1.24, to 1.25 and (b) 1.13. The condensation reaction can be run in the solvent from the reduction reaction. Examples of reaction temperatures include (a) from 15, 20, 25, 30, to 35°C and (b) 20°C. It may be helpful to add a base to the condensation reaction (e.g., K₂CO₃). Examples of equivalents of base include (a) from 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, to 1.5 and (b) 1.3. The aprotic solvent used for the

reduction can be used in the condensation (e.g., N-methylpyrrolidinone (NMP)). When CVC and NMP are used, the reaction can be run in the absence of a base. The resulting amide can be used in the lactam formation reaction without purification (e.g., the amide/NMP solution can be directly used).

5

Reaction (d): Lactam formation

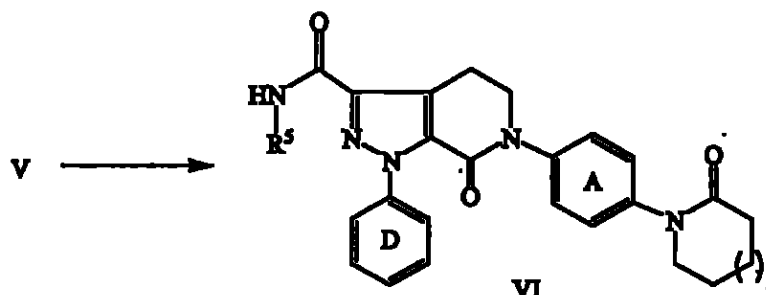


- [0084] The lactam of formula V can be formed by displacing leaving group X in formula IV with its corresponding amide nitrogen. This cyclization can be enhanced by first drying the starting materials with chemical dehydrating reagents. Suitable dehydrating reagents include strong acids and orthoformates. Examples of strong acids include (a) TFA, (b) sulfuric acid, and (c) sulfonic acids. Examples of orthoformates include (a) trimethyl orthoformate, triethyl orthoformate, diethyl phenyl orthoformate, tributyl orthoformate, triisopropyl orthoformate, triphenyl orthoformate, and tripropyl orthoformate and (b) triethyl orthoformate. The amount of orthoformate added depends upon the level of moisture present prior to dehydration and the amount of water desired after dehydration. Examples of the amount of water remaining is less than (a) about 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, to 0.01 wt% of water remaining after dehydration and (b) about 0.03 wt%. For conversion purposes, 0.1 wt% is equivalent to 1000ppm. Methods known to those of skill in the art (e.g., the Karl Fisher method) can be used to determine water content. After treatment with the acid and formate, the resulting mixture can be contacted with with an alkoxide base to complete the lactamization. Examples of alkoxide bases include (a) sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium propoxide, sodium isopropoxide, sodium butoxide, sodium isobutoxide, sodium sec-butoxide, sodium tert-butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium propoxide,

potassium isopropoxide, potassium butoxide, potassium isobutoxide, potassium sec-butoxide, and potassium tert-butoxide and (b) sodium ethoxide. It can be desirable to use an alkoxide base whose alkoxy portion matches that of the formate ester.

Examples of equivalents of base used include (a) from 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, to 1.5 equivalents of based may be used and (b) 1.3.

Reaction (e): Amidation



[0085] Amide VI can be formed from V (wherein R^{1a} is an ester, e.g., ethyl ester) by contacting with a formamide and a base in the presence of a solvent. Examples of formamide include (a) N-ethyl-formamide, N-methyl-formamide, and formamide itself and (b) formamide itself. Examples of bases include (a) alkoxides, (b) C_{1-6} alkoxide, and (c) methoxide. Examples of counterions for the alkoxide include (a) Li, Na, K, Li, and Mg and (b) Na. Examples of solvents include (a) aprotic solvents and (b) DMF. Examples of reaction temperatures include (a) room temperature up to the reflux point of the solvent used and (b) room temperature to 100°C.

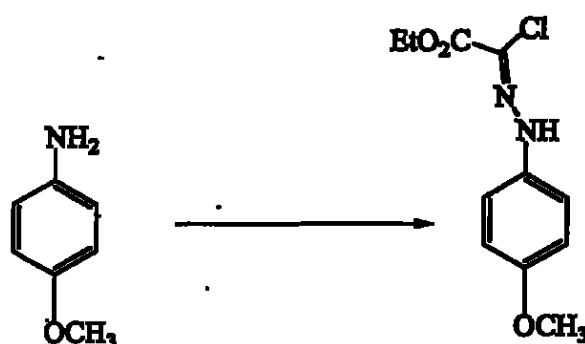
[0086] The amidation can be aided by the addition of chemical dehydrating reagents, prior to contacting with the base. Suitable dehydrating reagents include strong acids and orthoformates. Examples of strong acids include (a) TFA, sulfuric acid, and sulfonic acids and (b) TFA. Examples of orthoformates include (a) trimethyl orthoformate, triethyl orthoformate, diethyl phenyl orthoformate, tributyl orthoformate, triisopropyl orthoformate, tripentyl orthoformate, and tripropyl orthoformate and (b) trimethyl orthoformate. The amount of orthoformate added depends upon the level of moisture present prior to dehydration and the amount of water desired after dehydration. Examples of the amount of water remaining is less than (a) about 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, to 0.01 wt% of water

remaining after dehydration and (b) about 0.03 wt%. For conversion purposes, 0.1 wt% is equivalent to 1000ppm.

[0087] Other features of the invention will become apparent in the course of the following descriptions of exemplary embodiments which are given for illustration
5 of the invention and are not intended to be limiting thereof.

EXAMPLES

Example 1



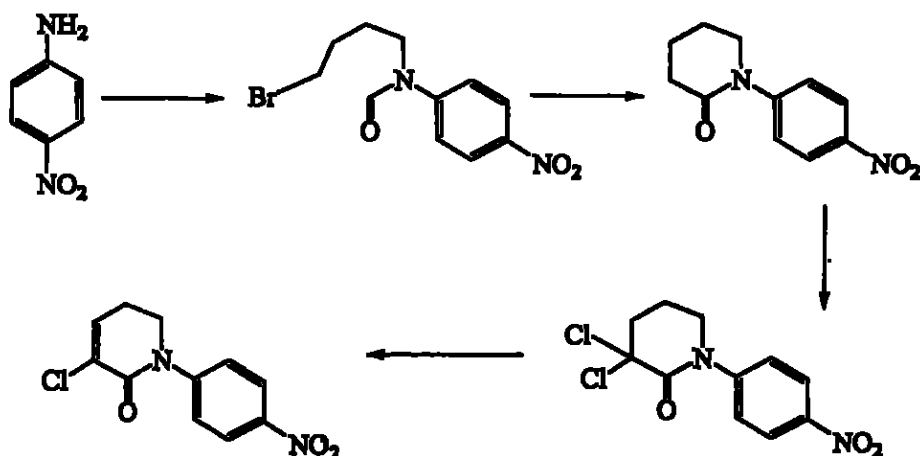
- 10 [0088] To a 30 gallon glass-lined reactor was charged water (26 L) and *p*-anisidine (8.5 kg; 68.1 moles). The reactor was inerted, and 20.1 kg 37% HCl (3 eq.) were charged to the reactor followed by a line flush of 2 L purified water. The batch was heated to 40°C and checked to ensure dissolution of *p*-anisidine (total time at 40°C was 25 minutes). The batch was cooled to -2°C and 40% aqueous sodium
15 nitrite (12.0 kg; 69.5 moles) was charged to the reactor while keeping the temperature at -2 ± 3 °C. The addition time for the aqueous sodium nitrite was 35 minutes. The sodium nitrite line was flushed with 2 L of purified water. The reaction mixture was sampled and analyzed for reaction completion. To the batch was added 3.0 kg of 11% aqueous sulfamic acid via nitrogen pressure, keeping the reactor contents at -2 ± 3 °C.
- 20 [0089] In a separate 100 gallon glass-lined reactor, 28 L of purified water was charged followed by 11.2 kg of solid sodium acetate. The reactor was inerted, and the batch was heated to 35 °C until the solid dissolved. The batch was cooled to 15 °C and 18 kg acetone was added to the reactor. To the reactor was added 12.4 kg ethyl-2-chloroacetoacetate by deadhead vacuum, followed by 2.1 kg of acetone to flush the
25 addition line. The batch was cooled to -2 ± 3 °C. The contents of the above 30 gallon reactor were then transferred to the 100 gallon reactor keeping the batch in the 100

28 35

gallon reactor at -2 ± 3 °C. The transfer time was 45 minutes. The transfer line was flushed with 5.0 kg of acetone, and the batch was allowed to mix for one hour. To the reactor was charged 32.0 kg of acetone, and the batch was mixed for 15 minutes. The batch was allowed to settle for 30 minutes. To the reactor was charged 10.2 kg of acetone and the batch was mixed for 5 minutes. Agitation was stopped and the batch was allowed to settle for 30 minutes. The aqueous phase was discharged to a drum (140.2 kg; waste). To the reactor was charged 13.4 kg of methanol, controlling the reactor temperature to 0 ± 3 °C. The batch was held at 0 ± 3 °C and sampled every hour until the reaction was complete.

10 [0090] To the reactor was charged 75 L of purified water. The batch was heated to 5 ± 5 °C and allowed to mix for 15 minutes. The batch was isolated using a portable centrifuge with a 5-7 micron polypropylene bag. The isolation lasted 10 minutes (109 kg of centrate). To the reactor was charged 26 L of purified water and 20.2 kg of methanol. The mixture was cooled to 5 ± 3 °C and then discharged to the
15 centrifuge to wash the cake. The wet cake (14.5 kg) was transferred to drying trays covered with FEP liners. The cake was dried at 40°C for 80 hours to give 13.8 kg of the desired product.

Example 2



20

[0091] To a 30 gal glass-lined reactor was charged 6.1 kg of 4-nitroaniline. Chlorobenzene (17.5 kg) was charged followed by THF (11.5 kg). Agitation was started at 150 RPM and 13.3 kg of 40% aqueous potassium carbonate was charged to the reactor. The batch was cooled to between 10 °C and 13 °C. From a Teflon®-

2A 36

lined pressure cylinder, 9.0 kg of BVC was charged to the reactor while maintaining the reactor temperature between 10 °C and 15 °C. The total addition time of the BVC was 37 minutes, and the agitation was increased to 220 RPM. The reaction mass was sampled for reaction completion.

- 5 [0092] In a separate container, 250 g of tetrabutylammonium bromide (TBAB) was mixed with 500 mL purified water until a clear solution was obtained. This solution was charged to the reactor followed by 12.0 kg of 45% aqueous KOH while maintaining the reactor temperature between 10 and 15°C (addition time: 12 min). The batch was allowed to mix at 220 RPM for four hours with the reactor
- 10 jacket set point at 15°C. The batch was sampled for reaction completion. The jacket set point was raised to 20 °C, and 0.5 kg aqueous KOH was charged to the reactor. After 45 minutes of mixing, the reaction mass was sampled again. The batch was allowed to mix for 90 minutes and the reaction mass was sampled again.
- [0093] To the reactor was added 2.0 kg of 37% HCl, and the batch was
- 15 warmed to 25°C while mixing for 15 minutes. The batch was sampled for pH (actual: 10 to 11 by paper strips). The entire batch was drummed, and the reactor was rinsed with purified water. The batch was charged back to the reactor through a 5 micron polypropylene filter followed by a 5 kg rinse of chlorobenzene. The batch was allowed to settle for 20 minutes, and the bottom layer was removed. To the reactor
- 20 was added a sodium chloride solution (2.2 kg NaCl in 9 L purified water) followed by 1 L purified water rinse. The batch was mixed for twenty minutes and allowed to settle overnight. A large cloudy brown rag layer had formed, but it did not separate during the overnight hold. Approximately half of the expected lower phase was removed, and the rag layer was left with the product in the reactor. The batch was
- 25 distilled under vacuum to remove THF and water to a volume of approximately 22 L; afterward chlorobenzene was charged back. A clear solution was not obtained, so several additional steps were added based on laboratory work. First, 9 L of purified water was charged to the reactor and the batch was mixed for 15 min. The bottom layer (chlorobenzene layer now rich with product) was discharged to a new PE-lined
- 30 drum, and the top water layer was discharged to a separate drum. The reactor was rinsed with purified water, and the water was discharged from the reactor. The product layer was charged back to the reactor through a 5 micron cotton cartridge

37

filter. The cotton filter appeared to remove much of dark brown insoluble matter. The drum and the transfer line were rinsed with 2 kg of chlorobenzene. The batch was distilled under vacuum to 42 L, and the batch was sampled for THF and H₂O content. To the batch was added 10 kg chlorobenzene, and the vacuum distillation was repeated. The batch was sampled again and then cooled to 25 °C.

5 [0094] In a dry, water-free 50 gal glass-lined reactor, 27.0 kg PCl₅ was charged followed by 43 kg of chlorobenzene. The slurry was heated to 40 °C with 150 RPM agitation. The above-formed chlorobenzene solution was transferred from the 30 gal reactor to the 100 gal reactor over 7 minutes; the reaction temperature did not exceed 50°C during the addition. The reactor and transfer line were rinsed forward with 5 kg of chlorobenzene. The reaction mass was heated to 55°C (15 min) and mixed for one hour. The batch was cooled to 25°C and sampled for reaction completion.

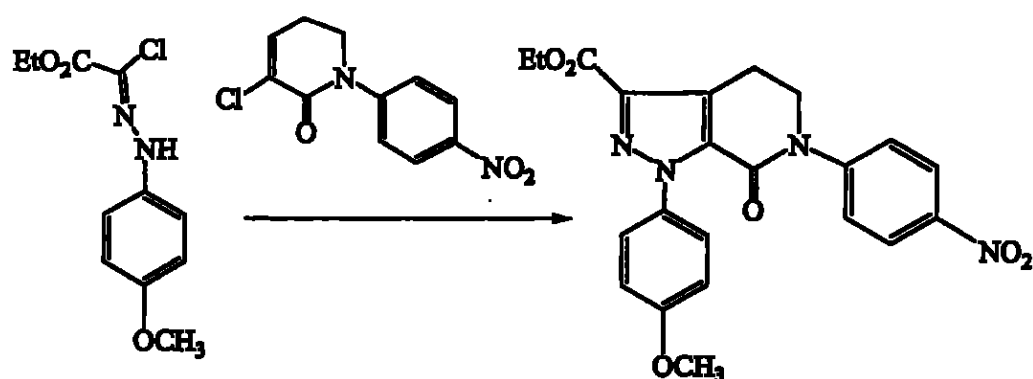
15 [0095] 30 L of purified water was used to rinse the 100 gal glass-lined reactor that was used as a distillate receiver during the vacuum distillation of the lactam reaction mass. Care was taken to ensure water was added to the 100 gal reactor, *not* the 50 gal, which contained the reaction mixture. Following this rinse, 106 L of purified water was added to the 100 gal reactor, and the water was cooled to 5°C. The reaction mass in the 50 gal reactor was transferred to the cold water quench in the 100 gal reactor so that the quenched mass did not exceed a temperature of 25°C. The transfer time was 40 min. After the transfer was complete, 16 kg n-heptane was charged to the 50 gal reactor to rinse the reactor and the transfer line. This rinse was transferred to the 100 gal reactor, and the contents of the 100 gal reactor were allowed to mix overnight at 66 RPM at ambient temperature.

25 [0096] After the overnight hold, 15.4 kg n-heptane was charged to the reactor, and the batch was allowed to mix for 1 hour. A sample was taken and filtered immediately to verify the presence of solid. The batch was filtered on a 36" glass-lined Nutsche filter using a polypropylene bag. The filtration time was 20 minutes. To the 100 gal reactor was charged 21 L of purified water. The water was mixed for 10 minutes to cool and then was discharged to the Nutsche filter to wash the cake. Next, 16.1 kg n-heptane was charged to the 100 gal reactor, mixed for 10 minutes, and then discharged to the Nutsche filter to wash the cake. The wet cake (10.5 kg)

was transferred to drying trays covered with FEP liners. The cake was dried at 50 °C for 28 hours to give 8.5 kg of the desired dichloro product.

- [0097] The dichloro-lactam (16.0 kg) was charged to a 50 gallon glass lined reactor, followed by 1.2 kg of lithium chloride and 2.2 kg of lithium carbonate. The reactor was inerted with nitrogen. To the reactor was charged 31.1 kg DMF and the reactor was heated with mixing to 105 to 110°C. The reaction mixture was held between 105 and 110°C for four hours and then cooled to 45 to 50°C for sampling. The reaction mixture was sampled for reaction completion. The batch was then heated to 105 to 110°C and held for 50 minutes. The batch was cooled to 45 to 50°C for sampling and sampled for completion. The batch was then heated to 80 to 85°C. Purified water (93 L) was charged from a drum to the reactor using deadhead vacuum maintaining the temperature above 70°C. The batch was cooled to 15 to 20°C over 35 minutes. The batch was filtered on a portable centrifuge using a 5-7 micron polypropylene bag. The isolation lasted 30 minutes (121 kg centrate collected). To the reactor was added 60 L of purified water. The water was discharged from the reactor to the centrifuge to wash the cake (25 minutes for 60 kg of centrate). To the reactor was added 40.0 kg of isopropyl alcohol. The solvent was discharged from the reactor to the centrifuge to wash the cake (30 minutes for 43.5 kg of centrate). The wet cake (12.8 kg, not including 0.6 kg sample) was transferred to drying trays covered with FEP liners. The cake was dried at 70°C and full vacuum for nine hours to give 12.8 kg of dried chloro product.

Example 3

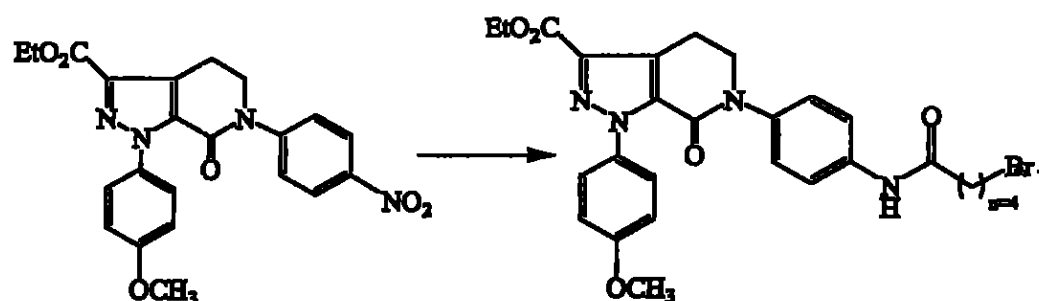


- [0098] The starting hydrazone (6.5kg) and tetrahydropyridone (6.0 kg) were charged to a 50 gal glass-lined reactor. To the reactor was added toluene (44.9 kg),

and the batch was heated to 90°C. Triethylamine (7.2 kg) was charged to the reactor from a pressure cylinder over 90 minutes, maintaining the batch temperature below 100°C. After the addition, the transfer line was flushed with toluene (1 kg). The reaction mass was mixed at 90°C for two hours and then cooled to 40°C for sampling.

- 5 Purified water (11 L) was added keeping the temperature above 35°C (5 min). The reaction mixture was cooled to 20°C over two hours and stirred at 20°C overnight. The reaction mixture was centrifuged (20 min). To the reactor was charged 42 L of purified water and this water was discharged to the centrifuge. Two distinct liquid layers were observed in the centrate, indicating that the cake had not been fully
- 10 deliquored. Isopropanol (9.5 kg) was charged to the reactor and then to the centrifuge. This centrate contained two layers as well. The wet cake (10.6 kg) was transferred to drying trays covered with FEP liners. The cake was dried at 50 °C for 33.5 hours to give 9.2 kg of dried product.

15 Example 4



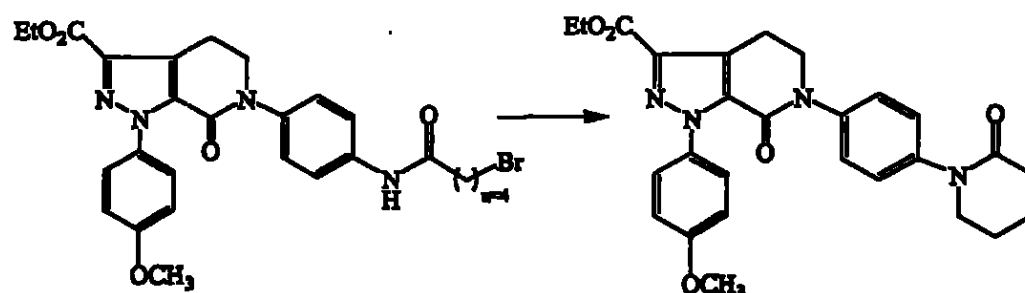
- [0099] To a 50 gallon Hastelloy reactor was charged 8.0 kg of the starting nitro group and 240 g of Pd/C catalyst (Degussa E101). The reactor was inerted with nitrogen and then 85 kg of tetrahydrofuran was added. The reactor was prepared for
- 20 hydrogenation following SOP. Agitation was set at 120 RPM and the batch was stabilized at 25 °C. Agitation was reduced to 90 RPM and hydrogen was added. The hydrogen set pressure was 3,100 mmHg. The jacket was cooled to 20 °C and agitation increased over 20 minutes until 150 RPM were reached. The jacket temperature was then increased to 40°C over about 30 minutes. The batch was held at
- 25 40 °C for three hours, and then the reactor was depressurized and inerted. Before sampling, the batch was allowed to settle for 10 minutes. The batch was sampled for reaction completion. To the batch was added 120 g Pd/C catalyst slurried in 2.6 kg of

49 40

THF. The transfer line was rinsed through with 1.4 kg of THF. Agitation was set to 200 RPM, and the reactor was pressurized to 3,100 mmHg hydrogen pressure. The batch was allowed to react for three hours at 40 °C. The reactor was depressurized and inerted. The batch was sampled for reaction completion. The agitation was
5 reduced to 100 RPM and the batch was held overnight at 40°C.

[00100] The batch was cooled to 35 °C, agitation was increased to 150 RPM, and 7.2 kg of 40% aqueous potassium carbonate was charged to the reactor. To the reactor was charged a solution of 158 g sodium metabisulfite in 4 L of purified water followed by a rinse of 2.2 kg of purified water. The batch was allowed to mix for 15
10 minutes at 200 RPM. The batch was cooled to 30°C. To the reactor was charged 4.4 kg of 5-bromovalerylchloride over 20 minutes, keeping the temperature between 30 and 38°C. The addition line was flushed with 3.0 kg of THF. The batch was cooled to 25°C and allowed to react for two hours. The batch was sampled after the two hour reaction time for reaction completion. To the batch was added an additional 0.3 kg of
15 5-bromovalerylchloride. The batch was allowed to react for one hour, and then the batch was sampled for reaction completion. The batch was filtered through a bag filter with a 5 micron polypropylene bag followed by two cartridge filters (0.5 micron followed by 0.2 micron). The filtration lasted 20 minutes. The reactor was rinsed with 14.2 kg of THF, and the rinse was discharged to the filtration train to wash the
20 catalyst cake. The filtrate was collected in a fluorinated polypropylene drum.

[00101] The product solution was transferred to a 50 gallon glass-lined reactor. The batch was distilled under vacuum (pressure = 100 mmHg; maximum jacket temp = 50°C) to an approximate volume of 38 L. To the batch was added 33.0 kg of 200
25 proof ethanol from a pressure cylinder over approximately 30 minutes. To the batch was charged 32 L of purified water over 30 minutes, keeping the temperature at 45–50°C. The batch was cooled to 20°C over 90 minutes and allowed to mix at 20°C for one hour. The batch was then discharged to a portable centrifuge dressed with a polypropylene bag. The solid product was isolated in approximately 15 minutes (86.9 kg centrate was collected). To the reactor was charged 30.0 kg of 200 proof ethanol.
30 The solvent was discharged to the centrifuge to wash the cake. The cake wash and spin out lasted 25 minutes; 32.8 kg centrate was collected. The wet cake (9.3 kg) was dried at 65°C under vacuum for 28.5 hours to give 9.3 kg of the desired amide.

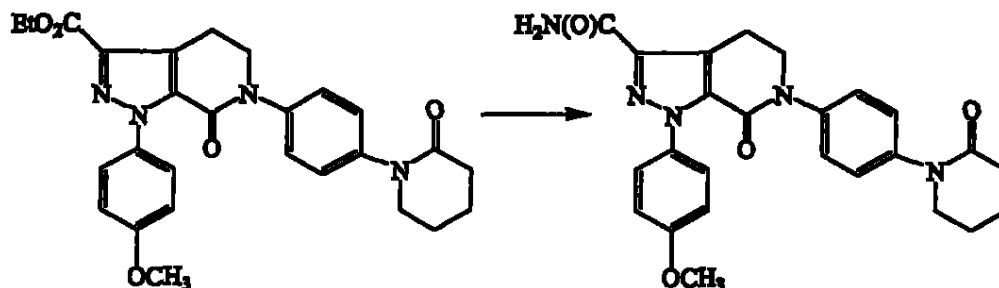
Example 5

[00102] To a 50 gallon glass lined reactor was added 16.7 kg of the product
5 from Example 4. The reactor was inerted and 74.0 kg of tetrahydrofuran were
charged to the reactor. To the reactor was added 11.7 kg of potassium ethoxide (24%
solution in ethanol) by deadhead vacuum over nine minutes. The batch temperature
was allowed to rise, but not exceed 40°C. The transfer line was immediately rinsed
10 with one liter of THF. When the batch reached 40°C, 180 g of glacial acetic acid
were charged by deadhead vacuum to the reactor. The transfer line was rinsed with
one liter of purified water. To the reactor were charged 50 g of PicaChem 80PN
activated carbon and 16 liters of purified water. The batch was mixed for 30 minutes
and sampled to check pH (about 7.3). The batch was filtered through a bag filter with
15 a 1.0 micron polypropylene bag followed by two polypropylene cartridge filters 0.5
micron then 0.2 micron) and transferred into a 100 gallon glass-lined reactor, with the
jacket temperature at 45°C. To the 50 gallon reactor was charged 7.0 kg of
tetrahydrofuran. The THF was transferred through the filter train and into the 100
gallon reactor.

[00103] To the 100 gallon reactor was then charged 130 liters of purified water.
20 The reactor contents were held at 45 ±3°C for one hour. The batch was cooled to 5
±3°C over two hours, and held at 5 ±3°C with mixing for one hour. The solid product
was isolated on a portable centrifuge dressed with a 1-3 micron polypropylene bag.
The isolation lasted one hour (214.9 kg centrate collected). To the 100 gallon reactor
was charged 100 liters of purified water, and this water was discharged from the
25 reactor to the centrifuge to wash the cake. The cake wash time was 30 minutes, and
103.5 kg centrate was collected. To the 100 gallon reactor was charged 29.0 kg of
ethyl acetate which was cooled to 5 ±3 °C. The solvent was discharged from the

reactor to the centrifuge. The cake wash time was 30 minutes, and 36.6 kg of centrate was collected. The cake was dried at 70 °C under vacuum for 24.5 hours to give 10.7 kg of dried the desired lactam.

5 Example 6



[00104] To a 100 gal glass-lined reactor was charged 73.0 kg propylene glycol USP followed by 10.0 kg of the product from Example 5. The reactor was interted with nitrogen and heated to 35°C. Anhydrous ammonia (6.8 kg, 99.99%) was fed from a compressed gas cylinder using hot water to effect vaporization. A total of 6.8 kg ammonia (20 eq) was added over four hours while maintaining 35°C batch temperature. The reactor pressure was 930 to 940 torr and the jacket temperature was 26.6°C throughout most of the addition. After the addition was complete, the batch was heated to 90°C over two hours. No foaming was observed. The batch was allowed to mix for 12 hours at 150 RPM and 90 °C. The pressure was kept at approximately 45 psig.

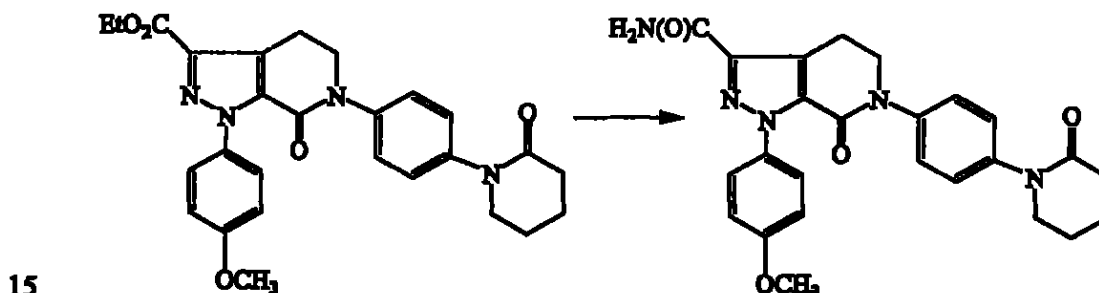
[00105] The batch was cooled to 40°C over 2.5 hours and agitation was slowed to 75 RPM to minimize crystal attrition. The ammonia was vented to the scrubber. The reactor was pressurized to 1200 mmHg with nitrogen and then vented to the acetic acid scrubber. The batch was sampled for reaction completion and for crystal form. The batch was heated to 90°C and mixed at 150 RPM for four hours. The batch was cooled to 40°C over two hours and sampled for crystal form. The batch was held overnight with agitation at 50 RPM.

[00106] The batch was then heated to 115°C and mixed at 150 RPM. When the batch temperature stabilized, 30 g of form N-1 seeds in 1.1 kg propylene glycol USP were charged. After the seeds were added, the batch was allowed to mix at 115 °C for three hours. The batch was cooled to for sampling. The batch was heated back to 115°C and mixed for 30 minutes. The batch was then cooled to 90°C over seventy

minutes. The headspace reverted to the vapor mist, but the batch was seeded anyway at 90.9°C with 25.6 g seeds in 0.8 kg propylene glycol USP. The batch was held at 89-91°C for 15 minutes, and then cooled to 50°C over two hours. The batch was sampled for crystal form.

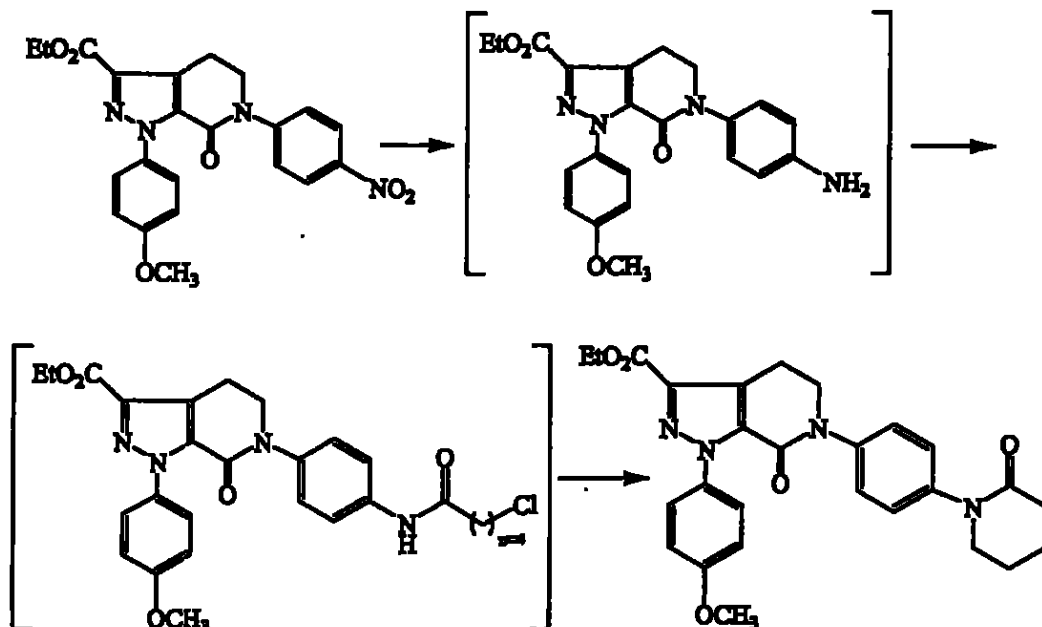
- 5 [00107] To the reactor was added 83 kg purified water over 28 minutes, keeping the batch temperature above 40°C, and the batch was mixed at 100 RPM for 30 minutes. The batch was cooled to 20°C over 90 minutes and mixed at 20°C for 30 minutes. The solid product was isolated on a centrifuge (fitted with polypropylene bag). To the reactor was charged 60 kg of purified water; the water was discharged to
10 the centrifuge to wash the cake. This procedure was repeated twice for a total of 180 kg purified water wash. The wet cake (9.1 kg) was dried at 65°C under vacuum for 31 hours to give 8.9 kg of the desired amide.

Example 7



- [00108] The ethyl ester (10 g) was dissolved in N,N-dimethylformamide (60 mL) and formamide (20 mL) at 50°C. The water content of the solution was determined by the Karl Fisher (KF) method (0.18 wt %). Trimethyl orthoformate (1.2 mL) and trifluoroacetic acid (0.3 mL) were added, and the mixture was agitated
20 for 30 min at 50°C. Repeated KF analysis detected 0.01 wt % water. Sodium methoxide solution in methanol (6.1 mL, 25 wt %) was added, and the mixture was agitated for 2 h, at which point the reaction was complete by HPLC. Water (60 mL) was added at 50°C, and the resulting slurry was cooled to 25°C and agitated for 2 h. The product was filtered and washed with water (2x100 mL) and tert-butyl methyl
25 ether (50 mL). After drying in a vacuum oven at 70°C, 8.2 g (87 % yield) of an off white amide were isolated (polymorph form H2-2).

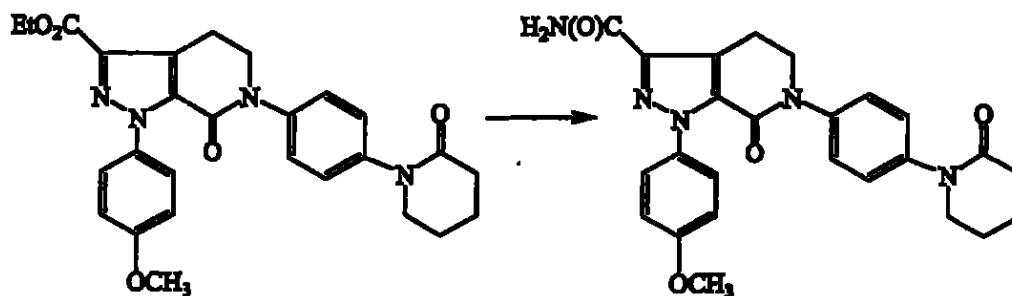
Example 8



[00109] In a 100 mL Autoclave, inerted by N_2 , were added the nitro-compound from Example 3 (8.75 g), 5% Pd/ Al_2O_3 (0.44 g) type C5941 (Johnson Matthey), and NMP (50 mL). The reactor was pressurized with 25 psig of hydrogen for 3 h at 25°C. After depressurization, the suspension was filtered on buchner funnel. The cake was washed three times with NMP (8 mL). The aniline was obtained in 96% yield as a solution in NMP.

[00110] A solution of the aniline (17.88 g) in NMP (175 mL) was treated with of chlorovaleryl chloride (CVC)(8.00 mL) maintaining the internal temperature between 20 and 36°C. After 1 h, the reaction was complete.

[00111] Triethylorthoformate (38.10 mL) and TFA (0.70 mL) were added to the CVC addition product. After 1 h, a KF measurement showed water level at 234 ppm. NaOBt (60.2 mL, 21 w% in EtOH) was added dropwise. The internal temperature was maintained between 20 and 30°C. The cyclization was achieved in 3h. TFA (6.80 mL) was added dropwise. After 0.5h, water (175 mL) was added over 0.5 h. After 3h, the solid was filtered and rinse twice with water (175 mL) and twice with MTBE (175 mL), and dried for 12 h in a vacuum oven (60°C, 25 mmHg). The lactam was obtained in 79% yield (17.00 g).

Example 9

- [00112] The ethyl ester (1 kg) was charged into a reactor along with anhydrous N,N-dimethylformamide (7.55 kg) and formamide (2.26 kg, 99.5+%, Aldrich). The mixture was agitated and warmed to 48-52°C. The water content of the solution was determined by the Karl Fisher (KF) method (0.18 wt %). Trimethyl orthoformate (0.1376 kg) and trifluoroacetic acid (0.047 kg) were added, and the mixture was agitated for 30 min at 48-52°C. Repeated KF analysis detected 0.03 wt % water. Sodium methoxide solution in methanol (0.7866 kg) was added, and the mixture was agitated for 30 min, at which point the reaction was complete by HPLC. Water (0.4 kg) was added at 48-52°C, and the solution was agitated and cooled to 20-25°C for 2 h. Water (7.6 kg) was added at 17-20°C within 1h. The resulting slurry was agitated at 17-20°C for about 1-2h. The slurry was sampled for completion of crystallization.
- [00113] The slurry (1 L) was transferred to a transient tank, heated to 55-60°C, and sheared and agitated to transform the polymorph from H2-2 to small granular N-1 crystals. After completion of polymorph transformation as shown by Raman and Lasentec, the remaining slurry was transferred to the transient tank while maintaining a tank temperature of 55-60°C. The slurry was sheared and agitated to form the small granular N-1 crystals. The slurry was continuously decanted to a receiver tank (kept at 55°C), while maintaining a liquid level of 1 L. The receiver tank was cooled to 20°C over 2-3 hours. The slurry was filtered, washed with water (3x5 kg) and isopropanol (1x4 kg), and dried in a vacuum oven at 50°C to yield the final product as N-1 crystals (0.80-0.85 kg, 85-90% yield).
- [00114] Xray Diffraction: Characteristic diffraction peak positions (degrees 2θ±0.1)@ RT, based on a high quality pattern collected with a diffractometer (CuKα) with a spinning capillary with 2θ calibrated with a NIST other suitable standard are shown in Table 1 below.

46 46

Table 1

Form N-1	Form H2-2
10.0	5.8
10.6	7.4
12.3	16.0
12.9	20.2
18.5	23.5
27.1	25.2

[00115] The SSNRM ¹³ shifts (δ) relative to tetramethyl silane (TMS) are: 20.5,
5 21.5, 24.5, 31.4, 51.7, 54.4, 113.4, 117.1, 121.7, 125.4, 128.2, 128.9, 130.6, 131.7,
134.3, 141.8, 158.1, 160.0, 161.7, and 172.2 (ppm).

[00116] Data were collected on a Bruker-Nonius CAD4 serial diffractometer.
(BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711.) Unit cell
parameters were obtained through least-squares analysis of the experimental
10 diffractometer settings of 25 high-angle reflections. Intensities were measured using
Cu Kα radiation (λ = 1.5418 Å) at a constant temperature with the θ-2θ variable scan
technique and were corrected only for Lorentz-polarization factors. Background
counts were collected at the extremes of the scan for half of the time of the scan.
Alternately, single crystal data were collected on a Bruker-Nonius Kappa CCD 2000
15 system using Cu Kα radiation (λ = 1.5418 Å). Indexing and processing of the
measured intensity data were carried out with the HKL2000 software package in the
Collect program suite. (See Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997) in *Macromolecular
Crystallography*, eds. Carter, W.C. Jr & Sweet, R.M. (Academic, NY), Vol. 276,
pp.307-326 and Collect Data collection and processing user interface: Collect: Data
20 collection software, R. Hooft, Nonius B.V., 1998) When indicated, crystals were
cooled in the cold stream of an Oxford cryo system during data collection. (See
Oxford Cryosystems Cryostream cooler: J. Cosier and A.M. Glazer, J. Appl. Cryst.,
1986, 19, 105.) The structures were solved by direct methods and refined on the basis
of observed reflections using either the SDP software package (Structure
25 Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716.) with minor local
modifications or the crystallographic package, MAXUS. (maXus solution and

refinement software suite: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland.)

[00117] The derived atomic parameters (coordinates and temperature factors) were refined through full matrix least-squares. The function minimized in the refinements was $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R is defined as $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ while $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ where w is an appropriate weighting function based on errors in the observed intensities. Difference maps were examined at all stages of refinement. Hydrogens were introduced in idealized positions with isotropic temperature factors, but no hydrogen parameters were varied.

[00118] Crystallographic Data: The Unit Cell Data for Form N-1 and Form H2-2 and the Positional Parameters for Form N-1 and Form H2-2 are provided below in Tables 2-4.

Table 2. Unit cell Data for Form N-1 and Form H2-2

Form	N-1	H2-2
Solvate	None	Dihydrate
T	+22	+22
a(Å)	10.233(1)	6.193(1)
b(Å)	13.852(1)	30.523(1)
c(Å)	15.806(1)	13.046(1)
α°	90	90
β°	92.98(1)	90.95(1)
γ°	90	90
V(Å ³)	2237.4(5)	2466.0(5)
Z'	1	1
V _m	559	617
SG	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
D _{calc}	1.364	1.335
R	0.05	0.09
Sol.sites	None	2 H ₂ O

Z' is the number of molecules per asymmetric unit.
T(°C) is the temperature for the crystallographic data.
 $V_m = V(\text{unit cell}) / (ZZ')$

51 48

Table 3. Table of Positional Parameters and Their Estimated Standard Deviations for Form N-1 at rt

Atom	x	y	z	B(iso)
O8	0.1360(2)	0.1966(1)	0.01579(8)	3.0
O16	0.0088(2)	0.1334(1)	0.40902(9)	3.8
O26	0.5315(1)	-0.1861(1)	-0.11407(9)	3.3
O31	0.2156(2)	0.6096(1)	-0.0274(1)	4.2
N1	0.1306(2)	0.2981(1)	0.18364(9)	2.3
N2	0.1013(2)	0.3134(1)	0.2651(1)	2.5
N7	0.1754(2)	0.0576(1)	0.0905(1)	2.4
N17	0.0573(2)	0.2910(1)	0.4359(1)	3.5
N24	0.3408(2)	-0.1573(1)	-0.1877(1)	2.5
C3	0.0885(2)	0.2251(2)	0.2983(1)	2.3
C4	0.1113(2)	0.1528(1)	0.2389(1)	2.2
C5	0.1112(2)	0.0450(2)	0.2398(1)	2.8
C6	0.2041(2)	0.0114(2)	0.1740(1)	3.1
C8	0.1520(2)	0.1551(1)	0.0835(1)	2.2
C9	0.1380(2)	0.2016(1)	0.1667(1)	2.1
C10	0.1564(2)	0.3793(1)	0.1307(1)	2.3
C11	0.2603(2)	0.3755(1)	0.0785(1)	2.5
C12	0.2840(2)	0.4519(2)	0.0251(1)	2.7
C13	0.2036(2)	0.5322(2)	0.0246(1)	3.0
C14	0.1018(2)	0.5367(2)	0.0799(2)	3.4
C15	0.0771(2)	0.4602(2)	0.1320(1)	3.0
C16	0.0487(2)	0.2119(2)	0.3863(1)	2.6
C18	0.2125(2)	0.0054(1)	0.0172(1)	2.3
C19	0.3135(2)	0.0384(2)	-0.0296(1)	3.3
C20	0.3538(2)	-0.0144(2)	-0.0974(1)	3.3
C21	0.2945(2)	-0.1014(2)	-0.1186(1)	2.4
C22	0.1918(2)	-0.1337(2)	-0.0730(1)	2.8
C23	0.1494(2)	-0.0796(2)	-0.0058(1)	2.7
C25	0.4613(2)	-0.1971(2)	-0.1791(1)	2.5
C27	0.5100(2)	-0.2545(2)	-0.2518(1)	4.0
C28	0.4054(3)	-0.2916(2)	-0.3143(2)	5.4
C29	0.3065(3)	-0.2153(3)	-0.3352(2)	5.6
C30	0.2458(3)	-0.1766(2)	-0.2592(1)	4.0
C32	0.3098(3)	0.6021(2)	-0.0898(2)	4.8
H171	0.094	0.358	0.411	4.5
H172	0.029	0.287	0.501	4.5

Occupancies are 1 unless otherwise noted

5 Table 4. Table of Positional Parameters and Their Estimated Standard Deviations for Form H2-2 at rt

2 49

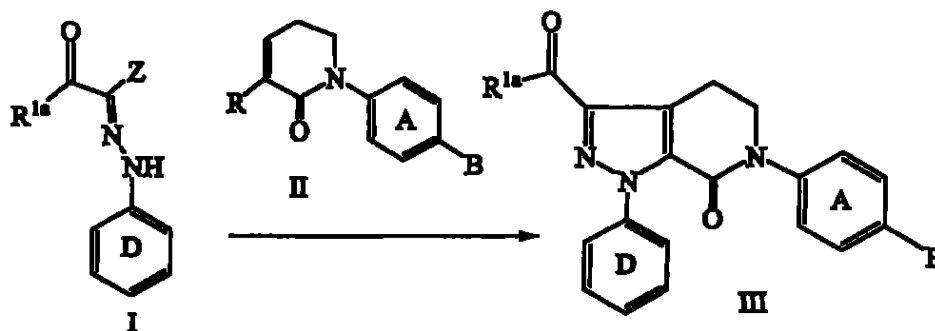
Name	x	y	z	Occupancy	B(iso)
O8	0.7032(6)	0.3398(10)	-0.1082(3)	1.00	5.0
O16	0.2493(8)	0.1447(13)	-0.1442(4)	1.00	7.6
O25	-0.0325(7)	0.4645(14)	0.2292(4)	1.00	7.1
O13	1.3402(7)	0.3278(18)	-0.4608(4)	1.00	8.4
O98	0.1958(10)	-0.0223(5)	0.0182(14)	0.50	14.3
O99	0.2663(10)	0.0560(2)	-0.0685(9)	0.65	15.7
N1	0.6878(7)	0.2560(16)	-0.2286(3)	1.00	3.8
N2	0.6472(7)	0.2136(16)	-0.2488(3)	1.00	4.4
N7	0.3698(7)	0.3213(13)	-0.0453(3)	1.00	3.4
N17	0.5102(8)	0.1300(15)	-0.2567(4)	1.00	7.2
N24	0.2839(7)	0.4834(13)	0.1581(3)	1.00	4.2
C3	0.4802(9)	0.2021(17)	-0.1907(4)	1.00	3.9
C4	0.4094(8)	0.2375(17)	-0.1318(4)	1.00	3.6
C5	0.2323(8)	0.2442(16)	-0.0581(4)	1.00	4.0
C6	0.1732(8)	0.2933(16)	-0.0546(4)	1.00	3.7
C8	0.5491(10)	0.3142(19)	-0.1031(4)	1.00	3.8
C10	0.8495(9)	0.2774(2)	-0.2855(4)	1.00	3.6
C9	0.5443(8)	0.2715(17)	-0.1570(4)	1.00	3.8
C15	1.0313(10)	0.2514(19)	-0.3108(5)	1.00	5.0
C14	1.1912(10)	0.2708(3)	-0.3707(5)	1.00	6.0
C13	1.1742(10)	0.3130(3)	-0.4000(5)	1.00	5.8
C12	0.9882(11)	0.3388(19)	-0.3792(5)	1.00	5.4
C11	0.8278(9)	0.3187(3)	-0.3204(4)	1.00	4.8
C16	0.4013(11)	0.1564(19)	-0.1941(4)	1.00	4.9
C18	0.3490(9)	0.3621(17)	0.0050(4)	1.00	3.9
C19	0.5074(8)	0.3764(18)	0.0768(4)	1.00	4.6
C20	0.4881(9)	0.4158(19)	0.1269(4)	1.00	4.4
C21	0.3016(9)	0.4418(17)	0.1067(4)	1.00	4.2
C22	0.1457(8)	0.4288(17)	0.0363(4)	1.00	4.3
C23	0.1698(9)	0.3883(18)	-0.0139(4)	1.00	3.8
C25	0.1187(10)	0.4913(19)	0.2178(5)	1.00	5.1
C26	0.1017(11)	0.5351(2)	0.2753(6)	1.00	7.7
C27	0.2873(14)	0.5621(3)	0.2723(8)	1.00	11.2
C28	0.4518(14)	0.5535(2)	0.2061(10)	1.00	13.1
C29	0.4672(10)	0.5134(2)	0.1515(5)	1.00	7.3
C30	1.3332(12)	0.3720(3)	-0.4906(6)	1.00	9.5
H171	0.6494	0.1414	-0.2982	1.00	8.2
H172	0.4571	0.0962	-0.2676	1.00	8.2

[00119] Numerous modifications and variations of the present invention are possible in light of the above teachings. It is therefore to be understood that within the scope of the appended claims, the invention may be practiced otherwise than as specifically described herein.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A process for preparing a compound of formula III, comprising:

(a) contacting a compound of formula I with a compound of formula II in the presence of a first base;



wherein:

Z is selected from Cl, Br, I, OSO₂Me, OSO₂Ph, and OSO₂Ph-*p*-Me;

ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-phenyl, OCH₂-phenyl, OCH₂CH₂-phenyl, and OCH₂CH₂CH₂-phenyl;

R is selected from Cl, Br, I, C₁₋₆ alkoxy, and NR¹R²;

R¹ and R² are independently selected from C₁₋₆ alkyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, and benzyl;

alternatively, NR¹R² is a 3-8 membered ring consisting of: carbon atoms, N, and 0-1 O atoms;

ring A is substituted with 0-1 R⁴;

B is NO₂; and

R⁴ is selected from H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, and CF₃.

2. A process according to claim 1, wherein:

57

- Z is selected from Cl, Br, and I;
ring D is selected from 3-chlorophenyl and 4-methoxyphenyl;
R^{1a} is selected from OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,
OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, and OC(CH₃)₃;
5 R is selected from Cl, Br, I, and NR¹R²;
NR¹R² is selected from morpholino, pyrrolidino, and piperidino;
ring A is substituted with 0-1 R⁴; and
R⁴ is selected from H and F.

- 10 3. A process according to claim 2, wherein:

Z is Cl;
ring D is 4-methoxyphenyl;
R^{1a} is OCH₂CH₃;
R is morpholino; and

- 15 ring A is unsubstituted.

4. A process according to claim 1, wherein: in reaction (a), the compound of formula I is contacted with the compound of formula II followed by the addition of the first base.

20

5. A process according to claim 4, wherein: the first base in reaction (a) is a substituted amine base.

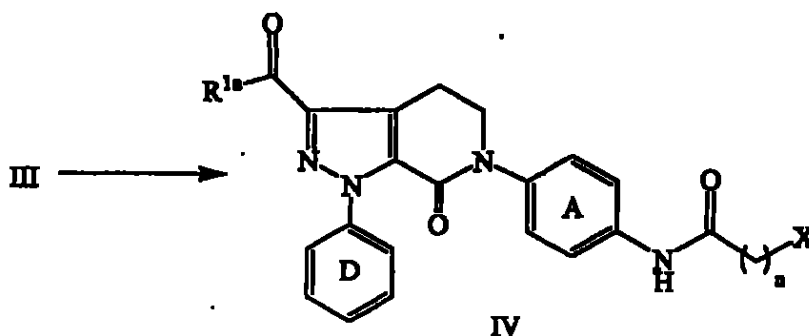
6. A process according to claim 5, wherein: the substituted amine base is selected
25 from: triethylamine, diisopropylethylamine, dabco, DBN, DBU, and
N-methylmorpholine.

7. A process according to claim 6, wherein: the substituted amine base is
triethylamine.

30

8. A process according to claim 1, wherein: in reaction (a), the contacting is
performed in the presence of a first aprotic solvent.

9. A process according to claim 8, wherein: the first aprotic solvent is toluene.
10. A process according to claim 1, wherein: reaction (a) further comprises
5 contacting with a first strong acid.
11. A process according to claim 10, wherein: the first acid is HCl.
12. A process for preparing a compound of formula IV:



10

the process, comprising:

- (b) reducing the B group of formula III to an amino group; and
- (c) contacting the resulting amino compound with an alkyl-acid halide to form
a compound of formula IV;

15 wherein:

alkyl-acid halide is $X-C_{3-5}\text{-alkylene-C(O)-X}_1$;

X is selected from the group Cl, Br, and I;

X_1 is selected from the group Cl, Br, $OS(O)_2CH_3$, $OS(O)_2CF_3$,

$OS(O)_2$ -phenyl, and $OS(O)_2$ -tolulyl;

20 n is selected from the group 3, 4, and 5;

ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and
4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3 , OCH_2CH_3 ,
 $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$,
25 $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-phenyl, OCH_2 -phenyl, OCH_2CH_2 -phenyl, and
 $OCH_2CH_2CH_2$ -phenyl;

ring A is substituted with 0-1 R⁴;

B is NO₂; and

R⁴ is selected from H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,
F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃,
5 CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, and CF₃.

13. A process according to claim 12, wherein:

alkyl-acid halide is X-(CH₂)₄-C(O)-X₁;

X is selected from the group Cl and Br;

10 X₁ is Cl;

n is 4;

ring D is selected from 3-chlorophenyl and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,
OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, and OC(CH₃)₃;

15 ring A is substituted with 0-1 R⁴; and

R⁴ is selected from H and F.

14. A process according to claim 13, wherein: wherein:

X is Cl;

20 X₁ is Cl;

n is 4;

ring D is 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is OCH₂CH₃; and

ring A is unsubstituted.

25

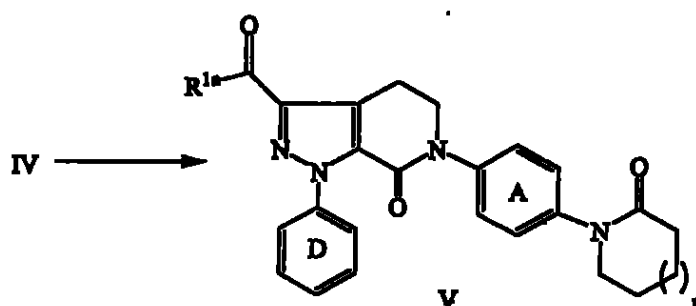
15. A process according to claim 12, wherein: reaction (b) is performed in the
presence of hydrogen, a first catalyst, and a second aprotic solvent.

16. A process according to claim 15, wherein: in reaction (b), the first catalyst is
30 selected from Pd/C and Pd/Al₂O₃ and the second aprotic solvent is selected from N-
methylpyrrolidinone, DMSO, DMF, DMAC, and THF.

17. A process according to claim 16, wherein: in reaction (b), the first catalyst is Pd/Al₂O₃ and the second aprotic solvent is N-methylpyrrolidinone.

5 18. A process according to claim 12, wherein: the reduction solution resulting from reaction (b) is filtered prior to contacting with the alkyl-acid halide in reaction (c).

19. A process for preparing a compound of formula V:



10 the process, comprising:

(d) cyclizing the compound of formula IV to form a compound of formula V;

wherein:

p is selected from the group 0, 1, and 2;

ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-methoxyphenyl;

15

R^{1a} is selected from CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃,

OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃,

OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-phenyl, OCH₂-phenyl, OCH₂CH₂-phenyl, and

OCH₂CH₂CH₂-phenyl;

20 ring A is substituted with 0-1 R⁴; and

R⁴ is selected from H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,

F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃,

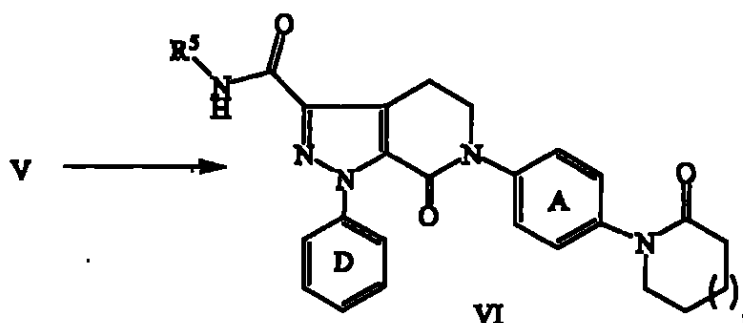
CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, and CF₃.

25 20. A process according to claim 19, wherein:

- 76 55
- p is 1;
ring D is selected from 3-chlorophenyl and 4-methoxyphenyl;
R^{1a} is selected from OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,
OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, and OC(CH₃)₃;
5 ring A is substituted with 0-1 R⁴; and
R⁴ is selected from H and F.
21. A process according to claim 20, wherein:
p is 1;
10 ring D is 4-methoxyphenyl;
R^{1a} is OCH₂CH₃; and
ring A is unsubstituted.
22. A process according to claim 19, wherein: reaction (d) is performed in the
15 presence of first chemical dehydrating agents.
23. A process according to claim 22, wherein: the first dehydrating agents are a
second strong acid and a first orthoformate.
- 20 24. A process according to claim 23, wherein: the second strong acid is TFA and the
first orthoformate is triethyl orthoformate.
25. A process according to claim 22, wherein: a sodium alkoxide is added after
compound IV has been contacted with the first chemical dehydrating agents.
25
26. A process according to claim 25, wherein: the sodium alkoxide is sodium
ethoxide.
27. A process according to claim 19, wherein: cyclizing reaction (d) is performed in
30 the present of a third aprotic solvent.

28. A process according to claim 27, wherein: the third aprotic solvent is N-methylpyrrolidinone.

29. A process for preparing a compound of formula VI:



the process, comprising:

(e) amidating ester R^{1a} of the compound of formula V to form a compound of formula VI;

wherein:

10 p is selected from the group 0, 1, and 2;

ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-phenyl, 15 OCH_2 -phenyl, OCH_2CH_2 -phenyl, and $OCH_2CH_2CH_2$ -phenyl;

ring A is substituted with 0-1 R^4 ;

R^4 is selected from H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN, and CF_3 ; and

20 R^5 is selected from H, CH_3 , and CH_2CH_3 .

30. A process according to claim 30, wherein:

p is 1;

ring D is selected from 3-chlorophenyl and 4-methoxyphenyl;

25 R^{1a} is $CO_2CH_2CH_3$;

ring A is substituted with 0-1 R^4 ;

R^4 is selected from H and F; and

R^5 is H.

31. A process according to claim 31, wherein:

- 5 p is 1;
 ring D is 4-methoxyphenyl;
 R^{1a} is $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; and
 ring A is unsubstituted.

10 32. A process according to claim 30, wherein: reaction (e) is performed by contacting the compound of formula V with a formamide in the presence of a second base and a fourth aprotic solvent, wherein:

 the formamide is HC(O)NHR^5 ;
 the second base is an alkoxide; and

15 R^5 is selected from H, CH_3 , and CH_2CH_3 .

33. A process according to claim 33, wherein:

 the formamide is HC(O)NH_2 ;

 the second base is a C_{1-6} alkoxide and the counterion is selected from Li, Na,

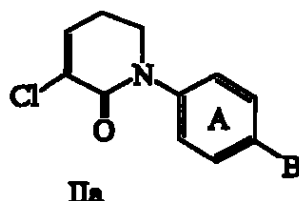
20 K, Li, and Mg; and

 the fourth aprotic solvent is DMF.

34. A process according to claim 30, wherein: in reaction (e) the compound of formula V and the fourth aprotic solvent are contacted with second chemical

25 dehydrating agents prior to contacting with the second base.

35. A novel compound of formula IIa:



wherein:

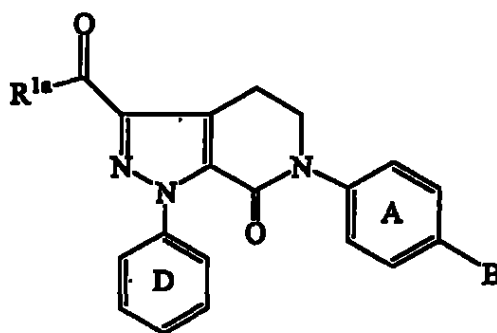
ring A is substituted with 0-1 R⁴;

B is NO₂; and

R⁴ is selected from H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,

- 5 F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃,
CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, and CF₃.

36. A novel compound of formula III:



III

10

wherein:

ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-methoxyphenyl;

R^{1a} is selected from CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃,

- 15 OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃,
OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-phenyl, OCH₂-phenyl, OCH₂CH₂-phenyl, and
OCH₂CH₂CH₂-phenyl;

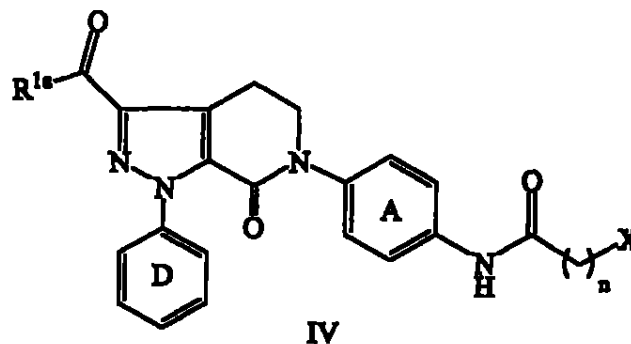
ring A is substituted with 0-1 R⁴;

B is NO₂; and

- 20 R⁴ is selected from H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,
F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃,
CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, and CF₃.

62 59

37. A novel compound of formula IV:



wherein:

- X is selected from the group Cl, Br, and I;
- 5 n is selected from the group 3, 4, and 5;
- ring D is selected from phenyl, 2-fluorophenyl, 3-chlorophenyl, and 4-methoxyphenyl;
- R^{1a} is selected from CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃,
- 10 OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-phenyl, OCH₂-phenyl, OCH₂CH₂-phenyl, and OCH₂CH₂CH₂-phenyl;
- ring A is substituted with 0-1 R⁴;
- B is NO₂; and
- R⁴ is selected from H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,
- 15 F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, and CF₃.

67

60

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19)Organizacion Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional
4 Enero 2006 (04.01..06)

PCT

(10) Número de publicación internacional:
WO 2007/001325 A2

(51) Clasificación de patente internacional:
C07D 471/04 (2006.01)

(81) Estados designados (Nacional):
AE.AG.AL.AM.AT.AU.AZ.BA.BB.BR.BG.BY.BZ.CA.CH.CN.C
O.CR.CU.CZ.DE.DK.DM.DZ.EC.EE.ES.FI.GB.GD.GE.GH.
GM.HR.HU.ID.IL.IN.IS.JP.KE.KG.KP.KR.KZ.LC.LK.LR.LS.
LT.LU.LV.MA.MD.MG.MK.MN.MW.MX.MZ.NO.NZ.PH.PL.P
T.RO.RU.SD.SE.SG.SI.SK.SL.TJ.TN.TM.TR.TT.TZ.UA.UG.UZ.
VN.YU.ZA.ZM.ZW.

(21) Número de solicitud internacional: PCT/US2005/034548

(22) Fecha de presentación internacional:
27 Septiembre 2005 (27.09.2005)

(25) Lenguaje de presentación:

Inglés (84) Estados designados (Regional): Patente ARIPO

(26) Lenguaje de publicación:

Inglés USRoasia (AM.AZ.BY.KG.KZ.MD.RU.TJ.TM) Patente

(30) Datos de prioridad:

60/613,938 28 Septiembre 2004 (28.09.2004)
60/688,999 9 Junio 2005 (09.06.2005)
11/235,510 26 Septiembre 2005 (26.09.2005)

US CM. GA. GN. GQ. GW. ML. MR. NE. SN. TD. TG).

US

US Declaraciones bajo la regla 4.17

(71) Solicitante (para todos los países designados excepto US):
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route 206 and
Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

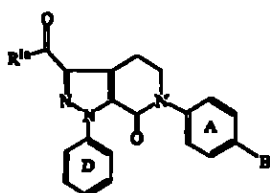
AE. AG. AL. AM. AT. AU. AZ. BA. BB. BG. BR. BW. BY. BZ.
CA. CH. CN. CO. CR. CU. CZ. DE. DK. DM. DZ. EC. EE. EG.
ES. FI. GB. GD. GE. GH. GM. HR. HU. ID. IL. IN. IS. JP. KE.
KG. KM. KP. KR. KZ. LC. LK. LR. LS. LT. LU. LV. LY. MA.
MD. MG. MK. MN. MW. MX. MZ. NA. NG. NI. NO. NZ OM.
PG. PH. PL. PT. RO. RU. SC. SD. SE. SG. SK. SL. SM. SY. TJ.
TM. TN. TR. TT. TZ. UA. UG. UZ. VC. VN. YU. ZA. ZM. ZW.
ARIPO patent (BW. GH. GM. KE. LS. MW. MZ. NA. SD. SL.
SZ. TZ. UG. ZM. ZW). USRoasian patent (AM. AZ. BY. KG. KZ.
MD. RU. TJ. TM). USRocean patent (AT. BE. BG. CH. CY. CZ.
DE. DK. EE. ES. FI. FR. GB. GR. HU. IE. IS. IT. LT. LU. LV. MC.
NL. PL. PT. RO. SE. SI. SK. TR). OAPI patent (BF. BJ. CF. CG.
CI. CM. GA. GN. GQ. GW. ML. MR. NE. SN. TD. TG)

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): SHAPIRO, Rafael
[US/US]; 1415 Fresno Road, Wilmington, DE 19803 (US).
ROSSANO, Lucius T. [US/US]; 9 Glengarry Way, West Windsor, NJ
08850 (US). MUDRYK, Boguslaw M. [US/US]; 25 Pemberton Lane,
East Windsor, NJ 08520 (US). CUNIERE, Nicolas [FR/US]; 911
Primrose Court, Belle Mead, NJ 08502 (US). OBERHOLZER,
Matthew [US/US]; 101 Stone Crop Road, Wilmington, DE 19810
(US). ZHANG, Huping [CN/US]; 9 Hudnut Lane, Belle Mead, NJ
08502 (US). CHEN, Bang-chi [US/US]; 28 Marion Drive, Plainsboro,
NJ 08536 (US).

(74) Agente SUN, Jing et al.; BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY,
P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(54) Título: PROCESO PARA PREPARAR 4,5-DIHIDRO-PIRAZOLO[3,4-C]PIRID-2-ONAS



(III)

(57) Extracto: Un proceso novedoso y compuestos intermediarios del mismo para fabricar 4,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]pirid-2-onas del tipo mostrado posteriormente a partir de las fenil hidracinas apropiadas. Estos compuestos pueden ser útiles como inhibidores del factor Xa.

67
64

WO 2007/001385 A2

AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (SW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). USAsian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). USropean patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NI, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). USAsian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). USropean patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG)

as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ

Publicada

Sin el reporte de busqueda Internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones. Referirse a "Guía de Notas para códigos y abreviaciones" que aparece al inicio de cada tema regular en la Gaceta PCT.

62

PROCESO PARA PREPARAR 4,5-DIHIDRO-PIRAZOLO[3,4-c]PIRID-2-ONAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere en general a procesos para la preparación de 4,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]pirid-2-onas y compuestos intermediarios para la síntesis de las mismas, tales pirazolo-piridinas pueden ser útiles como inhibidores del factor Xa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los compuestos de 4,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]pirid-2-ona, de manera semejante a aquellos descritos en WO 03/26652, actualmente están siendo estudiados como inhibidores del factor Xa en el ámbito clínico. Los ensayos clínicos y la obediencia a las reglas de NDA (por sus siglas en inglés) requieren una síntesis a gran escala, práctica, del fármaco activo y los compuestos intermediarios para fabricar el fármaco activo. En consecuencia, es deseable encontrar nuevos procedimientos sintéticos para fabricar 4,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]pirid-2-onas.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

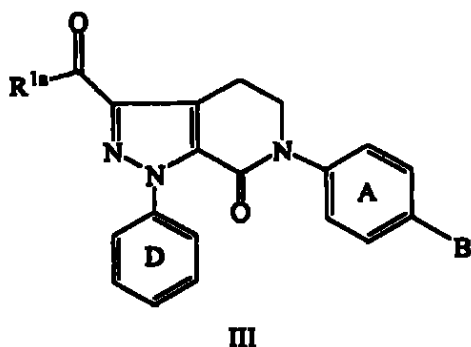
En consecuencia, la presente invención se refiere a un proceso novedoso para fabricar 4,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]pirid-2-onas.

La presente invención se refiere a compuestos intermedio novedosos para la síntesis de 4,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]pirid-2-onas.

66 63

Estos y otros objetos, los cuales llegarán a ser evidentes durante la siguiente descripción detallada de los procesos que se relacionan con los compuestos de la fórmula III.

5



10

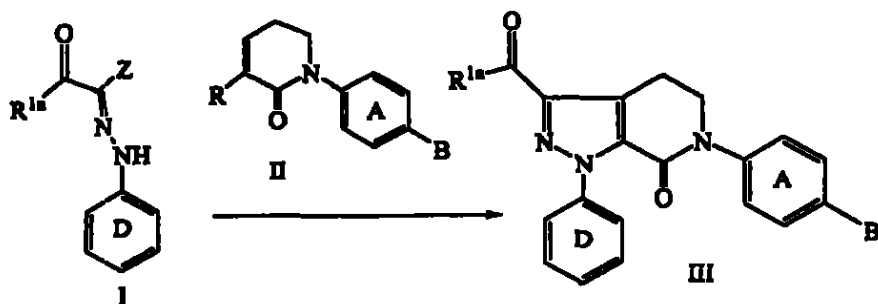
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Por consiguiente, en una primera modalidad, la presente invención proporciona un proceso novedoso para preparar un compuesto de la fórmula III, que comprende:

15

(a) poner en contacto un compuesto de la fórmula I con un compuesto de la fórmula II en la presencia de una primera base;

20



25 en donde:

64

Z es seleccionado de Cl, Br, I, OSO₂Me, OSO₂Ph, y OSO₂Ph-p-Me;

el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

5 R^{1a} es seleccionado de CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-fenilo, OCH₂-fenilo, OCH₂CH₂-fenilo, y OCH₂CH₂CH₂-fenilo;

10 R es seleccionado de Cl, Br, I, alcoxi de C₁₋₆, y NR¹R²;

R¹ y R² son seleccionados independientemente de alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, y bencilo;

15 alternativamente, NR¹R² es un anillo de 3-8 elementos que consiste de: átomos de carbono, N y 0-1 átomos de O;

el anillo A está substituido con 0-1 R⁴;

B es NO₂, y

20 R⁴ es seleccionado de H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, y CF₃.

En una segunda modalidad, la presente invención proporciona un proceso novedoso en donde: Z es seleccionado de Cl, Br, e I,

25 el anillo D es seleccionado de 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

65

R^{1a} es seleccionado de OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, y $OC(CH_3)_3$

R es seleccionado de Cl, Br, I, y NR^1R^2 ;

NR^1R^2 es seleccionado de morfolino, pirrolidino, y
5 piperidino;

el anillo A está substituido con 0-1 R^4 ; y R^4 es seleccionado de H y F.

En una tercera modalidad, la presente invención proporciona un proceso novedoso en donde

10 Z es Cl;

el anillo D es 4-metoxifenilo;

R^{1a} es OCH_2CH_3 ;

R es morfolino; y

el anillo A no está substituido.

15 En una cuarta modalidad, en la reacción (a), el compuesto de la fórmula I se pone en contacto con el compuesto de la fórmula II seguido por la adición de la primera base.

En una quinta modalidad, la primera base en la reacción
20 (a) es una base de amina substituida.

En una sexta modalidad, la base de amina substituida es seleccionada de: trietilamina, diisopropiletilamina, dabco, DBN, DBU, y N-metilmorfolina.

En una séptima modalidad, la base de amina substituida
25 es trietilamina.

66
64

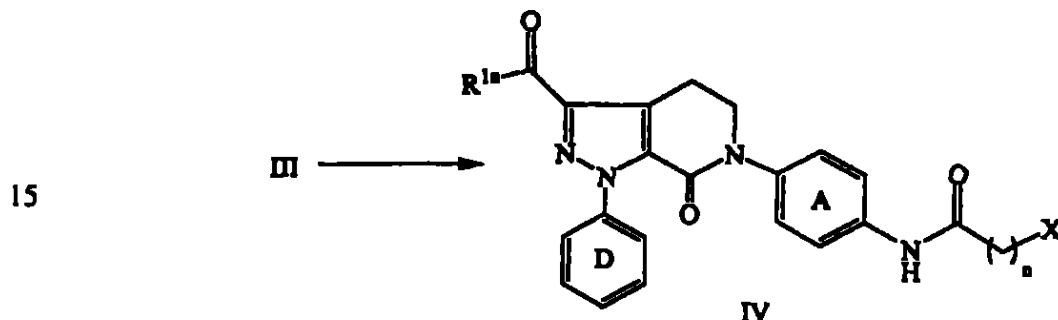
En una octava modalidad, en la reacción (a), la puesta en contacto es efectuada en la presencia de un primer solvente-aprótico.

En una novena modalidad, el primer solvente aprótico es el tolueno.

En una décima modalidad, la reacción (a) comprende además la puesta en contacto con un primer ácido fuerte.

En una onceava modalidad, el primer ácido es HCl.

En una doceava modalidad, la presente invención proporciona un proceso novedoso para preparar un compuesto de la fórmula IV:



el proceso comprende:

(b) reducir el grupo B de la fórmula III a un grupo amino; y

(c) poner en contacto el compuesto amino resultante con un alquilo-haluro ácido para formar un compuesto de la fórmula IV;

en donde:

25 el alquilo-haluro ácido es $X-C_{3-5}\text{-alquilenos}-C(O)-X_1$;

70 62

X es seleccionado del grupo de Cl, Br, e I;

X₁ es seleccionado del grupo de Cl, Br, OS(O)₂CH₃,
OS(O)₂CF₃, OS(O)₂-fenilo y OS(O)₂-toluilo;

n es seleccionado del grupo de 3, 4, y 5;

5 el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo,
3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃,
OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃,
OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-fenilo, OCH₂-fenilo, OCH₂CH₂-fenilo, y
10 OCH₂CH₂CH₂-fenilo;

el anillo A está substituido con 0-1 R⁴; B es NO₂; Y

R⁴ es seleccionado de H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃,
OCH(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂,
CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, y CF₃.

15 En la treceava modalidad, la presente invención
proporciona un proceso novedoso en donde:

el alquilo-haluro ácido es X-(CH₂)₄-C(O)-X₁; X es
seleccionado del grupo de Cl y Br;

X₁ es Cl;

20 n es 4;

el anillo D es seleccionado de 3-clorofenilo y 4-
metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,
OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂ y OC(CH₃)₃,

25 el anillo A está substituido con 0-1 R⁴; y

R⁴ es seleccionado de H y F.

En una catorceava modalidad, la presente invención proporciona un proceso novedoso en donde: X es Cl,

X₁ es Cl;

5 n es 4;

el anillo D es 4-metoxifenilo;

R^{1a} es OCH₂CH₃; y

el anillo A no está substituido.

En una quinceava modalidad, la reacción (b) es efectuada
10 en la presencia de hidrógeno, un primer catalizador, y un segundo solvente aprótico.

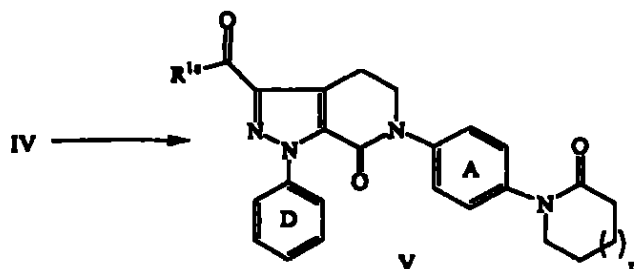
En una dieciseisava modalidad, en la reacción (b), el primer catalizador es seleccionado de Pd/C y Pd/Al₂O₃ y el segundo solvente aprótico es seleccionado de N-
15 metilpirrolidinona, DMSO, DMF, DMAC, y THF.

En una diecisieteava modalidad, en la reacción (b), el primer catalizador es Pd/Al₂O₃ y el segundo solvente aprótico es N-metilpirrolidinona.

En una dieciochoava modalidad, la solución
20 reductora resultante de la reacción (b) es filtrada previo al contacto con el alquilo-haluro ácido en la reacción (c).

En una diecinueveava modalidad, la presente invención proporciona un proceso novedoso para
25 preparar un compuesto de la fórmula V:

69



5

el proceso comprende:

(d) ciclizar el compuesto de la fórmula IV para formar un compuesto de la fórmula V; en donde

10 p es seleccionado del grupo de 0, 1, y 2;

el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃,
15 OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-fenilo, OCH₂-fenilo, OCH₂CH₂-fenilo, y OCH₂CH₂CH₂-fenilo;

el anillo A está substituido con 0-1 R⁴; y

R⁴ es seleccionado de H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂,
20 CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, y CF₃.

En una vigésima modalidad, la presente invención proporciona un proceso novedoso en donde: P es 1;

el anillo D es seleccionado de 3-clorofenilo y 4-metoxifenilo;

25 R^{1a} es seleccionado de OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,

70

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$,

el anillo A está substituido con 0-1 R^4 ; y

R^4 es seleccionado de H y F.

En una vigésima primera modalidad, la presente invención
5 proporciona un proceso novedoso en donde: p es 1;

el anillo D es 4-metoxifenilo;

R^{1a} es OCH_2CH_3 ; y

el anillo A no está substituido.

En una vigésima segunda modalidad, la reacción (d) es
10 efectuada en la presencia de los primeros agentes de
deshidratación química.

En una vigésima tercera modalidad, en la reacción (d),
los primeros agentes deshidratantes son un segundo ácido
fuerte y un primer ortoformiato.

15 En una vigésima cuarta modalidad, en la reacción (d), el
segundo ácido fuerte es TFA y el primer ortoformiato es
ortoformiato de trietilo.

En una vigésima quinta modalidad, en la reacción (d), un
alcóxido de sodio es agregado después que el compuesto IV ha
20 sido puesto en contacto con los primeros agentes
deshidratantes químicos.

En una vigésima sexta modalidad, en la reacción (d), el
alcóxido de sodio es etóxido de sodio.

En una vigésima séptima modalidad, la reacción de
25 ciclización (d) es efectuada en la presencia de un tercer

En una vigésima octava modalidad, el tercer solvente aprótico es N-metilpirrolidinona.

En una trigésima modalidad, la solución de reducción resultante de la reacción (b) es filtrada previo al contacto con el alquilo-haluro ácido en la reacción (c) y la solución de contacto resultante de la reacción (c) es utilizada directamente en la reacción (d).

15



(e) amidar el éster R^{1a} del compuesto de la fórmula V para formar un compuesto de la fórmula VI; en donde:

25 el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo,

72

3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$,
 $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$,

O-fenilo, OCH_2 -fenilo, OCH_2CH_2 -fenilo, y $OCH_2CH_2CH_2$ -
5 fenilo;

el anillo A está substituido con 0-1 R^4 ;

R^4 es seleccionado de H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$,
 $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$,
 $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN, y CF_3 , y

10 R^5 es seleccionado de H, CH_3 , y CH_2CH_3 .

En una trigésima segunda modalidad, la presente
invención proporciona un proceso novedoso en donde:

p es 1;

el anillo D es seleccionado de 3-clorofenilo y 4-
15 metoxifenilo;

R^{1a} es $CO_2CH_2CH_3$;

el anillo A está substituido con 0-1 R^4 ; R^4 es
seleccionado de H y F; y

R^5 es H.

20 En una trigésima tercera modalidad, la presente
invención proporciona un proceso novedoso en donde:

p es 1;

el anillo D es 4-metoxifenilo;

R^{1a} es $CO_2CH_2CH_3$, y

25 el anillo A no está substituido.

73

En la trigésima cuarta modalidad, la reacción

(e) es efectuada poniendo en contacto el compuesto de la fórmula V con una formamida en la presencia de una segunda base y un cuarto solvente aprótico, en donde:

5 la formamida es HC (O) NHR^5 ;

la segunda base es un alcóxido; y

R^5 es seleccionado de H, CH_3 , y CH_2CH_3 .

En una trigésima quinta modalidad, en la

reacción (e), la formamida es HC (O) NH_2 ;

10 la segunda base es un alcóxido de C_{1-6} y el contraion es seleccionado de Li, Na, K, Li, y Mg; y

el cuarto solvente aprótico es DMF.

En una trigésima sexta modalidad, en la

reacción (e), la segunda base es un alcóxido de C_{1-2}

15 de sodio.

En una trigésima séptima modalidad, en la reacción (e), la segunda base es NaOMe.

En una trigésima octava modalidad, en la reacción (e) el compuesto de la fórmula V y el cuarto solvente aprótico son
20 puestos en contacto con los segundos agentes deshidratantes químicos previo al contacto con la segunda base.

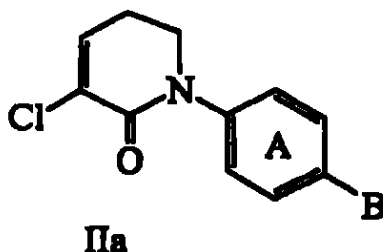
En una trigésima novena modalidad, en la reacción (e), los segundos agentes deshidratantes son un tercer ácido fuerte y un segundo ortoformiato.

25 En la cuadragésima modalidad, en la reacción

(e), el tercer ácido fuerte es TFA y el ortoformiato es ortoformiato de trimetilo.

En la cuadragésima primera modalidad, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de la fórmula

5 IIa:



10

en donde

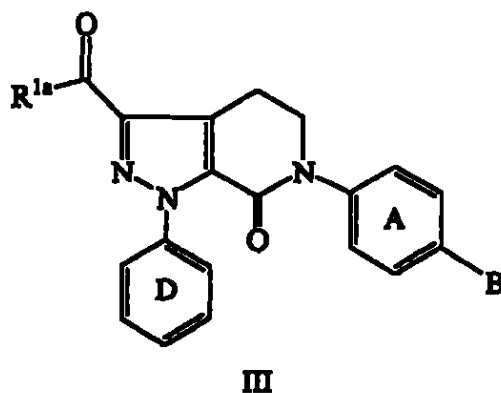
el anillo A está substituido con 0-1 R^4 ; B es NO_2 ; y

R^4 es seleccionado de H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
15 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, -CN, y CF_3 .

20

En una cuadragésima segunda modalidad, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de la fórmula

III:



25 en donde:

75

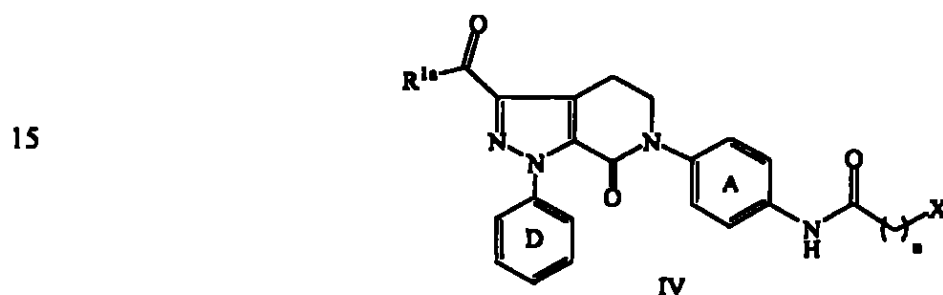
el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$,
5 $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-fenilo, OCH_2 -fenilo, OCH_2CH_2 -fenilo, y $OCH_2CH_2CH_2$ -fenilo;

el anillo A está substituido con 0-1 R^4 ; B es NO_2 ; y

R^4 es seleccionado de H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$,
10 $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, $-CN$, y CF_3 .

En una cuadragésima tercera modalidad, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de la fórmula IV:



en donde:

20 X es seleccionado del grupo de Cl, Br, e I;

n es seleccionado del grupo de 3, 4, y 5;

el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3 ,
25 OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$,

Handwritten marks: a large 'X' and the number '76'.

$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, O-fenilo, OCH_2 -fenilo, OCH_2CH_2 -fenilo, y $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenilo;

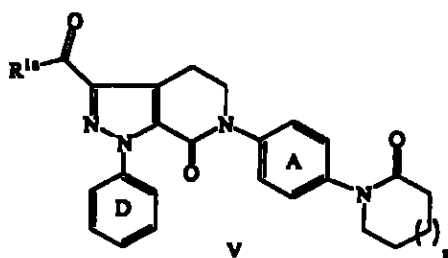
el anillo A está substituido con 0-1 R^4 ;

es NO_2 ; y

5 R^4 es seleccionado de H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, -CN, y CF_3 .

En una cuadragésima cuarta modalidad, la presente invención proporciona un compuesto novedoso de la fórmula V:

10



15 en donde:

p es seleccionado del grupo de 0, 1, y 2;

el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, OCH_3 ,
20 OCH_2CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, O-fenilo, OCH_2 -fenilo, OCH_2CH_2 -fenilo, y $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenilo;

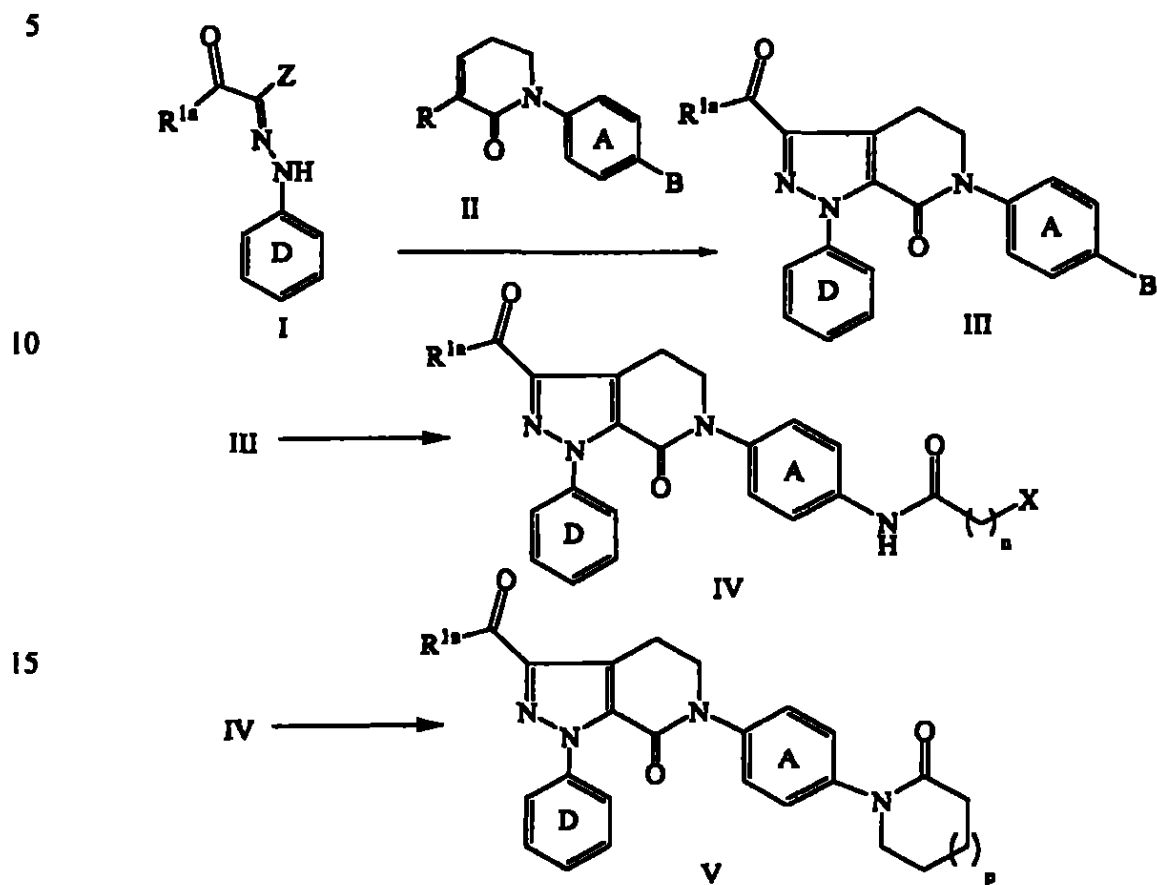
el anillo A está substituido con 0-1 R^4 ; y

R^4 es seleccionado de H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
25 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

77

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CN}$, y CF_3 .

En una cuadragésima quinta modalidad, la presente invención proporciona un proceso novedoso para preparar un compuesto de la fórmula V:



el proceso comprende:

poner en contacto un compuesto de la fórmula I con un compuesto de la fórmula II en la presencia de una primera base;

reducir el grupo B de la fórmula III a un grupo amino;

poner en contacto el compuesto amino resultante con un alquilo-

haluro ácido para formar un compuesto de la fórmula IV; y

ciclizar el compuesto de la fórmula IV para formar un compuesto de la fórmula V;

en donde:

5 Z es seleccionado de Cl, Br, I, OSO_2Me , OSO_2Ph , y $\text{OSO}_2\text{Ph-p-Me}$;

el alquilo- haluro ácido es $\text{X-C}_{3-5}\text{-alquilen-C(O)-X}_1$; X es seleccionado del grupo de Cl, Br, e I;

X_1 es seleccionado del grupo de Cl, Br, $\text{OS(O)}_2\text{CH}_3$,

$\text{OS(O)}_2\text{CF}_3$, $\text{OS(O)}_2\text{-fenilo}$, y $\text{OS(O)}_2\text{-toluilo}$;

10 n es seleccionado del grupo de 3, 4, y 5;

p es seleccionado del grupo de 0, 1, y 2;

el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, OCH_3 , OCH_2CH_3 ,

15 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, O-fenilo, $\text{OCH}_2\text{-fenilo}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-fenilo}$, y $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-fenilo}$;

R es seleccionado de Cl, Br, I, alcoxi de C_{1-6} , y NR^1R^2 ;

R^1 y R^2 son seleccionados independientemente de alquilo de C_{1-6} , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, y

20 bencilo;

alternativamente, NR^1R^2 es un anillo de 3-8 elementos que consiste de: átomos de carbono, N, y 0-1 átomos de O;

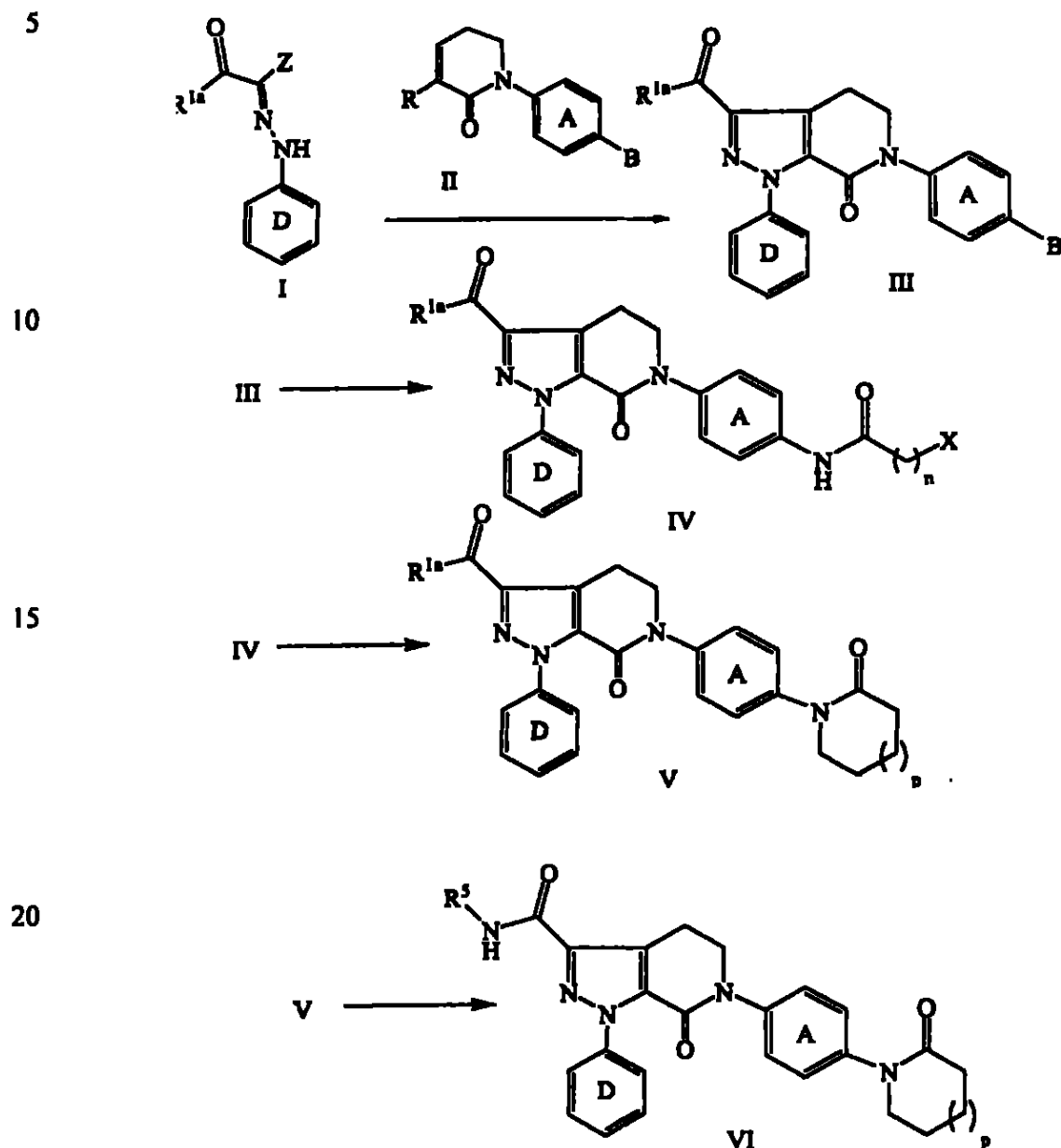
el anillo A está substituido con 0-1 R^4 ; B es NO_2 ; Y

R^4 es seleccionado de H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, F,

25 Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CN}$, y CF_3 .

En una cuadragésima sexta modalidad, la presente invención proporciona un proceso novedoso para la preparación de un compuesto de la fórmula VI:



25 el proceso comprende:

27

80

poner en contacto un compuesto de la fórmula I con un compuesto de la fórmula II en la presencia de una primera base;

reducir el grupo B de la fórmula III a un grupo amino;

5 poner en contacto el compuesto amino resultante con un alquilo-haluro ácido para formar un compuesto de la fórmula IV;

ciclizar el compuesto de la fórmula IV para formar un compuesto de la fórmula V; y

10 amidar el éster R^{1a} del compuesto de la fórmula V para formar un compuesto de la fórmula VI;

en donde:

Z es seleccionado de Cl, Br, I, OSO₂Me, OSO₂Ph, y OSO₂Ph-p-Me;

15 el alquilo-haluro ácido es X-C₃₋₅-alquileno-C(O)-X₁;

X es seleccionado del grupo de Cl, Br, e I;

X₁ es seleccionado del grupo de Cl, Br, OS(O)₂CH₃, OS(O)₂CF₃, OS(O)₂-fenilo, y OS(O)₂-toluilo;

n es seleccionado del grupo de 3, 4, y 5;

20 p es seleccionado del grupo de 0, 1, y 2;

el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃,
25 OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-fenilo, OCH₂-fenilo, OCH₂CH₂-fenilo, y

87

OCH₂CH₂CH₂-fenilo;

R es seleccionado de Cl, Br, I, alcoxi de C₁₋₆, y NR¹R²;

R¹ y R² son seleccionados independientemente de alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, y bencilo;

alternativamente, NR¹R² es un anillo de 3-8 elementos que consiste de: átomos de carbono, N, y 0-1 átomos de O;

el anillo A está substituido con 0-1 R⁴;

B e s NO₂;

R⁴ es seleccionado de H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, y CF₃; y R⁵ es seleccionado de H, CH₃, y CH₂CH₃.

La presente invención puede ser incluida de otras formas específicas sin apartarse del espíritu o atributos esenciales de la misma. Por consiguiente, las modalidades anteriores no deben ser consideradas limitativas. Cualquiera y la totalidad de las modalidades de la presente invención pueden ser tomadas en conjunción con cualquier otra modalidad o modalidades para describir modalidades adicionales. Cada elemento individual de las modalidades es su propia modalidad independiente. Además, cualquier elemento de una modalidad se entiende que significa que va a ser combinada con cualquiera y todos los otros elementos de cualquier modalidad para describir una modalidad adicional. Además, la presente

82

invención abarca combinaciones de diferentes modalidades, partes de las modalidades, definiciones, descripciones, y ejemplos de la invención señalados aquí.

DEFINICIONES

5 Todos los ejemplos provistos en las definiciones así como en otras porciones de esta solicitud no están propuestas para ser limitativas, a menos que se establezca lo contrario.

10 La presente invención puede ser practicada a escala de multigramos, a escala de kilogramos, a escala de multikilogramos, o a escala industrial. La escala de multigramos, como se utiliza aquí, puede estar a la escala en donde al menos un material de partida está presente en 10 gramos o más, al menos 50 gramos o más, o al menos 100 gramos o más. La escala de multigramos significa la escala en donde
15 más de un kilogramo de al menos un material de partida es utilizado. Escala industrial significa una escala la cual es diferente de una escala de laboratorio y la cual es suficiente para suministrar suficiente producto para cualesquiera pruebas clínicas o para distribución a los
20 consumidores.

 Equivalentes significa equivalentes molares a menos que se especifique de otra manera.

 Los compuestos descritos aquí pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que
25 contienen un átomo substituido asimétricamente pueden ser

83

aislados en la forma activa ópticamente o racémica. Se sabe bien en el arte como preparar formas activas ópticamente, tales como por resolución de las formas racémicas o por la síntesis de los materiales de partida ópticamente activos.

5 Muchos isómeros geométricos de las olefinas, los dobles enlaces C=N, y semejantes también pueden estar presentes en los compuestos descritos aquí, y la totalidad de tales isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los
10 compuestos de la presente invención son descritos y pueden ser aislados como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura están propuestas, a menos que
15 la estereoquímica específica o la forma isomérica estén indicadas específicamente. Todos los procesos utilizados para preparar los compuestos de la presente invención y los compuestos intermediarios hechos en los mismos se considera que van a ser parte de la presente invención. Los tautómeros
20 de los compuestos mostrados o descritos aquí se considera que van a ser parte de la presente invención.

"Substituido" significa que cualquiera de uno o más hidrógenos sobre el átomo designado son reemplazados con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal
25 del átomo designado no sea excedida, y que la sustitución

84

conduzca a un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces 2 hidrógenos sobre el átomo son reemplazados. Los sustituyentes cero no están presentes en las porciones aromáticas.

5 La presente invención incluye todos los isótopos de los átomos que están presentes en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A manera de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen
10 tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

 La presente invención incluye todos los óxidos estables de los grupos de tiol y amino, aún cuando no estén escritos específicamente. Cuando un grupo amino es listado como un
15 sustituyente, el derivado de N-óxido del grupo amino también está incluido como un sustituyente. Cuando un grupo tiol, los derivados de S-óxido y S,S-dióxido también están incluidos.

 Cuando un enlace para un sustituyente se muestra que
20 cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede ser unido a cualquier átomo sobre el anillo. Cuando un sustituyente es listado sin indicar el átomo por medio del cual tal sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal
25 sustituyente puede ser unido por medio de cualquier átomo en

85

tal substituyente. Las combinaciones de substituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones conducen a compuestos estables.

"Alquileno" incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena tanto recta como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono.

Alquileno de C₃₋₅, incluye los grupos de alquileno de C₃, C₄, y C₅. Los ejemplos de alquileno incluyen n-propileno, i-propileno, n-butileno, y s-butileno.

Las reacciones de los métodos sintéticos reivindicados aquí pueden ser llevados a cabo en la presencia de una base adecuada, dicha base adecuada es cualquiera de una variedad de bases, la presencia de las cuales en la reacción facilita la síntesis del producto deseado. Las bases adecuadas pueden ser seleccionadas por una persona con experiencia en el arte de la síntesis orgánica. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas tales como alquil litio, hidruros, amidas de litio, metales alcalinos, metales alcalinotérreos, hidróxidos de talio, e hidróxidos de amonio; alcóxidos; fosfatos; y, carbonatos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de talio, carbonato de talio, carbonato de tetra-n-butilamonio, e hidróxido de amonio. Las bases adecuadas incluyen metil litio, etil litio, n-propil litio, i-propil litio, n-butil litio, i-butil litio, s-butil litio,

t-butil litio, hexil litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio, litio 2,2,2,-tetrametilpiperidina, bis(trimetilsilil)amida de potasio, hidruro de potasio, o hidruro de sodio.

5 "Base de amina substituida" incluye una base de amina terciaria. Los ejemplos incluyen trialquilaminas en donde los tres grupos de alquilo pueden ser los mismos o diferentes. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, y s-
10 pentilo. Los grupos alquilo sobre la base de amina substituida también incluyen grupos cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo) y grupos de cicloalquil-alquilo (por ejemplo, ciclopropil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclopentil-metilo, y
15 ciclohexil-metilo). Las bases de amina substituida también pueden incluir bases de amina monocíclica, bicíclica, y tricíclica. Los ejemplos de las bases de amina substituida incluyen trimetilamina, trietilamina, tri-n-propilamina, diisopropiletilamina, dabco (1,4-diazabicyclo[2.2.2] octano),
20 DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-eno), y DBU (1,8-diazabicyclo[5.5.0]undec-7-eno).

"Base fuerte" o "condiciones fuertemente basicas" incluyen alquil litios, amidas de litio, bases de hidruro, otras bases organometálicas, y t-butóxidos. Los ejemplos de
25 las bases fuertes incluyen terc-butóxido de litio, terc-

butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, metil litio, etil litio, n-propil litio, i-propil litio, n-butil litio, i-butil litio, s-butil litio, t-butil litio, hexil litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio,
5 2,2,2,-tetrametilpiperidina, bis(trimetilsilil)amida de potasio, hidruro de potasio, e hidruro de sodio.

"Acido fuerte" o "condiciones fuertemente ácidas" incluyen TFA (ácido trifluoroacético), ácido sulfúrico, y ácidos sulfónicos (por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido
10 tolueno sulfónico, ácido metil sulfónico y ácido naftaleno sulfónico).

Los solventes apróticos adecuados incluyen solventes de éter, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), 1,2-dimetoxietano (DME), dietoximetano, dimetoximetano,
15 dimetilacetamida (DMAC), benceno, tolueno, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N-metilpirrolidinona (NMP), formamida, N-metilacetamida, N-metilformamida, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, propionitrilo, formiato de etilo, acetato de
20 metilo, hexacloroacetona, acetona, etil metil cetona, acetato de etilo, sulfolano, N,N-dimetilpropionamida, tetrametilurea, nitrometano, nitrobenceno, o hexametilfosforamida.

"Aceptable farmacéuticamente" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de
25 dosificación las cuales, dentro del alcance del sano juicio

médico, sean adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas o complicaciones, en proporción con una relación de
5 beneficio/riesgo adecuada.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a los derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto principal es modificado haciendo sales ácidas o básicas de los mismos. Los ejemplos de las sales farmacéuticamente
10 aceptables incluyen sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y semejantes. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio
15 cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos seleccionados de los ácidos
2-acetoxibenzáico, 2-hidroxietano sulfónico, acético,
20 ascórbico, benceno sulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, etano sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolilarsanílico, hexil resorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico,
25 hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetionico, láctico,

92 89

lactobiónico, lauril sulfónico, maleico, málico, mandélico, metano sulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propionico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, y tolueno sulfónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas del compuesto original que contiene una porción ácida o básica por los métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o una mezcla de los dos; generalmente, un medio no acuoso semejante al éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, son útiles. Las listas de sales adecuadas son encontradas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18/a. ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, la descripción de la cual es incorporada por el presente para referencia.

"Estructura adecuada" y "estructura estable" indican un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza desde una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Substituido" indica que uno o más hidrógenos sobre el

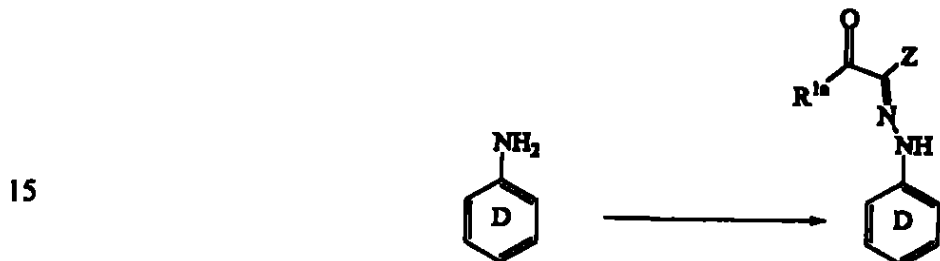
97 90

átomo indicado en la expresión que utiliza "substituido" son reemplazados con una selección de los grupo(s) indicado(s), siempre que la valencia normal del átomo indicado no sea excedida, y que la substitución conduzca en un compuesto estable. Cuando un substituyente es un grupo ceto (es decir, =O), entonces 2 hidrógenos sobre el átomo son reemplazados.

SÍNTESIS

A manera de ejemplo y sin limitación, la presente invención puede ser entendida adicionalmente por los siguientes esquemas de reacción y descripciones.

Preparación de los compuestos de hidrazonilo I

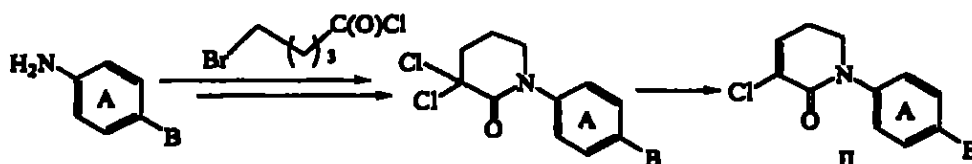


Los materiales de partida de hidrazonilo de la presente invención (fórmula I) se pueden hacer de una anilina apropiada como es mostrado anteriormente. Un grupo diazenilo se hace primero, seguido por condensación y eliminación para formar el compuesto de hidrazonilo. Los reactivos útiles para formar el grupo de hidrazinilo son NaNO_2 y HCl . Se puede hacer reaccionar primero la anilina con un ácido acuoso (por ejemplo, 2-3 equivalentes), seguido por enfriamiento y

QX

adición de NaNO_2 acuoso (por ejemplo, aproximadamente 1-2 equivalentes). Otras rutas para las hidracinas conocidas por aquellos expertos en el arte podrían ser utilizadas. La transformación del grupo hidrazinilo al grupo hidrazonilo puede ser lograda poniendo en contacto un compuesto de acilo substituido apropiadamente en donde el contacto se puede hacer en la presencia de una base (por ejemplo, NaOAc). Por ejemplo, cuando R^{1a} es CO_2Et y Z es Cl , entonces el compuesto de acilo de partida puede ser $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{Cl})\text{CO}_2\text{Et}$. Los grupos R^{1a} adicionales (por ejemplo, alquilo de C_{1-4} , CF_3 , y otros ésteres de alquilo de C_{1-4}) y grupos Z (por ejemplo, Br , I , CH_3SO_3^- , fenil- SO_3^- , y toluenil- SO_3^-) también pueden ser utilizados, dependiendo del producto final. Una variedad de grupos hidrazonilo son descritos en WO 03/49681, el contenido de la cual es incorporada aquí para referencia.

Preparación de dipolarófilos II



20

Los dipolarófilos II, en donde B es NO_2 , puede ser formado de sus nitro-anilinas de partida. Una manera de lograr la formación de lactama es haciendo reaccionar la nitro-anilina con un alquilo-cloruro ácido tal como (a)

25

92
92

bromo-cloruro de valerilo (BVC) o cloro-cloruro de valerilo (CVC) o (b) BVC. Un ligero exceso del cloruro de valerilo puede ser utilizado. Los ejemplos de equivalentes del alquilo-cloruro ácido incluyen (a) desde 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, hasta 1.5 y (b) 1.15. Esta formación de amida inicial se puede hacer en la presencia de una base tal como K_2CO_3 o KOH. Los ejemplos de los equivalentes de la base utilizada incluye (a) desde 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 hasta 1.5 y (b) 1.1.

10 Un solvente aprótico es -utilizado generalmente (por ejemplo, cloro-benceno y THF). Los ejemplos de la cantidad de THF en el solvente basado en el peso de cloro-benceno incluyen (a) desde 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, hasta 100% y (b) 50%. Los ejemplos de las 15 temperaturas para la reacción de condensación incluyen (a) desde 5, 10, 15, 20, 25, 30, hasta 35°C y (b) 15°C.

La formación de lactama puede ser lograda entonces poniendo en contacto la amida resultante con una base (por ejemplo, KOH) en la presencia de un catalizador (por ejemplo, 20 bromuro de tetrabutylamonio). Los ejemplos de equivalentes de la base incluyen (a) desde 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, hasta 3.0 y (b) 2.0. Generalmente es útil mantener un pH básico, por ejemplo (a) 11, 12, 13, a 14 y (b) 14. Un solvente aprótico es utilizado generalmente (por 25 ejemplo, cloro-benceno y THF). Los ejemplos de la cantidad de

af 93

THF en el solvente basado en el peso del cloro-benceno incluyen (a) desde 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, hasta 100% y (b) 50%. Los ejemplos de temperaturas para la reacción de condensación incluyen (a) desde 5, 10, 15, 20, 25, 30, hasta 35°C y (b) 15°C.

La cloración hasta el compuesto intermedio de dicloro puede ser lograda por la reacción con un agente de cloración (por ejemplo, PCl_5) en un solvente aprótico (por ejemplo, cloro-benceno). Los ejemplos de los equivalentes del agente de cloración incluyen (a) desde 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3-1, 3.2, 3.3, 3.4, hasta 3.5 y (b) 3.0. Los ejemplos de las temperaturas para la cloración incluyen (a) desde 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, hasta 65°C y (b) aproximadamente 50°C.

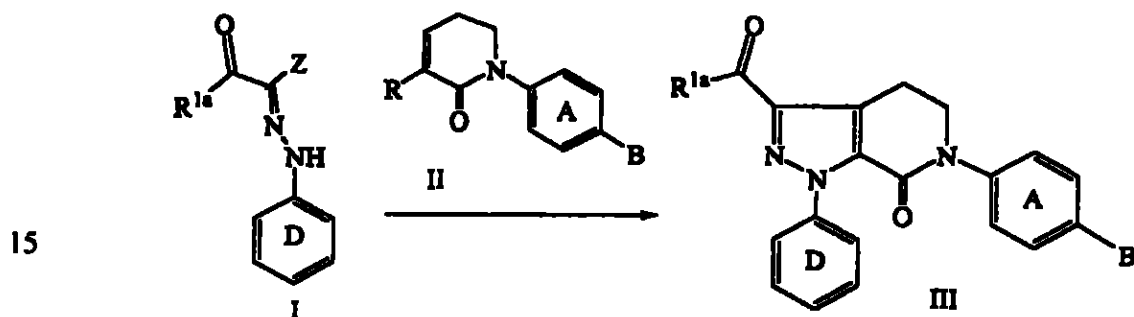
La conversión final hasta el compuesto de la fórmula II puede ser lograda por eliminación de uno de los grupos cloro. Una ruta hasta el compuesto de la fórmula II se pone en contacto con el compuesto intermedio de dicloro con una base (por ejemplo, Li_2CO_3) en la presencia de una sal correspondiente (por ejemplo, LiCl) y un solvente aprótico (por ejemplo, DMF). Los ejemplos de los equivalentes de la base incluyen (a) desde 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, hasta 2.0 y (b) aproximadamente 0.5 equivalentes. Los ejemplos de equivalentes de la sal incluyen (a) desde 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3,

94

1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, hasta 2.0 y (b) 0.5. Los ejemplos de las temperaturas para la eliminación incluyen (a) aproximadamente 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, hasta 125 °C y (b) aproximadamente 105, 106, 107, 108, 109, hasta 110 °C.

Los dipolarófilos también pueden ser preparados como se muestra en US2003/0181466, el contenido de la cual es incorporado aquí.

10 **Reacción (a): Cicloadición 1,3-dipolar**



La reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la presente invención involucra la reacción entre el compuesto hidrazonilo de la fórmula I y el dipolarófilo de la fórmula II. Esta reacción de cicloadición proporciona los núcleos de 4,5-dihidro-pirazolo[3,4-c]pirid-2-ona. La reacción puede ser corrida en la presencia de una base de amina substituida (por ejemplo, una base de amina terciaria no nucleofílica). Los ejemplos de las bases de amina substituidas incluyen (a) trialquilaminas (por ejemplo, trietilamina y diisopropiletilamina) y

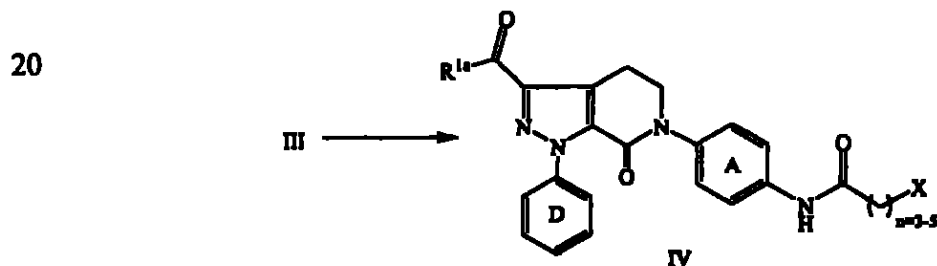
20

25

aminas terciarias cíclicas (por ejemplo, N-metilmorfolina o DBU), (b) trialquilaminas y (c) trietilamina. Los ejemplos de los equivalentes de la base utilizada incluyen (a) aproximadamente 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, hasta 3.5 y (b) 3. Los solventes apróticos (por ejemplo, tolueno, THF, y DME) pueden ser para la cicloadición. La cicloadición puede ser corrida desde temperatura ambiente hasta el punto de reflujo del solvente. Los ejemplos de temperaturas para la reacción incluyen (a) desde aproximadamente 80, 85, 90, 95, hasta 100°C y (b) aproximadamente 90°C.

El compuesto de hidrazonilo I se puede poner en contacto primero con la base o dipolarófilo (II), seguido por la adición del segundo componente. Por ejemplo, el dipolarófilo (II) se puede poner en contacto con el compuesto de hidrazonilo (I) y la adición de la base puede seguir entonces. Alternativamente, la hidrazona (I) se puede poner en contacto con una base y la adición del dipolarófilo (II) puede seguir entonces.

Reacciones (b) y (c): Formación de amida



25 La reducción del grupo B (por ejemplo, NO₂) a su amina

24 96

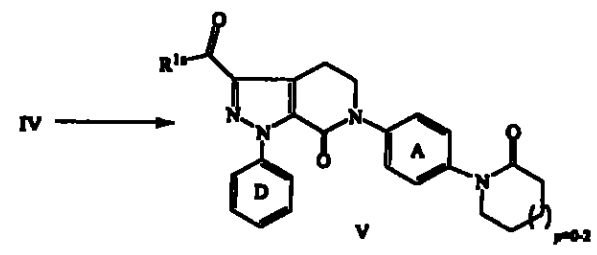
correspondiente puede ser lograda utilizando técnicas de reducción conocidas. La hidrogenación puede ser efectuada con un catalizador. Los catalizadores de hidrogenación conocidos por aquellos con experiencia en el arte pueden ser
5 utilizados. Los ejemplos de los catalizadores de paladio y platino incluyen, pero no están limitados a (a) Pd/C, Pd/Al₂O₃, Pd/CaCO₃, Pd/SrCO₃, Pd/C impurificado con Fe, Pd/C impurificado con V, Pt/Al₂O₃, Pt/CaCO₃, y Pd/BaCO₃, (b) Pd/Al₂O₃, y (c) Pd/Al₂O₃ al 5%. Un solvente aprótico puede ser
10 utilizado (por ejemplo, N-metilpirrolidinona, DMSO, DMF, DMAC, y THF). Cuando Pd/C es utilizado como el catalizador, puede ser útil para removerlo después de la hidrogenación poniendo en contacto la solución de reducción con Na₂CO₃. La solución puede ser filtrada entonces y utilizada en la
15 reacción de amidación sin purificación adicional, si se desea.

La amida IV puede ser formada por condensación con un alquilo-haluro ácido apropiado. El grupo saliente de haluro del alquilo-haluro ácido puede ser un haluro (por ejemplo,
20 Br, Cl, o I) o puede ser un tipo diferente del grupo saliente compatible (por ejemplo, OMs, OTf, OS(O)₂-fenilo, u OTs) para facilitar la ciclización a una lactama. Los ejemplos de alquilo-haluros ácidos incluyen (a) cloruro de 4-bromobutirilo, cloruro de 4-clorobutirilo, cloruro de 5-bromovalerilo (BVC), cloruro de 5-clorovalerilo (CVC),
25

cloruro de 6-bromohexanoilo, y cloruro de 6-clorohexanoilo,
(b) BVC y CVC, y (c) CVC. Los ejemplos de los equivalentes de
alquil-haluro ácido incluyen (a) desde 1.0, 1.01, 1.02, 1.03,
1.04, 1.05, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.1, 1.12, 1.13, 1.14,
5 1.15, 1.16, 1.17, 1.18, 1.19, 1.2, 1.21, 1.22, 1.23, 1.24,
hasta 1.25 y (b) 1.13. La reacción de condensación puede ser
corrida en el solvente a partir de la reacción de reducción.
Los ejemplos de las temperaturas de reacción incluyen (a)
desde 15, 20, 25, 30, hasta 35°C y (b) 20°C. Puede ser útil
10 agregar una base a la reacción de condensación (por ejemplo, K₂CO₃). Los
ejemplos de los equivalentes de la base incluyen (a) desde 0.5, 0.6,
0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, hasta 1.5 y (b) 1.3. El
solvente aprótico utilizado para la reducción puede ser utilizado en la
condensación (por ejemplo, N-metilpirrolidinona (NMP)). Cuando CVC y
15 NMP son utilizados, la reacción puede ser corrida en la ausencia de una
base. La amida resultante puede ser utilizada en la reacción de
formación de lactama sin purificación (por ejemplo, la solución de
amida/NMP puede ser utilizada directamente).

Reacción (d): Formación de lactama

20



25

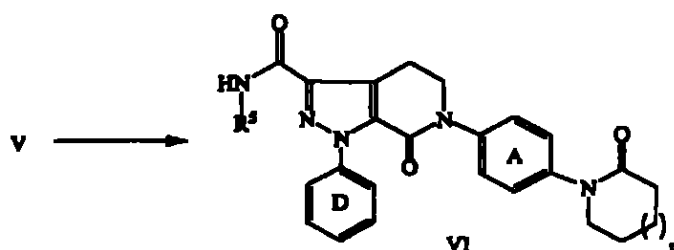
La lactama de la fórmula V puede ser formada por el

20 98

desplazamiento del grupo saliente X en la fórmula IV con su
nitrógeno de amida correspondiente. Esta ciclización puede
ser mejorada secando primero los materiales de partida con
reactivos de deshidratación química. Los reactivos
5 deshidratantes adecuados incluyen ácidos fuertes y
ortoformatos. Los ejemplos de los ácidos fuertes incluyen
(a) TFA, (b) ácido sulfúrico, y (c) ácidos sulfónicos. Los
ejemplos de los ortoformatos incluyen (a) ortoformiato de
trimetilo, ortoformiato de trietilo, ortoformiato de dietil
10 fenilo, ortoformiato de tributilo, ortoformiato de
triisopropilo, ortoformiato de tripentilo, y ortoformiato de
tripropilo y (b) ortoformiato de trietilo. La cantidad del
ortoformiato agregado depende del nivel de humedad presente
previo a la deshidratación y la cantidad del agua deseada
15 después de la deshidratación. Los ejemplos de la cantidad de
agua restante es menor que (a) aproximadamente 0.1, 0.09,
0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, hasta 0.01% en peso
de agua restante después de la deshidratación y (b)
aproximadamente 0.03% en peso. Para propósitos de conversión,
20 0.1% en peso es equivalente a 1000 ppm. Los métodos conocidos
por aquellos de experiencia en el arte (por ejemplo, el
método de Karl Fisher) pueden ser utilizados para determinar
el contenido de agua. Después del tratamiento con el ácido y
el formiato, la mezcla resultante puede ser puesta en
25 contacto con una base de alcóxido para complementar la

lactamización. Los ejemplos de las bases de alcóxido incluye
 (a) metóxido de sodio, etóxido de sodio, propóxido de sodio,
 isopropóxido de sodio, butóxido de sodio, isobutóxido de
 sodio, sec-butóxido de sodio, terc-butóxido de sodio,
 5 metóxido de potasio, etóxido de potasio, propóxido de
 potasio, isopropóxido de potasio, butóxido de potasio,
 isobutóxido de potasio, sec-butóxido de potasio, y terc-
 butóxido de potasio y (b) etóxido de sodio. Puede ser
 deseable utilizar una base de alcóxido cuya porción de
 10 alcóxido se acople con aquella del éster de formiato. Los
 ejemplos de los equivalentes de la base utilizados incluyen
 (a) desde 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4,
 hasta 1.5 equivalentes de la base pueden ser utilizados y (b)
 1.3.

15 **Reacción (e): Amidación**



20

La amida VI puede ser formada a partir de V (en donde R^{1a}
 es un éster, por ejemplo, éster de etilo) poniéndolo en
 contacto con una formamida y una base en la presencia de un
 solvente. Los ejemplos de formamida incluyen (a) N-etil-
 25 formamida, N-metil-formamida, y la propia formamida, y (b) la

105 700

propia formamida: Los ejemplos de las bases incluyen (a) alcóxidos, (b) alcóxido de C₁₋₆, y (c) metóxido. Los ejemplos de contraiones para el alcóxido incluyen (a) Li, Na, K, Li, y Mg y (b) Na. Los ejemplos de los solventes incluyen (a) 5 solventes apróticos y (b) DMF. Los ejemplos de las temperaturas de reacción incluyen (a) temperatura ambiente hasta el punto de reflujo del solvente utilizado y (b) temperatura ambiente hasta 100°C.

La amidación puede ser auxiliada por la adición de 10 reactivos de deshidratación química, previo al contacto con la base. Los reactivos de deshidratación adecuados incluyen ácidos fuertes y ortoformatos. Los ejemplos de los ácidos fuertes incluyen (a) TFA, ácido sulfúrico, y ácidos sulfónicos y (b) TFA. Los ejemplos de ortoformatos incluyen 15 (a) ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, ortoformiato de dietil fenilo, ortoformiato de tributilo, ortoformiato de triisopropilo, ortoformiato de tripentilo, y ortoformiato de tripropilo y (b) ortoformiato de trietilo. La cantidad del ortoformiato agregada depende del nivel de 20 humedad presente previo a deshidratación y la cantidad de agua deseada después de la deshidratación. Los ejemplos de la cantidad de agua restante es menor que (a) aproximadamente 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, hasta 0.01% en peso de agua restante después de la deshidratación y 25 (b) aproximadamente 0.03% en peso. Para propósitos de

1024 707

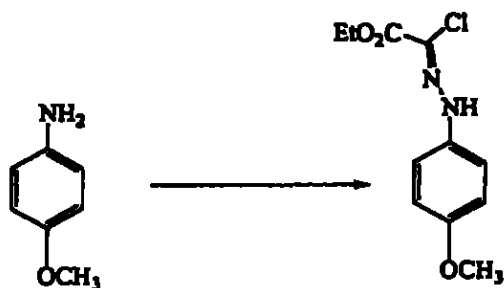
conversión, 0.1% en peso es equivalente a 1000 ppm.

Otras características de la invención llegarán a ser evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de las modalidades ejemplares que son dadas para ilustración de la invención y no están propuestas para ser limitativas de las mismas.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

10



A un reactor recubierto de vidrio de 113.55 l (30 galones) se cargó con agua (26 l) y p-anisidina (8.5 kg; 68.1 moles). El reactor fue provisto de una atmósfera inerte, y se cargaron 20.1 kg de HCl al 37% (3 eq.) al reactor seguido por una limpieza del revestimiento de 2 l de agua purificada. El lote fue calentado hasta 40°C y se verificó para asegurar la disolución de p-anisidina (el tiempo total a 40°C fue de 25 minutos). El lote fue enfriado a -2°C y nitrito de sodio acuoso al 40% (12.0 kg; 69.5 moles) fue cargado al reactor mientras que se mantiene la temperatura a $-2 \pm 3^\circ\text{C}$. El tiempo de adición para el nitrito de sodio acuoso fue de 35 minutos. El revestimiento de nitrito de sodio fue lavado con 2 l de

~~10~~ 702

agua purificada. La mezcla de reacción fue muestreada y analizada para el complemento de la reacción. Al lote se agregan 3.0 kg de ácido sulfámico acuoso al 11% por medio de presión de nitrógeno, manteniendo el contenido del reactor a
5 -2 ± 3 °C.

En un reactor separado revestido de vidrio, de 378.5 l (100 galones), 28 l de agua purificada fueron cargados seguido por 11.2 kg de acetato de sodio sólido. El reactor fue provisto de una atmósfera inerte, y el lote fue calentado
10 hasta 35 °C hasta que el sólido se disolvió. El lote fue enfriado a 15 °C y se agregaron 18 kg de acetona al reactor. Al reactor se agregan 12.4 de 2-cloroacetoacetato de etilo por vacío en la contrapunta, seguido por 2.1 kg de acetona para limpiar la línea de adición. El lote fue enfriado a -2 ±
15 3°C. Los contenidos del reactor de 113.55 l (30 galones) anterior fueron transferidos entonces al reactor de 378.5 l (100 galones) manteniendo el lote en el reactor de 378.5 l (100 galones) a -2 ± 3°C. El tiempo de transferencia fue de 45 minutos. La línea de transferencia fue lavada con 5.0 kg
20 de acetona, y al lote se le permitió mezclarse durante una hora. Al reactor se cargan 32.0 kg de acetona, y el lote fue mezclado durante 15 minutos. Al lote se le permitió sedimentarse durante 30 minutos. Al reactor se cargan 10.2 kg de acetona y el lote fue mezclado durante 5 minutos. La
25 agitación fue detenida y el lote se dejó sedimentar durante

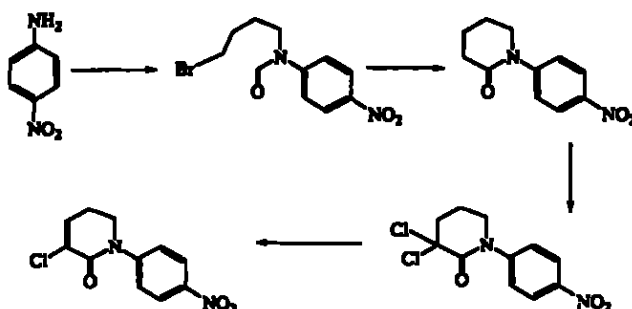
~~103~~ 703

30 minutos. La fase acuosa fue descargada a un tambor (140.2 kg; desecho). Al reactor se cargan 13.4 kg de metanol, controlando la temperatura del reactor a $0 \pm 3^\circ\text{C}$. El lote fue mantenido a $0 \pm 3^\circ\text{C}$ y fue muestreado cada hora hasta que la
5 reacción fue complementada.

Al reactor se cargaron 75 l de agua purificada. El lote se calienta a $5 \pm 5^\circ\text{C}$ y se permitió que se mezcle durante 15 minutos. El lote fue aislado utilizando una centrifuga portátil con una bolsa de polipropileno de 5-7 micrones. El
10 aislamiento duró 10 minutos (109 kg del material concentrado). Al reactor se cargan 26 l de agua purificada y 20.2 kg de metanol. La mezcla se enfría a $5 \pm 3^\circ\text{C}$ y luego se descarga a la centrifuga para lavar la torta. La torta húmeda (14.5 kg) fue transferida a platos de secado cubiertos con
15 recubrimientos de FEP. La torta fue secada a 40°C durante 80 horas para dar 13.8 kg del producto deseado.

Ejemplo 2

20



A un reactor recubierto de vidrio de 113.55 l (30
25 galones) se cargaron 6.1 kg de 4-nitroanilina. El

~~15~~ 704

clorobenceno (17.5 kg) fue cargado seguido por THF (11.5 kg). La agitación fue iniciada a 150 RPM y 13.3 kg de carbonato de potasio acuoso al 40% fueron cargados al reactor. El lote fue enfriado a entre 10°C y 13°C. Desde un cilindro de presión
5 recubierto con Teflón®, se cargaron 9.0 kg de BVC al reactor mientras que se mantiene la temperatura del reactor entre 10°C y 15°C. el tiempo de adición total del BVC fue de 37 minutos, y la agitación fue incrementada a 220 RPM. La masa de reacción fue muestreada para verificar el complemento de
10 la reacción.

En un recipiente separado, 250 g de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) fue mezclado con 500 ml de agua purificada hasta que una solución clara fue obtenida. Esta solución fue cargada al reactor seguido por 12.0 kg de KOH
15 acuoso al 45% mientras que se mantiene la temperatura del reactor entre 10 y 15°C (tiempo de adición: 12 min.). El lote se dejó que se mezcle a 220 RPM durante cuatro horas con el punto de ajuste de la camisa del reactor en 15°C. El lote fue muestreado durante el complemento de la reacción. El punto de
20 ajuste de la camisa fue elevado a 20°C, y se cargan 0.5 kg de KOH acuoso al reactor. Después de 45 minutos de mezclado, la masa de reacción fue muestreada nuevamente. El lote se dejó que se mezcle durante 90 minutos y la masa de reacción fue muestreada nuevamente.

25 Al reactor se agregaron 2.0 kg de HCl al 37%, y el lote

105 705

se calienta a 25°C mientras que se mezcla durante 15 minutos. El lote fue muestreado para verificar el pH (real: 10 a 11 por tiras de papel). El lote completo fue agitado en un cilindro, y el reactor fue enjuagado con agua purificada. El

5 lote fue cargado nuevamente al reactor por medio de un filtro de polipropileno de 5 micrones seguido por un enjuague de 5 kg de clorobenceno. El lote se dejó sedimentar durante 20 minutos, y la capa del fondo fue removida. Al reactor se agrega una solución de cloruro de sodio (2.2 kg de NaCl en 9

10 l de agua purificada) seguido por 1 l de enjuague de agua purificada. El lote fue mezclado durante veinte minutos y se dejó que se sedimente toda la noche. Una capa de película café turbia grande ha sido formada, pero no se separa durante el reposo toda la noche. Aproximadamente la mitad de la fase

15 inferior esperada fue removida, y la capa de película fue dejada con el producto en el reactor. El lote fue destilado bajo vacío para remover el THF y agua hasta un volumen de aproximadamente 22 l; después de esto el clorobenceno fue cargado nuevamente. Una solución clara no fue obtenida, de

20 modo que varias etapas adicionales fueron agregadas con base en el trabajo de laboratorio. En primer lugar, 9 l de agua purificada fueron cargados al reactor y el lote fue mezclado durante 15 minutos. La capa del fondo (capa de clorobenceno ahora rica en el producto) fue descargada a un nuevo cilindro

25 recubierto con PE, y la capa de agua superior fue descargada

~~104~~ 706

a un cilindro separado. El reactor fue enjuagado con agua purificada, y el agua fue descargada desde el reactor. La capa del producto fue cargada de regreso al reactor a través de un filtro de cartucho de algodón de 5 micrones. El filtro
5 de algodón pareció que remueve mucha de la materia insoluble café oscura. El cilindro y la línea de transferencia fueron enjuagadas con 2 kg de clorobenceno. El lote fue destilado bajo vacío a 42 l, y el lote fue muestreado para verificar el contenido de THF y H₂O. Al lote se agregan 10 kg de
10 clorobenceno, y se repitió la destilación al vacío. El lote fue muestreado nuevamente y luego enfriado a 25°C.

En un reactor recubierto de vidrio, de 189.25 l (50 galones) libre de agua, seco, se cargaron 27.0 kg de PCl₅ seguido por 43 kg de clorobenceno. La suspensión fue
15 calentada a 40°C con 150 RPM de agitación. La solución de clorobenceno formada anteriormente fue transferida desde el reactor de 113.55 l (30 galones) al reactor de 378.5 l (100 galones) durante 7 minutos; la temperatura de reacción no excedió 50°C durante la adición. El reactor y la línea de
20 transferencia fueron enjuagados con 5 kg de clorobenceno. La masa de reacción fue calentada a 55°C (15 minutos), y se mezcla durante una hora. El lote fue enfriado a 25°C y muestreado para verificar el complemento de la reacción.

30 l del agua purificada fueron utilizados para enjuagar
25 el reactor recubierto de vidrio de 378.5 l (100 galones) que

~~110~~ 702

se utilizó como receptor del destilado durante la destilación al vacío de la masa de reacción de lactama. Se tuvo cuidado de asegurar que el agua fuera agregada al reactor de 378.5 l (100 galones), no al de 193.75 l (50 galones), el cual
5 contuvo la mezcla de reacción. A continuación del enjuague, 106 l del agua purificada fueron agregados al reactor de 378.5 l (100 galones), y el agua se enfrió a 5°C. La masa de reacción en el reactor de 193.75 l (50 galones) fue transferida al agua fría de apagado en el reactor de 378.5 l
10 (100 galones) de modo que la masa de apagado no excedió una temperatura de 25°C. El tiempo de transferencia fue de 40 minutos. Después que la transferencia fue complementada, se cargaron 16 kg de n-heptano al reactor de 193.75 l (50 galones) para enjuagar el reactor y la línea de
15 transferencia. El enjuague fue transferido al reactor de 378.5 l (100 galones), y el contenido del reactor de 378.5 l (100 galones) se dejó que se mezcle toda la noche a 66 RPM a temperatura ambiente.

Después de reposo toda la noche, se cargaron 15.4 kg de
20 n-heptano al reactor, y el lote se dejó mezclar durante 1 hora. Una muestra fue tomada y filtrada inmediatamente para verificar la presencia de un sólido. El lote fue filtrado en un filtro Nutsche recubierto de vidrio de 91.44 cm (36") utilizando una bolsa de polipropileno. El tiempo de
25 filtración fue de 20 minutos. Al reactor de 378.5 l (100

~~11/11~~

708

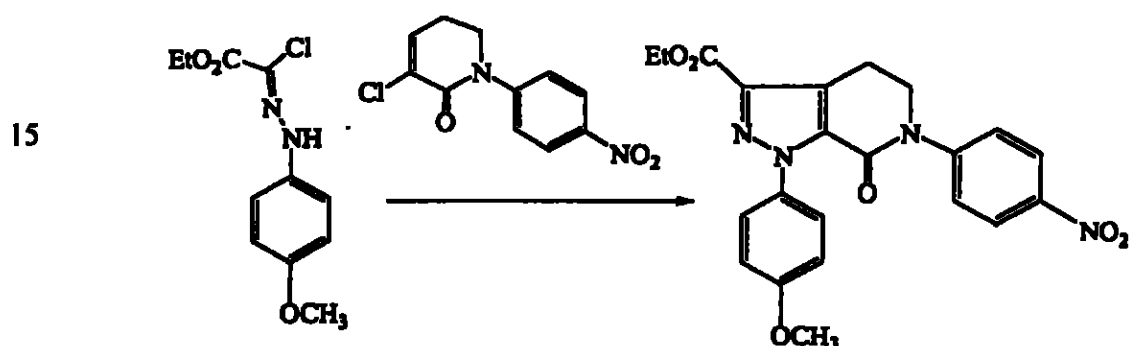
galones) se cargan 21 l de agua purificada. El agua fue mezclada durante 10 minutos para que se enfríe y luego se descarga al filtro Nutsche para lavar la torta. A continuación, 16.1 kg de n-heptano fueron cargados al reactor
5 de 378.5 l (100 galones), se mezclan durante 10 minutos y luego se descargan al filtro de Nutsche para lavar la torta. La torta húmeda (10.5 kg) fue transferida a platos de secado cubiertos con revestimientos de FEP. La torta fue secada a 50°C durante 28 horas para dar 8.5 kg del producto de dicloro
10 deseado.

La dicloro-lactama (16.0 kg) fue cargada a un reactor recubierto de vidrio de 193.75 l (50 galones), seguido por 1.2 kg de cloruro de litio y 2.2 kg de carbonato de litio. El reactor fue provisto de una atmósfera inerte con nitrógeno. Al reactor se cargan 31.1 kg de DMF y
15 el reactor fue calentado con mezclado a 105 a 110°C. La mezcla de reacción fue mantenida entre 105 y 110°C durante cuatro horas y luego se enfría a 45 a 50°C para el muestreo. La mezcla de reacción fue muestreada para verificar el complemento de la reacción. El lote fue calentado entonces a 105 a 110°C y se mantuvo allí durante 50 minutos.
20 El lote fue enfriado a 45 a 50°C para tomar una muestra y para que fuera muestreado hasta su complemento. El lote fue calentado entonces a 80 a 85°C. Se cargo agua purificada (93 l) desde un cilindro hasta el reactor utilizando vacío en la contrapunta manteniendo la temperatura arriba de 70°C. El lote fue enfriado a 15 a 20°C durante 35 minutos. El

~~112~~ 709

lote fue filtrado sobre una centrifuga portátil utilizando una bolsa de polipropileno de 5-7 micrones. El aislamiento duró 30 minutos (121 kg del material concentrado colectado). Al reactor se agregaron 60 l de agua purificada. El agua fue descargada desde el reactor hasta la centrifuga para lavar la torta (25 minutos durante 60 kg del material concentrado). Al reactor se agregan 40.0 kg de alcohol isopropílico. El solvente fue descargado desde el reactor hasta la centrifuga para lavar la torta (30 minutos para 43.5 kg del material concentrado). La torta húmeda (12.8 kg, sin incluir 0.6 kg de la muestra) fue transferida a platos de secado cubiertos con revestimientos de FEP. La torta fue secada durante nueve horas para dar 12.8 kg del producto de cloro seco.

Ejemplo 3

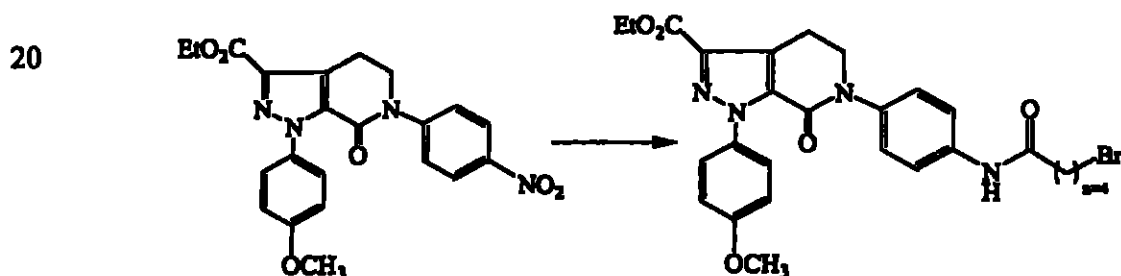


La hidrazona de partida (6.5 kg) y tetrahidropiridona (6.0 kg) fueron cargados a un reactor recubierto de vidrio de 193.75 l (50 galones). Al reactor se agrega tolueno (44.9 kg), y el lote fue calentado a 90°C. Se carga trietilamina (7.2 kg) al reactor desde un cilindro a presión durante 90 minutos, manteniendo la temperatura del lote abajo de 100°C.

~~110~~ 110

Después de la adición, la línea de transferencia fue lavada con tolueno (1 kg). La masa de reacción se mezcló a 90°C durante dos horas y luego se enfría a 40°C para el muestreo. El agua purificada (11 l) fue agregada manteniendo la temperatura arriba de 35°C (5 minutos). La mezcla de reacción se enfría a 20°C durante dos horas y se agita a 20°C toda la noche. La mezcla de reacción fue centrifugada (20 minutos). Al reactor se cargan 42 l de agua purificada y esta agua fue descargada a la centrifuga. Dos capas distintas de líquido fueron observadas en el material concentrado, indicando que la torta no ha sido desprovista totalmente del licor. Se cargó isopropanol (9.5 kg) al reactor y luego a la centrifuga. Este material concentrado también tuvo dos capas. La torta húmeda (10.6 kg) fue transferida a los platos de secado cubiertos con los revestimientos de FEP. La torta fue secada a 50°C durante 33.5 horas para dar 9.2 kg del producto seco.

Ejemplo 4



25 A un reactor de Hastelloy de 193.75 l (50 galones) se

~~111~~ 111

cargan 8.0 kg del grupo nitro de partida y 240 g de catalizador de Pd/C (Degussa E101) . El reactor fue provisto de una atmósfera inerte con nitrógeno y luego se agregaron 85 kg de tetrahidrofurano. El reactor fue preparado para

5 hidrogenación a continuación de la SOP. La agitación fue fijada a 120 RPM y el lote fue estabilizado a 25°C. La agitación fue reducida a 90 RPM y se agregó hidrógeno. La presión de ajuste del hidrógeno fue de 3,100 mmHg. La camisa fue enfriada a 20°C y la agitación se incrementó durante 20

10 minutos hasta que se alcanzaron 150 RPM. La temperatura de la camisa fue incrementada entonces a 40°C durante aproximadamente 30 minutos. El lote fue mantenido a 40°C durante tres horas, y luego el reactor fue despresurizado y provisto de una atmósfera inerte. Antes del muestreo, el lote

15 se dejó sedimentar durante 10 minutos. El lote fue muestreado para verificar el complemento de la reacción. Al lote se agregaron 120 g de catalizador de Pd/C suspendido en 2.6 kg de THF. La línea de transferencia fue enjuagada por medio de 1.4 kg de THF. La agitación fue ajustada a 200 RPM, y el

20 reactor fue presurizado a 3,100 mmHg de presión de hidrógeno. El lote se dejó que reaccione durante tres horas a 40°C. El reactor fue despresurizado y provisto de una atmósfera inerte. El lote fue muestreado para verificar el complemento de la reacción. La agitación fue reducida a 100 RPM y el lote

25 fue mantenido toda la noche a 40°C.

~~112~~ 112

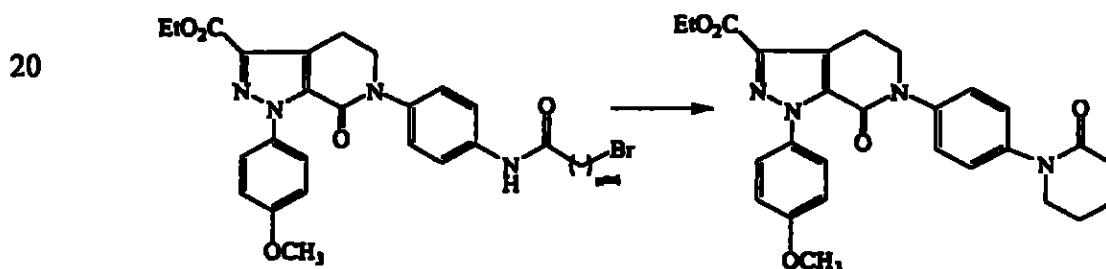
El lote fue enfriado a 35°C, la agitación se incrementó a 150 RPM, y se cargaron 7.2 kg de carbonato de potasio acuoso al 40% al reactor. Al reactor se cargó una solución de 158 g de metabisulfito de sodio en 4 l de agua purificada
5 seguido por un enjuague de 2.2 kg de agua purificada. El lote se dejó mezclar durante 15 minutos a 200 RPM. El lote fue enfriado a 30°C. Al reactor se cargan 4.4 kg de cloruro de 5-bromovalerilo durante 20 minutos, manteniendo la temperatura entre 30 y 38°C. La línea de adición fue lavada con 3.0 kg de
10 THF. El lote fue enfriado a 25°C y se dejó reaccionar durante dos horas. El lote fue muestreado después de las dos horas de tiempo de reacción para verificar el complemento de la reacción. Al lote se agregan unos 0.3 kg adicionales de cloruro de 5-bromovalerilo. El lote se dejó reaccionar
15 durante una hora, y luego el lote fue muestreado para verificar el complemento de la reacción. El lote fue filtrado a través de un filtro de bolsa con una bolsa de polipropileno de 5 micrones por dos filtros de cartucho (0.5 micrones seguido por 0.2 micrones). La filtración duró 20 minutos. El
20 reactor fue enjuagado con 14.2 g de THF, y el enjuague fue descargado al tren de filtración para lavar la torta del catalizador. El filtrado fue colectado en un cilindro de polipropileno fluorado.

La solución del producto fue transferida a un reactor
25 recubierto de vidrio de 193.75 l (50 galones). El lote fue

~~173~~ 173

destilado bajo vacío (presión = 100 mmHg; temperatura máxima de la camisa = 50°C) hasta un volumen aproximado de 38 l. Al lote se agregan 33.0 kg de etanol de graduación 200 desde un cilindro a presión durante aproximadamente 30 minutos. Al
5 lote se cargaron 32 l de agua purificada durante 30 minutos, manteniendo la temperatura a 45-50°C. El lote fue enfriado a 20°C durante 90 minutos y se dejó mezclar a 20°C durante una hora. El lote fue descargado entonces a una centrifuga portátil equipada con una bolsa de polipropileno. El producto
10 sólido fue aislado en aproximadamente 15 minutos (se colectaron 86.9 kg del material concentrado). Al reactor se cargaron 30.0 kg de etanol de graduación 200. El solvente fue descargado a la centrifuga para lavar la torta. La torta se lavó y la centrifugación duró 25 minutos; se colectaron 32.8
15 kg del material concentrado. La torta húmeda (9.3 kg) fue secada a 65°C bajo vacío durante 28.5 horas para dar 9.3 kg de la amida deseada.

Ejemplo 5



25 A un reactor recubierto de vidrio de 193.75 l (50

~~XXX~~ 774

galones) se agregaron 16.7 kg del producto del Ejemplo 4. El reactor fue provisto de una atmósfera inerte y 74.0 kg de tetrahidrofurano fueron cargados al reactor. Al reactor se agregan 11.7 kg de etóxido de potasio (solución al 24% en

5 etanol) por vacío en la contrapunta durante nueve minutos. La temperatura del lote se dejó elevar, pero no excedió 40°C. La línea de transferencia fue enjuaga inmediatamente con un litro de THF. Cuando el lote alcanzó 40°C, 180 g del ácido acético glacial fueron cargados por vacío en la contrapunta

10 al reactor. La línea de transferencia fue enjuagada con un litro de agua purificada. Al reactor se cargan 50 g de carbón activado PicaChem 80PN y 16 litros de agua purificada. El lote fue mezclado durante 30 minutos y muestreado para verificar el pH (aproximadamente 7.3). El lote fue filtrado a

15 través de un filtro de bolsa con una bolsa de polipropileno de 1.0 micrón seguido por dos filtros de cartucho de polipropileno de 0.5 micrones luego 0.2 micrones) y se transfirieron a un reactor recubierto de vidrio de 378.5 l (100 galones), con la temperatura de la camisa a 45°C. Al

20 reactor de 193.75 l (50 galones) se cargan 7.0 kg de tetrahidrofurano. El THF fue transferido a través del tren filtrante y hacia el reactor de 378.5 l (100 galones).

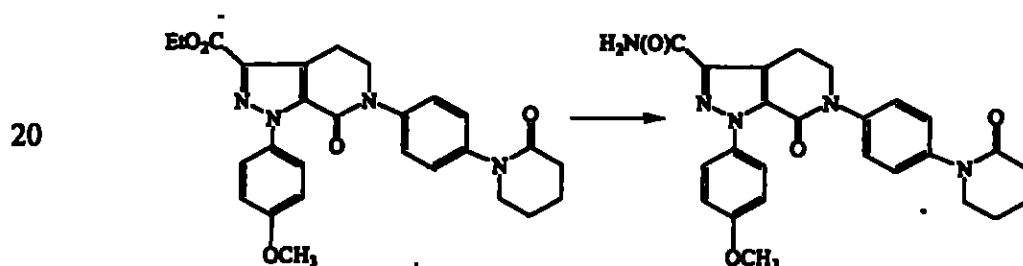
Al reactor de 378.5 l (100 galones) se cargan entonces 130 litros de agua purificada. Los contenidos del reactor

25 fueron mantenidos a $45 \pm 3^\circ\text{C}$ durante una hora. El lote fue

~~11/11~~ 175

enfriado a $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante dos horas, y se mantuvo a $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ con mezclado durante una hora. El producto sólido fue aislado sobre una centrifuga portátil equipada con una bolsa de polipropileno de 1-3 micrones. El aislamiento duró una hora
5 (se colectaron 214.9 kg del material concentrado). Al reactor de 378.5 l (100 galones) se cargaron 100 litros de agua purificada, y esta agua fue descargada desde el reactor a la centrifuga para lavar la torta. El tiempo de lavado de la torta fue de 30 minutos, y se colectaron 103.5 kg del
10 material concentrado. Al reactor de 378.5 l (100 galones) se cargan 29.0 kg del acetato de etilo el cual fue enfriado a $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$. El solvente fue descargado desde el reactor hasta la centrifuga. El tiempo de lavado de la torta fue de 30 minutos, y se colectaron 36.6 kg del material concentrado. La
15 torta fue secada a 70°C bajo vacío durante 24.5 horas para dar 10.7 kg de la lactama seca deseada.

Ejemplo 6



A un reactor recubierto de vidrio de 378.5 l (100 galones) se cargaron 73.0 kg de propilenglicol USP seguido
25 por 10.0 kg del producto del Ejemplo 5. El reactor fue

~~114~~ 176

provisto de una atmósfera inerte con nitrógeno y se calentó a 35°C. El amoníaco anhidro (6.8 kg, 99.99%) fue alimentado desde un cilindro de gas comprimido utilizando agua caliente para efectuar la vaporización. Un total de 6.8 kg de amoníaco
5 (20 eq.) fueron agregados durante cuatro horas mientras que se mantiene la temperatura del baño en 35°C. La presión del reactor fue de 930 a 940 torr y la temperatura de la camisa fue de 26.6°C a través de la mayoría de la adición. Después que la adición fue complementada, el lote fue calentado a
10 90°C durante dos horas. No se observó ninguna formación de espuma. El lote se dejó que se mezcle durante 12 horas a 150 RPM y 90°C. La presión fue mantenida en aproximadamente 3.16 kg/cm² (45 psig) .

El lote fue enfriado a 40°C durante 2.5 horas y la
15 agitación se redujo hasta 75 RPM para minimizar la trituración del cristal. El amoníaco fue ventilado hasta el depurador de gases. El reactor fue presurizado hasta 1200 mmHg con nitrógeno y luego ventilado hacia el depurador de ácido acético. El lote fue muestreado para verificar el
20 complemento de la reacción y para verificar la forma del cristal. El lote fue calentado a 90°C y se mezcló a 150 RPM durante cuatro horas. El lote fue enfriado a 40°C durante dos horas y se muestreó para verificar la formación del cristal. El lote fue mantenido toda la noche con agitación a 50 RPM.

25 El lote fue calentado entonces a 115°C y se mezcla a 150

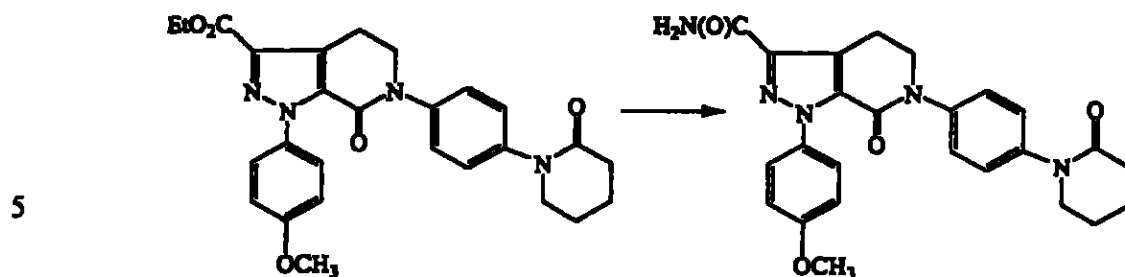
~~27~~ 112

RPM. Cuando se estabilizó la temperatura del lote, se cargaron 30 g de semillas de forma N-1 en 1.1 kg de propilenglicol USP. Después que las semillas fueron agregadas, el lote se dejó que se mezcle a 115°C durante tres horas. El lote fue enfriado para el muestreo. El lote fue calentado nuevamente a 115°C y se mezcló durante 30 minutos. El lote fue enfriado entonces a 90°C durante setenta minutos. El espacio superior se invirtió hasta la niebla de vapor, pero el lote fue sembrado de cualquier manera a 90.9°C con 25.6 g de semillas en 0.8 kg de propilenglicol USP. El lote fue mantenido a 89-91°C durante 15 minutos, y luego enfriado a 50°C durante dos horas. El lote fue muestreado para verificar la formación del cristal.

Al reactor se agregan 83 kg de agua purificada durante 28 minutos, manteniendo la temperatura del lote arriba de 40°C, y el lote fue mezclado a 100 RPM durante 30 minutos. El lote fue enfriado a 20°C durante 90 minutos y se mezcló a 20°C durante 30 minutos. El producto sólido fue aislado sobre una centrifuga (equipada con una bolsa de polipropileno). Al reactor se cargan 60 kg de agua purificada; el agua fue descargada a la centrifuga para lavar la torta. Este procedimiento fue repetido dos veces para un total de 180 kg de lavado de agua purificada. La torta húmeda (9.1 kg) fue secada a 65°C bajo un vacío de 31 horas para dar 8.9 kg de la amida deseada.

22 118

Ejemplo 7



El éster etílico (10 g) fue disuelto en N,N-dimetilformamida (60 ml) y formamida (20 ml) a 50°C.

10 El contenido de agua de la solución fue determinado por el método de Karl Fisher (KF) (0.18 en peso). El ortoformiato de trimetilo (1.2 ml) y el ácido trifluoroacético (0.3 ml) fueron agregados, y la mezcla se agita durante 30 minutos a 50°C. El

15 análisis de KF repetido detectó 0.01% en peso de agua. La solución de metóxido de sodio en metanol (6.1 ml, 25% en peso) fue agregada, y la mezcla se agitó durante 2 h, en tal punto la reacción fue complementada por CLAR. El agua (60 ml) fue agregada

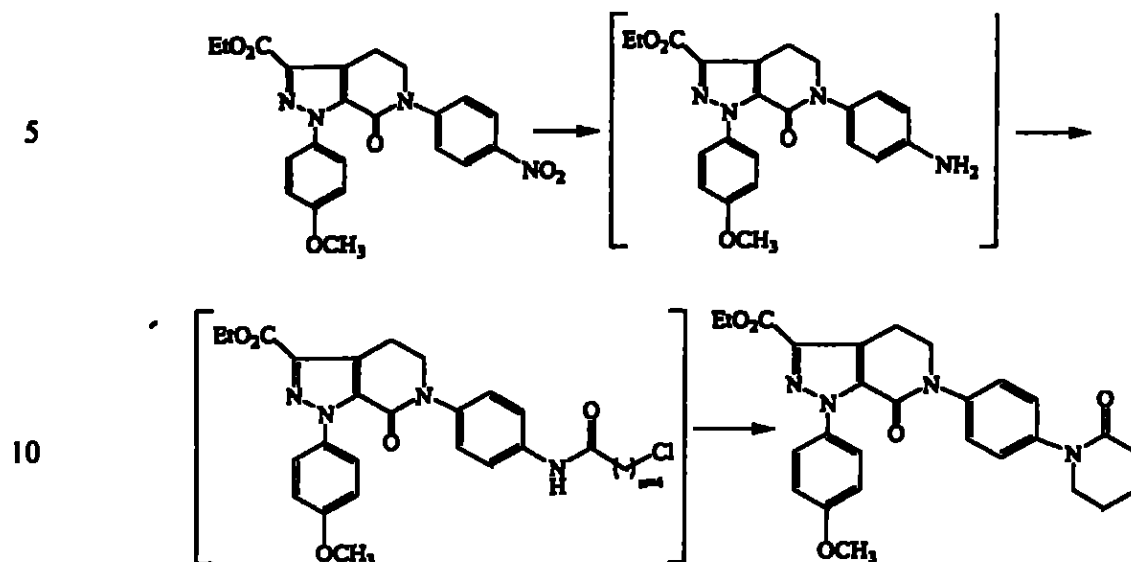
20 a 50°C, y la suspensión resultante fue enfriada a 25°C y agitada durante 2 horas. El producto fue filtrado y lavado con agua (2x100 ml) y éter terc-butil metílico (50 ml). Después del secado en un horno al vacío a 70°C, 8.2 g (87% de rendimiento) de

25 una amida de color blanco mate fueron aislados (forma

122 179

polimorfa H2-2).

Ejemplo 8



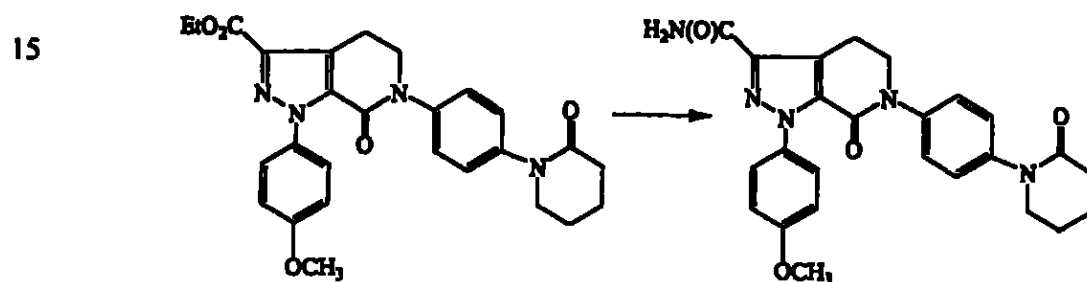
En un autoclave de 100 ml, provisto de atmósfera inerte por N₂, se agregaron el compuesto nitro del Ejemplo 3 (8.75 g), 5% de Pd/Al₂O₃ (0.44 g) tipo C5941 (Johnson Matthey), y NMP (50 ml). El reactor fue presurizado con 1.76 kg /cm² (25 psig) de hidrógeno durante 3 h a 25°C. Después de la presurización, la suspensión fue filtrada sobre un embudo de Buchner. La torta fue lavada tres veces con NMP (8 ml). La anilina fue obtenida con un rendimiento del 96% como una solución en NMP.

Una solución de la anilina (17.88 g) en NMP (175 ml) fue tratada con cloruro de clorovalerilo (CVC) (8.00 ml) manteniendo la temperatura interna entre 20 y 36°C. Después de 1 hora, la reacción se complementó.

123 720

El ortoformiato de trietilo (38.10 ml) y TFA (0.70 ml) fueron agregados al producto de adición de CVC. Después de 1 hora, una medición de KF mostró un nivel de agua a 234 ppm. Se agregó por goteo NaOEt (60.2 ml, 21% en peso de EtOH). La temperatura interna fue mantenida entre 20 y 30°C. La ciclización fue lograda en 3 horas. El TFA (6.80 ml) fue agregado por goteo (6.80 ml). Después de 0.5 h, se agregó agua (175 ml) durante 0.5 h. Después de 3 h, el sólido fue filtrado y enjuagado dos veces con agua (175 ml) y dos veces con MTBE (175 ml), y se seca durante 12 horas en un horno al vacío (60°C, 25 mmHg). La lactama fue obtenida con un rendimiento del 79% (17.00 g).

Ejemplo 9



20 El éster etílico (1 kg) fue cargado en un reactor en compañía de la N,N-dimetilformamida anhidra (7.55 kg) y formamida (2.26 kg, 99.5+%, Aldrich). La mezcla fue agitada y calentada a 48-52°C. El contenido de agua de la solución fue determinado por el método de Karl Fisher (KF) (0.18% en peso). El ortoformiato de trimetilo (0.1376 kg) y ácido

25

121

trifluoroacético (0.047 kg) fueron agregados, y la mezcla se agita durante 30 minutos a 48-52°C. El análisis de KF repetido detectó 0.03% en peso de agua. La solución de metóxido de sodio en metanol (0.7866 kg) fue agregada, y la
5 mezcla fue agitada durante 30 minutos, punto en el cual la reacción fue complementada por CLAR. El agua (0.4 kg) fue agregada a 48-52°C, y la solución se agita y se enfría a 20-25°C durante 2 h. El agua (7.6 kg) fue agregada a 17-20°C dentro del transcurso de 1 hora. La suspensión resultante fue
10 agitada a 17-20°C durante aproximadamente 1-2 horas. La suspensión fue muestreada para el complemento de la cristalización.

La suspensión (1 l) fue transferida a un tanque temporal, calentada a 55-60°C, y se somete a cizallamiento y se agita
15 para transformar el polimorfo desde H2-2 a cristales granulares N-1 pequeños. Después de terminada de la transformación del polimorfo como es mostrado por Raman y Lasentec, la suspensión resultante fue transferida a un tanque temporal mientras que se mantiene una temperatura del
20 tanque de 55-60°C. La suspensión fue sometida a cizallamiento y agitada para formar los cristales granulares N-1 pequeños. La suspensión fue decantada continuamente a un tanque receptor (mantenido a 55°C), mientras que se mantiene un nivel del líquido de 1 l. El tanque receptor fue enfriado a
25 20°C durante 2-3 horas. La suspensión fue filtrada, lavada

12/722

con agua (3x5 kg) e isopropanol (1x4 kg), y se seca en un horno al vacío a 50°C para dar el producto final como cristales N-1 (0.80-0.85 kg, 85-90% de rendimiento).

5 Difracción de rayos X: Las posiciones del pico de difracción características (grados $2\theta \pm 0.1$)@TA, basados en un patrón de alta calidad colectado con un difractómetro (CuK α) con un hilado capilar con 2θ calibrado con un NIST otro estándar adecuado, se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

10

Forma N-1	Forma H2-2
10.0	5.8
10.6	7.4
12.3	16.0
12.9	20.2
18.5	23.5
27.1	25.2

15 Los cambios de SSRMN¹³ (δ) relativos a tetrametil silano (TMS) son: 20.5, 21.5, 24.5, 31.4, 51.7, 54.4, 113.4, 117.1, 121.7, 125.4, 128.2, 128.9, 130.6, 131.7, 134.3, 141.8, 158.1, 160.0, 161.7, y 172.2 (ppm).

20 Los datos se colectaron en un difractómetro serie CAD4 de Bruker-Nonius. (BRUKER, AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711). Los parámetros de células unitarias se obtuvieron a través del análisis de mínimos cuadrados de los ajustes de difractómetro experimental de 25 reflexiones de ángulo elevado. Las intensidades se midieron

126 723

usando radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5418\text{\AA}$) a una temperatura constante, con la técnica de exploración variable de θ - 2θ y se corrigieron solamente por factores de polarización Lorentz. Los conteos de antecedentes se colectaron en los
5 extremos de las exploraciones por la mitad del tiempo de la exploración. Alternativamente, los datos de cristal único se colectaron en un sistema CCD 2000 de Bruker-Nonius usando radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5418\text{\AA}$). El procesamiento e indexado de los datos de intensidad medida, se realizaron con el paquete
10 de software HKL2000 en el sitio de programa de Colecta. (Véase Otwinowski, Z & Minor, W. (1997) en *Macromolecular Crystallography*, eds., Carter, W.C. Jr & Sweet, R. M. (Academic, NY), Vol. 276, pp. 307-326 y Collect Data collection and processing user interface: Collect: Data
15 collection software, R. Hooft, Ninuys B.V., 1998). Cuando se indica, los cristales son colectados en la corriente fría de un sistema criogénico de Oxford durante la colección de datos. (Véase Oxford Cryosystems Cryostream cooler: J. Cosier and A.M. Glazer, J. Appl. Cryst., 1986, 19, 105). Las
20 estructuras se resolvieron por métodos directos y se refinaron en base a las reflexiones observadas usando cualquiera de los paquetes de software SDP (Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716), con modificaciones locales menores o el paquete cristalográfico,

127 724

MAXUS. (maXus solution and refinement software suite:
S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N.
Stewart, K. Shanklarid.).

Los parámetros atómicos derivados (factores
5 de coordenadas y temperatura), son refinados a través
de los mínimos cuadrados de matriz completa. La
función minimizada en las refinaciones fue $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R es definida como $\sum |F_o| - |F_c| / \sum |F_o|$ mientras
 $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$, en donde w es una
10 función ponderada apropiada basada en errores en las
intensidades observadas. Los mapas de diferencia son
examinados en todas las etapas del refinamiento. Los
hidrógenos se introducen en las posiciones
idealizadas con factores de temperatura isotrópica,
15 pero sin variar los parámetros de hidrógeno.

Datos cristalográficos: Los Datos de Célula
unitaria para la Forma N-1 y Forma H2-2, y los
Parámetros Posicionales para la Forma N-1 y Forma H2-
2, son proporcionados abajo en las Tablas 2-4.

128 725

Tabla 2. Datos de Célula Unitaria de la Forma N-1 y Forma H2-

2

Forma	N-1	H2-2
Solvato	Ninguno	Dihidrato
T	+22	+22
a(Å)	10.233(1)	6.193(1)
b(Å)	13.852(1)	30.523(1)
c(Å)	15.806(1)	13.046(1)
α ,°	90	90
β ,°	92.98(1)	90.95(1)
γ ,°	90	90
V(Å ³)	2237.4(5)	2466.0(5)
Z'	1	1
V _m	559	617
SG	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
D _{calc}	1.364	1.335
R	0.05	0.09
Sitios Sol.	Ninguno	2 H ₂ O

5

10

Z' es el número de moléculas por unidad asimétrica.

T(°C) es la temperatura para los datos cristalográficos.

$V_m = V(\text{celda unitaria}) / (ZZ')$

124 726

Tabla 3. Tabla de Parámetros Posicionales y sus Desviaciones
Estándares Estimadas para la Forma N-1 a temperatura ambiente

5

10

15

20

Átomo	x	y	z	B(iso)
O8	0.1360(2)	0.1966(1)	0.01579(8)	3.0
O16	0.0088(2)	0.1334(1)	0.40902(9)	3.8
O26	0.5315(1)	-0.1861(1)	-0.11407(9)	3.3
O31	0.2156(2)	0.6096(1)	-0.0274(1)	4.2
N1	0.1306(2)	0.2981(1)	0.18364(9)	2.3
N2	0.1013(2)	0.3134(1)	0.2651(1)	2.5
N7	0.1754(2)	0.0576(1)	0.0905(1)	2.4
N17	0.0573(2)	0.2910(1)	0.4359(1)	3.5
N24	0.3408(2)	-0.1573(1)	-0.1877(1)	2.5
C3	0.0885(2)	0.2251(2)	0.2983(1)	2.3
C4	0.1113(2)	0.1528(1)	0.2389(1)	2.2
C5	0.1112(2)	0.0450(2)	0.2398(1)	2.8
C6	0.2041(2)	0.0114(2)	0.1740(1)	3.1
C8	0.1520(2)	0.1551(1)	0.0835(1)	2.2
C9	0.1380(2)	0.2016(1)	0.1667(1)	2.1
C10	0.1564(2)	0.3793(1)	0.1307(1)	2.3
C11	0.2603(2)	0.3755(1)	0.0785(1)	2.5
C12	0.2840(2)	0.4519(2)	0.0251(1)	2.7
C13	0.2036(2)	0.5322(2)	0.0246(1)	3.0
C14	0.1018(2)	0.5367(2)	0.0799(2)	3.4
C15	0.0771(2)	0.4602(2)	0.1320(1)	3.0
C16	0.0487(2)	0.2119(2)	0.3863(1)	2.6
C18	0.2125(2)	0.0054(1)	0.0172(1)	2.3
C19	0.3135(2)	0.0384(2)	-0.0296(1)	3.3
C20	0.3538(2)	-0.0144(2)	-0.0974(1)	3.3
C21	0.2945(2)	-0.1014(2)	-0.1186(1)	2.4
C22	0.1918(2)	-0.1337(2)	-0.0730(1)	2.8
C23	0.1494(2)	-0.0796(2)	-0.0058(1)	2.7
C25	0.4613(2)	-0.1971(2)	-0.1791(1)	2.5
C27	0.5100(2)	-0.2545(2)	-0.2518(1)	4.0
C28	0.4054(3)	-0.2916(2)	-0.3143(2)	5.4
C29	0.3065(3)	-0.2153(3)	-0.3352(2)	5.6
C30	0.2458(3)	-0.1766(2)	-0.2592(1)	4.0
C32	0.3098(3)	0.6021(2)	-0.0898(2)	4.8
H171	0.094	0.358	0.411	4.5
H172	0.029	0.287	0.501	4.5

25 La ocupación es 1 a menos que se note de otra forma.

130 727

Tabla 4. Tabla de Parámetros Posicionales y sus Desviaciones
Estándares Estimadas para la Forma H2-2 a temperatura
ambiente

5

10

15

20

25

Nombre	x	y	z	Ocupación	B(iso)
O8	0.7032(6)	0.3398(10)	-0.1082(3)	1.00	5.0
O16	0.2493(8)	0.1447(13)	-0.1442(4)	1.00	7.6
O25	-0.0325(7)	0.4645(14)	0.2292(4)	1.00	7.1
O13	1.3402(7)	0.3278(18)	-0.4608(4)	1.00	8.4
O98	0.1958(10)	-0.0223(5)	0.0182(14)	0.50	14.3
O99	0.2663(10)	0.0560(2)	-0.0685(9)	0.65	15.7
N1	0.6878(7)	0.2560(16)	-0.2286(3)	1.00	3.8
N2	0.6472(7)	0.2136(16)	-0.2488(3)	1.00	4.4
N7	0.3698(7)	0.3213(13)	-0.0453(3)	1.00	3.4
N17	0.5102(8)	0.1300(15)	-0.2567(4)	1.00	7.2
N24	0.2839(7)	0.4834(13)	0.1581(3)	1.00	4.2
C3	0.4802(9)	0.2021(17)	-0.1907(4)	1.00	3.9
C4	0.4094(8)	0.2375(17)	-0.1318(4)	1.00	3.6
C5	0.2323(8)	0.2442(16)	-0.0581(4)	1.00	4.0
C6	0.1732(8)	0.2933(16)	-0.0546(4)	1.00	3.7
C8	0.5491(10)	0.3142(19)	-0.1031(4)	1.00	3.8
C10	0.8495(9)	0.2774(2)	-0.2855(4)	1.00	3.6
C9	0.5443(8)	0.2715(17)	-0.1570(4)	1.00	3.8
C15	1.0313(10)	0.2514(19)	-0.3108(5)	1.00	5.0
C14	1.1912(10)	0.2708(3)	-0.3707(5)	1.00	6.0
C13	1.1742(10)	0.3130(3)	-0.4000(5)	1.00	5.8
C12	0.9882(11)	0.3388(19)	-0.3792(5)	1.00	5.4
C11	0.8278(9)	0.3187(3)	-0.3204(4)	1.00	4.8
C16	0.4013(11)	0.1564(19)	-0.1941(4)	1.00	4.9
C18	0.3490(9)	0.3621(17)	0.0050(4)	1.00	3.9
C19	0.5074(8)	0.3764(18)	0.0768(4)	1.00	4.6
C20	0.4881(9)	0.4158(19)	0.1269(4)	1.00	4.4
C21	0.3016(9)	0.4418(17)	0.1067(4)	1.00	4.2
C22	0.1457(8)	0.4288(17)	0.0363(4)	1.00	4.3
C23	0.1698(9)	0.3883(18)	-0.0139(4)	1.00	3.8
C25	0.1187(10)	0.4913(19)	0.2178(5)	1.00	5.1
C26	0.1017(11)	0.5351(2)	0.2753(6)	1.00	7.7
C27	0.2873(14)	0.5621(3)	0.2723(8)	1.00	11.2
C28	0.4518(14)	0.5535(2)	0.2061(10)	1.00	13.1
C29	0.4672(10)	0.5134(2)	0.1515(5)	1.00	7.3
C30	1.3332(12)	0.3720(3)	-0.4906(6)	1.00	9.5
H171	0.6494	0.1414	-0.2982	1.00	8.2
H172	0.4571	0.0962	-0.2676	1.00	8.2

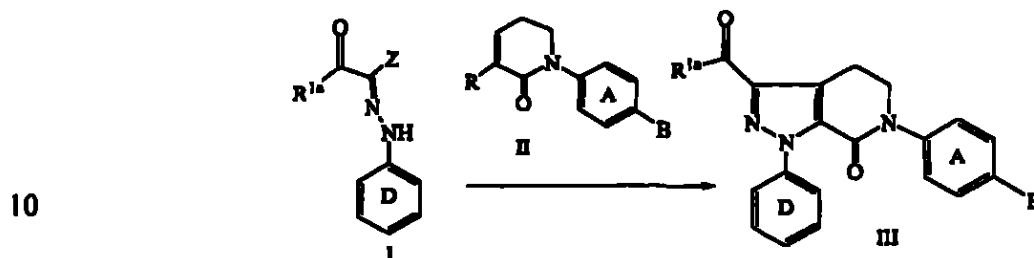
Son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención en vista de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto, se entiende que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede ser
5 practicada de otra forma que como específicamente se describe en este documento.

432 729

REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar un compuesto de la fórmula III, caracterizado porque comprende:

(a) poner en contacto un compuesto de la fórmula I con
5 un compuesto de la fórmula II en la presencia de una primera base;



en donde:

Z es seleccionado de Cl, Br, I, OSO₂Me, OSO₂Ph, y OSO₂Ph-p-Me;

15 el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-fenilo, OCH₂-fenilo, OCH₂CH₂-fenilo, y
20 OCH₂CH₂CH₂-fenilo;

R es seleccionado de Cl, Br, I, alcoxi de C₁₋₆, y NR¹R²;

R¹ y R² son seleccionados independientemente de alquilo de C₁₋₆, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, y bencilo;

25 alternativamente, NR¹R² es un anillo de 3-8 elementos que

137 730

consiste de: átomos de carbono, N y 0-1 átomos de O;

el anillo A está substituido con 0-1 R^4 ;

B es NO_2 ; y

R^4 es seleccionado de H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
5 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CN}$, y CF_3 .

2. Proceso de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado porque:

Z es seleccionado de Cl, Br, e I;

10 el anillo D es seleccionado de 3-clorofenilo, y 4-
metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, y $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$;

R es seleccionado de Cl, Br, I, y NR^1R^2 ;

15 NR^1R^2 es seleccionado de morfolino, pirrolidino, y
piperidino;

el anillo A está substituido con 0-1 R^4 ; y

R^4 es seleccionado de H y F.

3. Proceso de conformidad con la reivindicación 2,
20 caracterizado porque:

Z es Cl;

el anillo D es 4-metoxifenilo;

R^{1a} es OCH_2CH_3 ,

R es morfolino; y

25 el anillo A no está substituido.

136/ 137

4. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque: en la reacción (a), el compuesto de la fórmula I se pone en contacto con el compuesto de la fórmula II seguido por la adición de la primera base.

5 5. Proceso de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque: la primera base en la reacción (a) es una base de amina substituida.

10 6. Proceso de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque: la base de amina substituida es seleccionada de: trietilamina, diisopropiletilamina, dabco, DBN, DBU, y N-metilmorfolina.

7. Proceso de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque: la base de amina substituida es trietilamina.

15 8. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque: en la reacción (a), la puesta en contacto es efectuada en la presencia de un primer solvente aprótico.

20 9. Proceso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque: el primer solvente aprótico es tolueno.

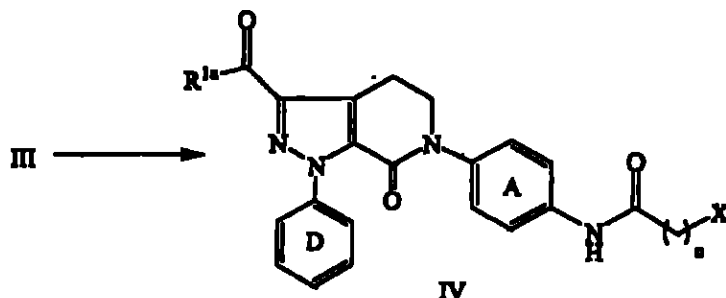
10. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque: la reacción (a) comprende además la puesta en contacto con un primer ácido fuerte.

25 11. Proceso de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque: el primer ácido es HCl.

157/ 732

12. Proceso para preparar un compuesto de la fórmula

IV:



caracterizado porque comprende:

(b) reducir el grupo B de la fórmula III a un grupo
10 amino; y

(c) poner en contacto el compuesto amino resultante con
un alquilo-haluro ácido para formar un compuesto de la
fórmula IV;

en donde:

15 el alquilo-haluro ácido es $X-C_{3-5}\text{-alquileneno-C(O)-X}_1$; X es
seleccionado del grupo de Cl, Br, e I;

X_1 es seleccionado del grupo de Cl, Br, $OS(O)_2CH_3$,
 $OS(O)_2CF_3$, $OS(O)_2$ -fenilo, y $OS(O)_2$ -toluilo;

n es seleccionado del grupo de 3, 4, y 5;

20 el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo,
3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3 ,
 OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$,
 $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-fenilo, OCH_2 -fenilo, OCH_2CH_2 -fenilo, y
25 $OCH_2CH_2CH_2$ -fenilo ;

13f 133

el anillo A está substituido con 0-1 R^4 ; B es NO_2 ; y

R^4 es seleccionado de H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN, y CF_3 .

5 13. Proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque:

el alquilo-haluro ácido es $X-(CH_2)_4-C(O)-X_1$;

X es seleccionado del grupo de Cl y Br;

X_1 es Cl;

10 n es 4;

el anillo D es seleccionado de 3-clorofenilo y 4-metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$ y $OC(CH_3)_3$;

15 el anillo A está substituido con 0-1 R^4 ; y

R^4 es seleccionado de H y F.

14. Proceso de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque:

X es Cl,

20 X_1 es Cl;

n es 4;

el anillo D es 4-metoxifenilo;

R^{1a} es OCH_2CH_3 ; y

el anillo A no está substituido.

25 15. Proceso de conformidad con la reivindicación 12,

15/ 734

caracterizado porque la reacción (b) es efectuada en la presencia de hidrógeno, un primer catalizador, y un segundo solvente aprótico.

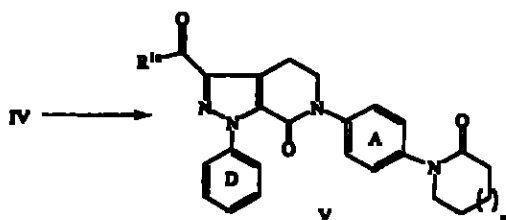
16. Proceso de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque en la reacción (b), el primer catalizador es seleccionado de Pd/C y Pd/Al₂O₃ y el segundo solvente aprótico es seleccionado de n-metilpirrolidinona, DMSO, DMF, DMAC, y THF.

17. Proceso de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque: en la reacción (b), el primer catalizador es Pd/Al₂O₃ y el segundo solvente aprótico es N-metilpirrolidinona.

18. Proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la solución de reducción resultante de la reacción (b) es filtrada previo a la puesta en contacto con el alquilo-haluro ácido en la reacción (c).

19. Proceso para preparar un compuesto de la fórmula V:

20



caracterizado porque comprende:

(d) ciclizar el compuesto de la fórmula IV para formar un compuesto de la fórmula V; en donde

130 735

p es seleccionado del grupo de 0, 1, y 2;

el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃,
5 OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂,
OC(CH₃)₃, O-fenilo, OCH₂-fenilo, OCH₂CH₂-fenilo, y OCH₂CH₂CH₂-
fenilo;

el anillo A está substituido con 0-1 R⁴; y

R⁴ es seleccionado de H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃,
10 OCH(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂,
CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, y CF₃.

20. Proceso de conformidad con la reivindicación 19,
caracterizado porque:

P es 1;

15 el anillo D es seleccionado de 3-clorofenilo y 4-
metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,
OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂ y OC(CH₃)₃,

el anillo A está substituido con 0-1 R⁴; y R⁴ es
20 seleccionado de H y F.

21. Proceso de conformidad con la reivindicación 20,
caracterizado porque

p es 1;

el anillo D es 4-metoxifenilo;

25 R^{1a} es OCH₂CH₃ ; y

el anillo A no está substituido.

22. Proceso de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque: la reacción (d) es efectuada en la presencia de primeros agentes de deshidratación química.

5 23. Proceso de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque: los primeros agentes deshidratantes son un segundo ácido fuerte y un primer ortoformiato.

24. Proceso de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque: el segundo ácido fuerte es TFA y el
10 primer ortoformiato es ortoformiato de trietilo.

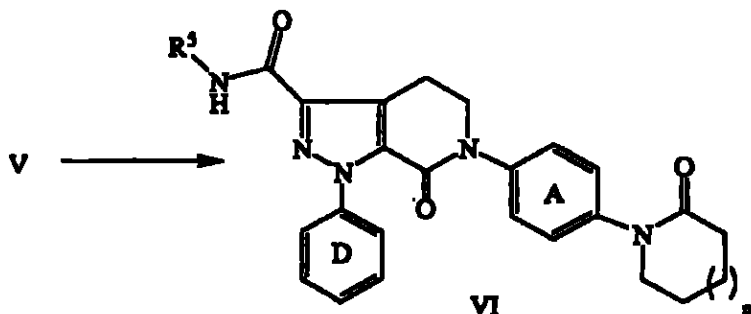
25. Proceso de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque: un alcóxido de sodio es agregado después que el compuesto IV ha sido puesto en contacto con los primeros agentes deshidratantes químicos.

15 26. Proceso de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque: el alcóxido de sodio es etóxido de sodio.

27. Proceso de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque: la reacción de ciclización (d) es
20 efectuada en la presencia de un tercer solvente aprótico.

28. Proceso de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque: el tercer solvente aprótico es N-metilpirrolidinona.

29. Proceso para preparar un compuesto de la fórmula
25 VI:



WPA 137

5

caracterizado porque comprende:

(e) amidar el éster ^{R^{1a}} del compuesto de la fórmula V para formar un compuesto de la fórmula VI: en donde:

p es seleccionado del grupo 0, 1, y 2;

10 el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

^{R^{1a}} es seleccionado de OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-fenilo, OCH₂-fenilo, OCH₂CH₂-fenilo, y OCH₂CH₂CH₂-fenilo; el anillo A
15 está substituido con 0-1 ^{R⁴};

^{R⁴} es seleccionado de H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, y CF₃, y

^{R⁵} es seleccionado de H, CH₃, y CH₂CH₃.

20 30. Proceso de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque:

p es 1;

el anillo D es seleccionado de 3-clorofenilo y 4-metoxifenilo;

25 ^{R^{1a}} es CO₂CH₂CH₃;

14 738

el anillo A está substituido con 0-1 R^4 ; R^4 es
seleccionado de H y F; y

R^5 es H.

31. Proceso de conformidad con la reivindicación 30,
5 caracterizado porque:

p es 1;

el anillo D es 4-metoxifenilo;

R^{1a} es $CO_2CH_2CH_3$; y

el anillo A no está substituido.

10 32. Proceso de conformidad con la reivindicación 30,
caracterizado porque: la reacción (e) es efectuada poniendo
el contacto el compuesto de la fórmula V con una formamida en
la presencia de una segunda base y un cuarto solvente
aprótico, en donde:

15 la formamida es $HC(O)NHR^5$;

la segunda base es un alcóxido; y

R^5 es seleccionado de H, CH_3 , y CH_2CH_3 .

33. Proceso de conformidad con la reivindicación 32,
caracterizado porque:

20 la formamida es $HC(O)NH_2$;

la segunda base es un alcóxido de C_{1-6} y el contraion es
seleccionado de Li, Na, K, Li, y Mg; y

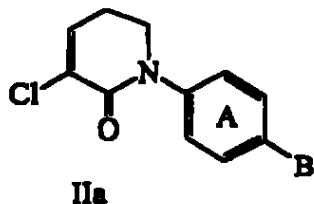
el cuarto solvente aprótico es DMF.

34. Proceso de conformidad con la reivindicación 30,
25 caracterizado porque: en la reacción (e) el compuesto de la

fórmula V y el cuarto solvente aprótico son puestos en contacto con los segundos agentes deshidratantes químicos previo al contacto con la segunda base.

35. Compuesto novedoso de la fórmula IIa:

5



10

caracterizado porque:

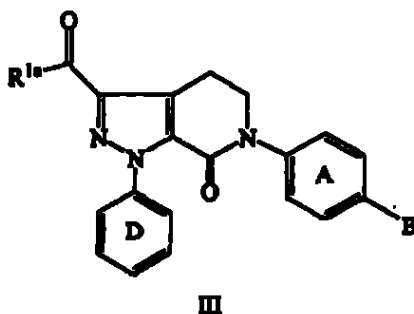
el anillo A está substituido con 0-1 R^4 ; B es NO_2 ; y

R^4 es seleccionado de H, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN, y $C F_3$.

15

36. Compuesto novedoso de la fórmula III:

20



caracterizado porque:

el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

25

R^{1a} es seleccionado de CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3 , OCH_2CH_3 ,

149 740

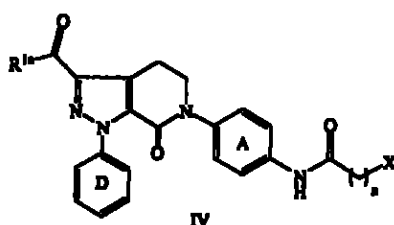
OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃,
OCH₂CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, O-fenilo, OCH₂-fenilo, OCH₂CH₂-fenilo, y
OCH₂CH₂CH₂-fenilo;

el anillo A está substituido con 0-1 R⁴; B es NO₂; y

5 R⁴ es seleccionado de H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃,
OCH(CH₃)₂, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂,
CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)₃, -CN, y CF₃.

37. Compuesto novedoso de la fórmula IV:

10



caracterizado porque:

15 X es seleccionado del grupo de Cl, Br, e I;

n es seleccionado del grupo de 3, 4, y 5;

el anillo D es seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo,
3-clorofenilo, y 4-metoxifenilo;

R^{1a} es seleccionado de CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃,
20 OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂,
OC(CH₃)₃, O-fenilo, OCH₂-fenilo, OCH₂CH₂-fenilo, y OCH₂CH₂CH₂-
fenilo;

el anillo A está substituido con 0-1 R⁴; B es NO₂; y

R⁴ es seleccionado de H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃,
25 OCH(CH₃)₂, F, Cl, Br, I , CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂,

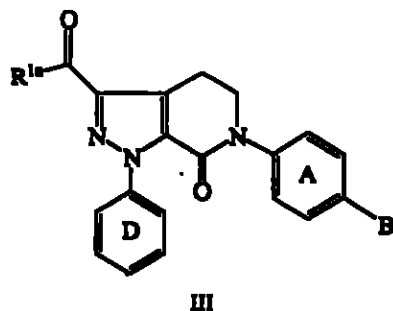
144 747

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CN}$, y CF_3 .

147 742

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe un proceso novedoso y compuestos intermediarios del mismo para fabricar 4,5-dihidropirazolo[3,4-c]pirid-2-onas del tipo mostrado posteriormente a partir de las fenil hidracinas apropiadas.



10

Estos compuestos pueden ser útiles como inhibidores del factor Xa.

PATENT COOPERATION TREATY

10214-WO-PCT

246

143

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Attn:

RECEIVED
EPAS PATENT LAW

Princeton, NJ 08543-1000

ETATS-UNIS D'AMERIQUE

FEB 05 2007

Pocketed item claims amended 4/5/07

Date

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference

10214 PCT

International application No.

PCT/US2005/034548

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Date of mailing
(day/month/year)

05/02/2007

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International filing date
(day/month/year)

27/09/2005

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Dominique Hundt

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume IA, paragraph 286).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREAT
PCT

145

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 10214 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/034548	International filing date (day/month/year) 27/09/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/09/2004
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the International search was carried out on the basis of:

- ☒ the International application in the language in which it was filed
☐ a translation of the International application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of International search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this International search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No. **146**
PCT/US2003/034548

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/048158 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA; QIAO, JENNIFER) 12 June 2003 (2003-06-12) page 261; example 63(A) pages 262-263	1-11, 36
X		12-18, 37
A	WO 03/049681 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 19 June 2003 (2003-06-19) pages 56-57; example 56	1-11
Y	examples 52, 55	19-28
X	example 56	29-34
Y	WO 03/026652 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 3 April 2003 (2003-04-03) example 18	19-28
X	example 18F	29-31
	-/-	

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

22 January 2007

Date of mailing of the international search report

05/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zellner, Armin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/034548

742

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2006/078331 A2 (USA) 27 July 2006 (2006-07-27) the whole document	29-34
E	WO 2006/045756 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, GERMANY; BOEHRINGER INGELHEIM) 4 May 2006 (2006-05-04) page 12; compound 10A	29-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

National application No

PCT/US2005/034548

148

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03048158	A1	12-06-2003	AU 2002350217 A1	17-06-2003
			AU 2002351179 A1	17-06-2003
			EP 1465892 A1	13-10-2004
			WO 03048081 A2	12-06-2003
WO 03049681	A2	19-06-2003	AU 2002346624 A1	23-06-2003
			BR 0214845 A	07-12-2004
			CN 1639147 A	13-07-2005
			EP 1467984 A2	20-10-2004
			HU 0500109 A2	30-05-2005
			JP 2005511712 T	28-04-2005
			MX PA04005508 A	06-12-2004
WO 03026652	A1	03-04-2003	BR 0212726 A	03-08-2004
			CA 2461202 A1	03-04-2003
			CN 1578660 A	09-02-2005
			EP 1427415 A1	16-06-2004
			HU 0402463 A2	28-04-2005
			JP 2005507889 T	24-03-2005
			MX PA04002526 A	31-05-2004
			NO 20041163 A	03-05-2004
			YU 22704 A	15-12-2006
			ZA 200402184 A	03-05-2005
WO 2006078331	A2	27-07-2006	US 2006160841 A1	20-07-2006
WO 2006045756	A1	04-05-2006	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/034548

149

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 12-18,37

A process for preparing a compound of formula IV (claim 12) and compounds of formula IV (claim 37)

2. claims: 19-28

A process for preparing a compound of formula V (claim 19)

3. claims: 1-11,35,36

A process for preparing a compound of formula III (claim 1), compounds of formula IIa (claim 35) and formula III (claim 36)

4. claims: 29-34

A process for preparing a compound of formula VI (claim 29)

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/034548

International filing date (day/month/year)
27.09.2005

Priority date (day/month/year)
28.09.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for International preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA210

Authorized Officer

Zellner, Armin

Telephone No. +49 89 2399-8078



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/034548

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

177 753
International application No.
PCT/US2005/034548

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☒ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	11-28,35,
	No: Claims	1-10,29-34,36
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-36
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-36
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/034548

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

The following documents (D) are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1: WO 03/048158 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA; QIAO, JENNIFER) 12 June 2003
- D2: WO 03/049681 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 19 June 2003
- D3: WO 03/026652 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 3 April 2003 (2003-04-03)
- D4: WO 2006/078331 A2 (USA) 27 July 2006 (2006-07-27)
- D5: WO 2006/045756 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, GERMANY; BOEHRINGER INGELHEIM) 4 May 2006 (2006-05-04)

item IV

The application relates to processes for the preparation of different classes of chemical compounds, i.e. compounds of formulae III, IV, V and VI, respectively as well as to intermediates or compounds used as starting material for some of these reactions (compounds II, IIa, III and IV). The technical problems to be solved by the subject-matter of independent claims 1, 12, 19 and 29 can be seen in the provision of (alternative) processes for the preparation of the said compounds. The application thus claims a plurality of alleged inventions (processes for the preparation of different chemical compounds). The requirement of unity of invention in case of a group of invention is met if the group of inventions is so linked as to form a single general inventive concept, when there is a technical relationship among these inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. The features linking the subject-matter of independent claims 1, 12, 19 and 29 are either starting compound or final compound of the respective reactions. Compounds of general formula III are known (see WO03/048158, example 63, part A). The feature combining the subject-matter of claims 1 and 12 can thus not be considered a special technical feature within the meaning of Rule 13.2 PCT, the requirement of unity is not met. The same reasoning applies for the subject-matter of groups 3 and 4 (for known compounds linking the processes see WO03/048158, example 63 and WO03/048681, p. 56, last paragraph). The application is thus to be divided in the following way:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

134 156
International application No.

PCT/US2005/034548

Group A (claims 1-11, 35, 36):

A process for preparing a compound of formula III (claim 1), compounds of formula IIa (claim 35) and formula III (claim 36).

Group B (claims 12-18, 37):

A process for preparing a compound of formula IV (claim 12) and compounds of formula IV (claim 37).

Group C (claims 19-28):

A process for preparing a compound of formula V (claim 19).

Group D (claims 29-34):

A process for preparing a compound of formula VI (claim 29).

Group A (claims 1-11, 35, 36):

item V

A.1. Novelty (Art. 33(2) PCT)

A process according to present claims 1-10 as well as a compound according to claim 36 are disclosed in D1 (see citation in the international search report). The requirements of Art. 33(2) PCT are thus not met. The process according to D1 does not disclose the use of HCl, claim 11 is thus considered as to relate to new subject-matter.

A.2. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

It is not apparent at the present stage which specific technical problem was solved by

the subject-matter of dependent claim 11 with respect to the disclosure of D1. It would merely appear that the choice of an alternative acid is to be considered obvious in solving the technical problem of providing an alternative process for the preparation of compounds of formula III. The requirements of Art. 33(3) PCT are thus not met.

Although compounds of claim 35 would not appear to be disclosed in the cited documents, presence of an inventive step cannot be acknowledged, since the process involving the such a compound is not considered inventive (D1).

A.3. Industrial applicability (Art. 33(4) PCT)

Can be acknowledged for claims 1-11, 35 and 36.

Group B (claims 12-18, 37):

B.1. Novelty (Art. 33(2) PCT)

Claim 12 claims for a process for the preparation of a compound of formula IV by reacting a compound of formula III via reduction of the nitro group and addition of an alkyl-acid halide to the resulting amino group. Document D1 discloses the preparation of a similar compound, i.e. the compound obtained in Part F, 1st paragraph of example 63 (see p. 263). The difference of the present compound is the amino group instead of the methylamino group in D1. Novelty can thus be acknowledged.

B.2. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

Since the basic transformation according to present claim 12 is known from e.g. D1 for a structurally closely related compound, it would appear to be obvious for the skilled person to apply the same procedure as disclosed in D1 in order to obtain a compound of structure IV according to present claim 12. The process according to present claim 12 is thus at present not considered based on an inventive step, the requirements of Art. 33(3) PCT are not met.

Dependent claims 13-18 would at present not appear to contain additional subject matter which could be taken as a basis in order to acknowledge presence of an inventive step either.

B.3. Industrial applicability (Art. 33(4) PCT)

Can be acknowledged for claims 12-18 and 37.

Group C (claims 19-28):

C.1. Novelty (Art. 33(2) PCT)

Present claim 19 claims for a process for the preparation of a compound V by cyclisation of a compound IV. Documents D2 and D3 disclose the preparation of a compound of formula I (D2: examples 52, 55; D3: example 18). The difference of the process according to present application and D2/D3 is that the oxopiperidin moiety is formed before coupling to the remaining part of the molecule (D2: preparation of compound 60, see D3, example 18, part A). Novelty is thus acknowledged.

C.2. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

It is not apparent at the present stage which problem is solved by this route other than providing an alternative route for the preparation of the said compound V. Since the sequence of the coupling step and the ring closure would appear to be equivalent without provision of data showing that there is an unexpected effect when changing that sequence, the process according to present claim 19 is considered obvious having regard the teaching of D2 and D3. The claimed subject matter is thus not considered based on an inventive step, the requirements of Art. 33(3) PCT are not met.

Dependent claims 20-28 would at present not appear to contain additional subject matter which could be taken as a basis in order to acknowledge presence of an inventive step either.

C.3. Industrial applicability (Art. 33(4) PCT)

Can be acknowledged for claims 19-28.

Group D (claims 29-34):

D.1. Novelty (Art. 33(2) PCT)

Present claim 29 claims for a process for preparing a compound of formula VI. Documents D2 (example 56) and D3 (example 18F) would appear to disclose the preparation of a compound falling within the scope of general formula VI. The methods comprise amidation of the corresponding ester, the subject matter of present claim 29 can thus not be considered novel, the same applies to claims 30-34 (D2, example 56). The requirements of Art. 33(3) are thus not met.

D.2. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

It is not apparent at the present stage which features could be incorporated into independent claim 29 in order to establish novelty and presence of an inventive step.

D.3. Industrial applicability (Art. 33(4) PCT)

Can be acknowledged for claims 29-34.

all groups:

item VI

Documents D4 and D5, were published after the filing date of the present application, they are not considered in the international phase. However, their content will be considered for the question of novelty in the regional european phase in case the

presently claimed priority was found not to be valid.

item VII

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1 and D2 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

item VIII

1. The dependency of claim 30 appears to be incorrect (Art. 6 PCT).
2. Compound III in claim 12 and compound IV in claim 19 are not defined in the respective claims (Art. 6 PCT).

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US 2005/034548

A. CLASIFICACION DEL TEMA

INV. C07D471/04

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación):
C07D

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados:

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados):
EPO-Internal, CHEMS ABS Data, WPI data

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
X	W0 03/048158 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA; QIAO, JENNIFER) 12 Junio 2003 (2003-06-12) página 261; ejemplo 63(A)	1-11, 36
X	páginas 262-263	1-18, 37
A	W0 03/049681 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 19 Junio 2003 (2003-06-19) páginas 56-57; ejemplo 56	1-11
Y	ejemplos 52, 55	19-28
X	ejemplo 56	29-34
Y	W0 03/026652 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 3 Abril 2003 (2003-04-03) ejemplo 18	19-28
X	ejemplo 18F	29-31

☒ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C ☒ Véase familia de patentes anexa.

* Categorías especiales de los documentos citados

"A" documento que define el estado general de la técnica al cual no se considera ser de particular relevancia.

"E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.

"I" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.

"I" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.

"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada.

"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.

"&" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional
22 Enero 2007

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
05/02/2007

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA
European Patent Office, PB. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70)340-2040, Tx. 31 551 epo nl
Fax: (+31-70)340-3016

Funcionario Autorizado

Zellner, Armin

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

167 762

No. de solicitud internacional
PCT/US 2005/034548

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES (Continuación)		
Categoría	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
E	W0 2006/078331 A2 (USA) 27 Julio 2006 (2006-07-27) en todo el documento -----	29-34
E	W0 2006/045756 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, GERMANY; BOEHRINGER INGELHEIM) 4 Mayo 2006 (2006-05-04) página 12; compuesto 10A ----- -/--	29-34

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US 2005/034548

Bloque I Observaciones en donde ciertas reivindicaciones se encontraron inescrutables (Continuación del ítem 1 de la primera hoja)

Este reporte internacional no ha sido establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2) del PCT por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
debido a que se relacionan con temas que no requieren ser buscados por esta Autoridad, a saber:
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
debido a que se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos a tal extensión que ninguna búsqueda internacional significativa se puede llevar a cabo, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
debido a que son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con las segundas y terceras oraciones de la Regla 6.4(a).

Bloque II Observaciones en donde se carece de unidad de la invención (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

La Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

Ver hoja adicional

1. ☒ Ya que todas las cuotas de búsqueda adicionales fueron pagadas a tiempo por la solicitante, este reporte de búsqueda cubre todas las reivindicaciones escrutables.
2. ☐ Ya que todas las reivindicaciones escrutables pudieron ser buscadas sin esfuerzo que justifique una cuota adicional, esta Autoridad no invita al pago de ninguna cuota adicional.
3. ☐ Ya que solamente algunas de las cuotas de búsqueda adicionales requeridas fueron pagadas oportunamente por la Solicitante, este reporte de búsqueda internacional cubre solamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron Cuotas, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ Ninguna cuota de búsqueda adicional requerida fue pagada oportunamente por la solicitante. Consecuentemente, este Reporte de búsqueda internacional está restringido a la invención primero mencionada en las reivindicaciones; está Cubierta por las reivindicaciones Nos.:

Observación en protesta ☐ Las cuotas de búsqueda adicionales estuvieron acompañadas por la protesta de la solicitante.

☒ Ninguna protesta acompañó el pago de las cuotas de búsqueda adicional.

167 764

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. De solicitud internacional
PCT/US 2005/034548

Documento de patente citado en el Reporte de Búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)	Fecha de publicación
WO 03048158	A1 12-06-2003	AU 2002350217 A1 AU 2002351179 A1 EP 1465892 A1 WO 03048081 A2	17-06-2003 17-06-2003 13-10-2004 12-06-2003
WO 03049681	A2 19-06-2003	AU 2002346624 A1 BR 0214845 A CN 1639147 A EP 1467984 A2 HU 0500109 A2 JP 2005511712 T MX PA04005508 A	23-06-2003 07-12-2004 13-07-2005 20-10-2004 30-05-2005 28-04-2005 06-12-2004
WO 03026652	A1 03-04-2003	BR 0212726 A CA 2461202 A1 CN 1578660 A EP 1427415 A1 HU 0402463 A2 JP 2005507889 T MX PA04002526 A NO 20041163 A YU 22704 A ZA 200402184 A	03-08-2004 03-04-2003 09-02-2005 16-06-2004 28-04-2005 24-03-2005 31-05-2004 03-05-2004 15-12-2006 03-05-2005
WO 2006078331	A2 27-07-2006	US 2006160841 A1	20-07-2006
WO 2006045756	A1 04-05-2006	NINGUNO	

CONTINUACIÓN DE INFORMACIÓN ADICIONAL DE PCT/ISA/210

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, como siguen:

1. reivindicaciones: 12-18, 37

Un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV (reivindicación 12) y compuestos de fórmula IV (reivindicación 37)

2. reivindicaciones: 19-28

Un proceso para preparar un compuesto de fórmula V (reivindicación 19)

3. reivindicaciones: 1-11, 35, 36

Un proceso para preparar un compuesto de fórmula III (reivindicación 1), compuestos de fórmula IIa (reivindicación 35) y fórmula III (reivindicación 36)

4. reivindicaciones: 29-34

Un proceso para preparar un compuesto de fórmula VI (reivindicación 29)

169 766

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

ver forma PCT/ISA/220

PCT
OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL

(Regla 43bis.1 PCT)

Fecha de envío
(día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)

Referencia de archivo del solicitante o agente
ver forma PCT/ISA/220

PARA ACCIÓN ADICIONAL
Ver párrafo 2 siguiente

No. de solicitud internacional
PCT/US2005/034548

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)
27.09.2005

Fecha de prioridad (día/mes/año)
28.09.2004

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o ambas clasificación nacional e IPC
INV. C07D471/04

Solicitante

BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

1. Esta opinión contiene las indicaciones relacionadas a los siguientes incisos:

- ☒ Cuadro No. I Bases de la Opinión
- ☐ Cuadro No. II Prioridad
- ☐ Cuadro No. III Sin establecimiento de la opinión con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial
- ☒ Cuadro No. IV Carente de unidad de la invención
- ☒ Cuadro No. V Declaración razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan esta declaración.
- ☒ Cuadro No. VI Ciertos documentos citados
- ☒ Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☒ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2. ACCIÓN ADICIONAL

Si se hace una demanda para el examen preliminar internacional, esta opinión será considerada ser una opinión escrita de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ("IPEA") a menos que ese esto no aplique donde el aspirante elige una Autoridad de otra manera que uno sea la IPEA y la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional bajo la Regla 66.1bis(b) donde las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no serán así consideradas.

Si esta opinión es, como la provista anteriormente, considerada para ser una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a someter a la IPEA una respuesta escrita a la vez, cuando sea apropiado, con enmiendas, antes de la expiración de 3 meses a partir de la fecha del correo de la forma PCT/ISA/220 o antes de la expiración de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, cualquiera expira más adelante.

Para otras opciones, ver Forma PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, ver notas para la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA
Oficina de Patentes Europea
D-80299 Munich
Tel: +49 89 2399 - O Tx 253856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fecha de complementación
de esta opinión:

ver forma PCT/ISA/220

Oficial autorizado

Zellher, Armin
Teléfono No. +49 89 2399 8078

Forma PCT/ISA/237 (carátula) (abril de 2005)

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

**No. de Solicitud Internacional
PCT/US2005/034548**

Cuadro No. I Bases de la opinión

1. Con respecto al idioma, esta opinión se estableció basada sobre las bases de:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual ha sido llenado
- ☐ Esta opinión se estableció basado en la traducción del idioma original en el siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1 (b)).

2. Con respecto a cualquier secuencia nucleótido y amino ácido publicada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada esta opinión se estableció basada en:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
- ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
- ☐ en forma legible en computadora

c. tiempo de límite/proporcionar:

- ☐ contenido en la solicitud internacional como se archivo.
- ☐ archivado junto con la solicitud internacional en forma legible en computadora.
- ☐ proporcionado subsecuencialmente para esta autoridad para el propósito de búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso que más de una versión o copia del listado de secuencia y/o en relación a la misma tabla se archivo o proporciono, las declaraciones requeridas de la información en las copias subsecuentes o adicionales son idénticas a esa solicitud archivada o no va más allá de la solicitud archivada, como apropiadamente, fue proporcionada.

4. Comentarios adicionales:

12/ 768

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

No. de Solicitud Internacional
PCT/US2005/034548

Cuadro No. V Declaración razonada bajo el Artículo 43bis.1(a)(I) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan esta declaración.

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	11-28,35
	No: Reivindicaciones	1-10,29-34,36
Etapa Inventiva (EI)	Si: Reivindicaciones	1-36
	No: Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones	1-36
	No: Reivindicaciones	

2. Citas y Explicaciones (Regla 70.7):
ver hoja separada

172 769

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

No. de Solicitud Internacional
PCT/US2005/034548

Cuadro No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados: (Reglas 43bis.1 70.10)
y/o
2. Ninguna declaración escrita (Reglas 43bis. 70.9)
ver forma 210

Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud Internacional

Los siguientes defectos en la forma o contenido de la solicitud internacional han sido notados:
ver hoja separada

Cuadro No. VIII. Ciertas observaciones en la solicitud Internacional.

Se hacen las siguientes observaciones en la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o en la cuestión si las reivindicaciones se soportan completamente por la descripción, son hechos:
ver hoja separada

Son referidos los siguientes documentos (D) en esta comunicación; la numeración se debe agregar en el resto del procedimiento:

D1: WO 03/048158 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA; QIAO, JENNIFER) 12 Junio 2003

D2: WO 03/049681 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 19 Junio 2003

D3: WO 03/026652 a1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, USA) 3 Abril 2003
(2003-04-03)

D4: WO 2006/078331 A2 (USA) 27 Julio 2006 (2006-07-27)

D5: WO 2006/045756 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, ALEMANIA; BOEHRINGER INGELHEIM) 4 Mayo 2006 (2006-05-04)

Punto IV

La solicitud se refiere a procesos para la preparación de diferentes clases de compuestos químicos, es decir, compuestos de fórmulas III, IV, V y VI, respectivamente, así como a intermediarios o compuestos usados como material de partida para algunas de estas tres reacciones (compuestos II, IIa, III y IV). Los problemas técnicos a ser resueltos por la materia objeto de las reivindicaciones independientes 1, 12, 19 y 29, pueden observarse en la provisión de (alternativo) procesos para la preparación de los compuestos. La solicitud así reivindica una pluralidad de presuntas invenciones (procesos para la preparación de diferentes compuestos químicos). El requerimiento de unidad de invención en el caso de un grupo de invención es cubierto si el grupo de invenciones está así ligada para formar un concepto inventivo general único, cuando existe una relación técnica entre estas invenciones que involucren una o más de las mismas o correspondientes características técnicas especiales. Las características que ligan la materia objeto de las reivindicaciones independientes 1, 12, 19 y 29 son ya sea, compuesto de partida o compuesto final de las reacciones respectivas. Se conocen compuestos de fórmula general III (véase documento

171 171

WO03/048158, ejemplo 63, parte A). La combinación característica de la materia objeto de las reivindicaciones 1 y 12, puede así no ser considerada una característica técnica especial dentro del significado de la Regla 13.2 del PCT, no se cubre el requerimiento de unidad. El mismo razonamiento aplica para la materia objeto de los grupos 3 y 4 (para compuestos conocidos ligados a los procesos, véase documento WO03/048158, ejemplo 63 y documento WO03/048681, p. 56, último párrafo). La solicitud así se divide en la siguiente forma:

Grupo A (reivindicaciones 1-11, 35, 36):

Un proceso para preparar un compuesto de fórmula III (reivindicación 1), compuestos de fórmula IIa (reivindicación 35) y fórmula III (reivindicación 36).

Grupo B (reivindicaciones 12-18, 37):

Un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV (reivindicación 12) y compuestos de fórmula IV (reivindicación 37).

Grupo C (reivindicaciones 19-28):

Un proceso para preparar un compuesto de fórmula V (reivindicación 19).

Grupo D (reivindicaciones 29-34):

Un proceso para preparar un compuesto de fórmula VI (reivindicación 29).

Grupo A (reivindicaciones 1-11, 35,36):

Punto V

A.1. Novedad (Art. 33(2) del PCT)

Un proceso de conformidad con las presentes reivindicaciones 1-10, así como también

un compuesto de conformidad con la reivindicación 36, son descritos en el documento D1 (véase citación en el reporte de búsqueda internacional). Los requerimientos del Art. 33(2) del PCT no son de este modo cubiertos. El proceso de conformidad con el documento D1, no describe el uso de HCl, la reivindicación 11 es así considerada por relacionarse a la nueva materia objeto.

A.2. Etapas inventiva (Art. 33(3) del PCT)

No es aparente en la presente etapa, cual problema técnico específico es resuelto por la materia objeto de la reivindicación dependiente 11 con respecto a la descripción del Documento D1. Podría parecer meramente, que la elección de un ácido alternativo es considerada obvia en la resolución del problema técnico para proporcionar un proceso alternativo para la preparación de compuestos de fórmula III. Los requerimientos del Art. 33(3) del PCT, no son de este modo cubiertos.

Aunque los compuestos de la reivindicación 35 podrían no parecer ser descritos en los documentos citados, la presencia de una etapa inventiva no se podría reconocer, puesto que el proceso que involucra tal compuesto no es considerado inventivo (D1).

A.3 Aplicabilidad industrial (Art. 33(4) del PCT)

Se puede reconocer para las reivindicaciones 1-11, 35 y 36.

Grupo B (reivindicaciones 12-18, 37):

B.1 Novedad (Art. 33(2) del PCT)

La reivindicación 12, reivindica un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula IV, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III vía reducción del grupo nitro y

adición de un haluro de alquilo-ácido al grupo amino resultante. El documento D1, describe la preparación de un compuesto similar, es decir, el compuesto obtenido en la Parte F, 1er. párrafo del ejemplo 63 (véase página 263). La diferencia del presente compuesto es el grupo amino en lugar del grupo metilamino en el documento D1. La novedad puede así ser reconocida.

B.2. Etapas inventiva (Art. 33(3) del PCT)

Puesto que la transformación básica de conformidad con la presente reivindicación 12 se conoce de por ejemplo, el documento D1 para un compuesto estructuralmente estrechamente relacionado, podría parecer obvio para la persona experta, aplicar el mismo procedimiento como se describe en el documento D1, para obtener un compuesto de estructura IV, de conformidad con la presente reivindicación 12. El proceso de conformidad con la presente reivindicación 12 es de este modo en la actualidad, no considerado basado en una etapa inventiva, no se cubren los requerimientos del Art. 33(3) del PCT.

Las reivindicaciones dependientes 13-18, podrían en la actualidad, no parecer que contengan tema objeto adicional el cual podría ser tomado como una base para reconocer la presencia de una etapa inventiva cualquiera.

B.3. Aplicabilidad industrial (Art. 33(4) del PCT)

Se puede reconocer para las reivindicaciones 12-18 y 37.

Grupo C (reivindicaciones 19-28):

C.1. Novedad (Art. 33(2) del PCT)

La presente reivindicación 19, reivindica un proceso para la preparación de un

compuesto V por ciclización de un compuesto IV. Los documentos D2 y D3, describen la preparación de un compuesto de fórmula I (documento D2: ejemplos 52, 55; D3: ejemplo 18). La diferencia del proceso de conformidad con la presente solicitud y el documento D2/D3, es que la porción de oxopiperidina se forma antes del acoplamiento de la parte restante de la molécula (documento D2: preparación de compuesto 60, véase documento D3, ejemplo 18, parte A). La novedad es así reconocida.

C.2. Etapas inventiva (Art. 33(3) del PCT)

No es aparente en la presente etapa, cual problema es resuelto por esta ruta distinta proporcionando una ruta alternativa para la preparación de dicho compuesto V. Puesto que la secuencia de la etapa de acoplamiento y el cierre de anillo podría parecer ser equivalente sin la provisión de datos que muestran que existe un efecto inesperado cuando se cambia tal secuencia, el proceso de conformidad con la reivindicación 19, es considerado obvio habiendo considerado las enseñanzas del documento D2 y D3. La materia objeto reivindicada es así, no considerada basada en una etapa alternativa, los requerimientos del Art. 33(3) del PCT no son cubiertos.

Las reivindicaciones dependientes 20-28, podrían en la actualidad, no parecer que contengan materia objeto adicional la cual podría ser tomada como una base para reconocer la presencia de una etapa inventiva cualquiera.

C.3. Aplicabilidad industrial (Art. 33(4) del PCT)

Se puede reconocer para las reivindicaciones 19-28

175

Grupo D (reivindicaciones 29-34):

D.1. Novedad (Art. 33(2) del PCT)

La presente reivindicación 29, reivindica un proceso para preparar un compuesto de fórmula VI. Los documentos D2 (ejemplo 56) y D3 (ejemplo 18F), podrían parecer que describen la preparación de un compuesto que cae dentro del alcance de la fórmula general VI. Los métodos comprenden amidación del éster correspondiente, la materia objeto de la presente reivindicación 29 puede así, no ser considerada nueva, lo mismo aplica a las reivindicaciones 30-34 (documentos D2, ejemplo 56). Los requerimientos del Art. 33(3) de este modo no son cubiertos.

D.2. Etapas inventiva (Art. 33(3) del PCT)

No es aparente en la presente etapa, cual característica podría ser incorporada en la reivindicación independiente 29, para establecer la novedad y presencia de una etapa inventiva.

D.3. Aplicabilidad industrial (Art. 33(4) del PCT)

Se puede reconocer para las reivindicaciones 29-34.

Todos los grupos:

Punto VI

Los documentos D4 y D4 se publicaron después de la fecha de presentación de la presente solicitud, no son considerados en la fase nacional. Sin embargo, su contenido será considerado por cuestión de novedad en la fase regional europea en el caso de que la prioridad actualmente reivindicada no se encuentre válida.

**OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

No. de Solicitud Internacional
PCT/US2005/034548

Punto VII

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) del PCT, la técnica antecedente relevante, descrita en los documentos D1 y D2, no es mencionada en la descripción, ni están estos documentos identificados aquí.

Punto VIII

1. La dependencia de la reivindicación 30 parece ser incorrecta (Art. 6 del PCT).
2. El compuesto III en la reivindicación 12 y el compuesto IV en la reivindicación 19, no están definidos en las reivindicaciones respectivas (Art. 6 del PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2007/001385
PCT/US2005/034548

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 12 February 2007 (12.02.2007)	To: SUN, Jing BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY P.O. Box 4000 Princeton, NJ 08543-4000 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
Applicant's or agent's file reference 10214 PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/034548	International filing date (day/month/year) 27 September 2005 (27.09.2005)
International publication date (day/month/year) 04 January 2007 (04.01.2007)	Priority date (day/month/year) 28 September 2004 (28.09.2004)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al	

1. 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).
2. (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.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
28 September 2004 (28.09.2004)	60/613,936	US	03 October 2006 (03.10.2006)
09 June 2005 (09.06.2005)	60/668,889	US	10 October 2006 (10.10.2006)
28 September 2005 (28.09.2005)	11/235,510	US	05 December 2006 (05.12.2006)

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

Authorized officer

Yoshiko Kuwahara

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Telephone No. +41 22 338 91 76

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/C5DKQ2AJ0

178/ 778

Docket No. 10214 PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

International Application No.: PCT/US2005/034548
International Filing Date: 27 September 2005
Applicant: Bristol-Myers Squibb Company, Shapiro, et al.

For: PROCESS FOR PREPARING 4,5-DIHYDRO-PYRAZOLO [3,4-C] PYRID-2-ONES

Attention: Hitomi Odaka
WIPO
Via Facsimile No.: 41 22 338 9090

RESPONSE TO INVITATION TO CORRECT PRIORITY CLAIM

Dear Sir:

Enclosed is our response to the Invitation to Correct Priority Claim mailed 27 September 2006; originally sent to and received by the USPTO on 9 October 2006. The serial number for the priority claimed 26 September 2005 is 11/235,510.

Respectfully submitted,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

By: 
Jing G. Sun, Agent for Applicants
Reg. No. 45,914
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000
Telephone: (609) 252-3791

Dated: 13 November 2006

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.173)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	10214 PCT
I	Title of invention	PROCESS FOR PREPARING 4,5-DIHYDRO-PYRAZOLO [3,4-C] PYRID-2-ONES
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Address	Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	609-252-4000
II-9	Facsimile No.	609-252-4526
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	SHAPIRO, Rafael
III-1-5	Address	1415 Fresno Road Wilmington, Delaware 19803 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	ROSSANO, Lucius T.
III-2-5	Address	9 Glengarry Way West Windsor, New Jersey 08850 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	MUDRYK, Boguslaw M.
III-3-5	Address	25 Pemberton Lane East Windsor, New Jersey 08520 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	CUNIERE, Nicolas
III-4-5	Address	911 Primrose Court Belle Mead, New Jersey 08502 United States of America
III-4-6	State of nationality	FR
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	OBERHOLZER, Matthew
III-5-5	Address	101 Stone Crop Road Wilmington, Delaware 19810 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

124 787

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	ZHANG, Huiping
III-6-5	Address	9 Hudnut Lane Belle Mead, New Jersey 08502 United States of America
III-6-6	State of nationality	CN
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	CHEN, Bang-Chi
III-7-5	Address	28 Marion Drive Plainsboro, NJ 08536 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	SUN, Jing
IV-1-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	609-252-4091
IV-1-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-1-6	Agent's registration No.	45,914
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	BABAJKO, Suzanne; GOLIAN, Paul, D. (42,591); BAXAM, Deanna (45,266); BOGIE, Terence (44,544); BERGEN, Briana (39,123); D'AMICO, Stephen (46,652); DAVIS, Stephen (26,693); DUNCAN, Laurelee (44,096); DUNCAN, Sammy (46,675); GIBBONS, Maureen, S. (44,121); KILCOYNE, John (33,100);

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

98/1782

		KORSER, Elliott (32,705); LAMERDIN, John (44,858); O'BRIEN, Maureen, P., Ph.D (42,043); PROVOOST, Jonathan (44,292); RODNEY, Burton (22,076); SHER, Audrey (39,024); VANATTEN, Mary, K. (39,408); WINSLOW, Anastasia (40,875); ALGIERI, Aldo (31,697); EPPERSON, James (52,867); MAKUJINA, Shah (41,174); RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren, K. (33,810); MINGO, Pamela, A. (48,256); GREENBLATT, Gary, D. (47,609); PARLETT, Nickki, L. (44,996); WANG, Joseph, C. (44,391); WILLE, Louis, J. (32,954); CHIN, Jennifer, T. PH.D., J.D. (47,487); KRIEGER, Stuart, E. (28,731); COHEN, Jacqueline (51,574)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	28 September 2004 (28.09.2004)
VI-1-2	Number	60/613,938
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	09 June 2005 (09.06.2005)
VI-2-2	Number	60/688,999
VI-2-3	Country	US
VI-3	Priority claim of earlier national application	
VI-3-1	Filing date	26 September 2005 (26.09.2005)
VI-3-2	Number	
VI-3-3	Country	US
VI-4	Priority document request	
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2, VI-3

783

VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	2	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

127 784

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from SHAPIRO, Rafael to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 July 2005 (20.07.2005)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from ROSSANO, Lucius T. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 27 June 2005 (27.06.2005)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from MUDRYK, Boguslaw M. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 12 July 2005 (12.07.2005)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from CUNIERE, Nicolas to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 27 June 2005 (27.06.2005)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from OBERHOLZER, Matthew to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 June 2005 (20.06.2005)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from ZHANG, Huiping to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 22 June 2005 (22.06.2005)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from CHEN, Bang-Chi to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 22 June 2005 (22.06.2005)
VIII-2-1(i) x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

127 185

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(II) and 51bis.1(a)(II)) Name	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 60/613,939 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) v)		an assignment from SHAPIRO, Rafael to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 July 2005 (20.07.2005)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from ROSSANO, Lucius T. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 27 June 2005 (27.06.2005)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from MUDRYK, Boguslaw M. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 12 July 2005 (12.07.2005)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY to CUNIERE, Nicolas, dated 27 June 2005 (27.06.2005)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from OBERHOLZER, Matthew to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 June 2005 (20.06.2005)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY to ZHANG, Huiping, dated 22 June 2005 (22.06.2005)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from CHEN, Bang-Chi to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 22 June 2005 (22.06.2005)

124 786

VIII-3-1(f) x)	This declaration is made for the purposes of:	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW), EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM), EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR), OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG), AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KM KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NA NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SM SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
-------------------	--	--

1445 782

VIII-3-2	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(II) and 51bis.1(a)(II)) Name	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 60/688,999 by virtue of the following:
VIII-3-2(i) v)		an assignment from SHAPIRO, Rafael to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 July 2005 (20.07.2005)
VIII-3-2(i) v)		an assignment from ROSSANO, Lucius T. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 07 July 2005 (07.07.2005)
VIII-3-2(i) v)		an assignment from MUDRYK, Boguslaw M. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 12 July 2005 (12.07.2005)
VIII-3-2(i) v)		an assignment from CUNIERE, Nicolas to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 12 July 2005 (12.07.2005)
VIII-3-2(i) v)		an assignment from OBERHOLZER, Matthew to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 July 2005 (20.07.2005)
VIII-3-2(i) v)		an assignment from ZHANG, Huiping to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 08 August 2005 (08.08.2005)
VIII-3-2(i) v)		an assignment from CHEN, Bang-Chi to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 15 August 2005 (15.08.2005)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-2(i) x)	This declaration is made for the purposes of:	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KM KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NA NG NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SM SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
-------------------	---	--

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	11	✓
IX-2	Description	44	-
IX-3	Claims	10	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	66	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-10	Original general power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other		
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	SUN, Jing	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

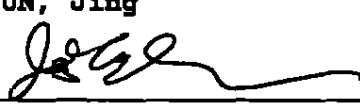
11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

147 190

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only		
0-1	International Application No.		
0-2	Date stamp of the receiving Office		
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.173)	
0-8	Applicant's or agent's file reference	10214 PCT	
2	Applicant	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒	300
12-2-1	Search fee S	⇒	2075
12-2-2	International search to be carried out by	EP	
12-3	International filing fee (first 30 sheets) I1	1211	
12-4	Remaining sheets	36	
12-5	Additional amount (X) I3		
12-6	Total additional amount I2	468	
12-7	I1 + I2 = I	1679	
12-12	EASY Filing reduction R	-87	
12-13	Total International filing fee (I-R) I	⇒	1592
12-14	Fee for priority document		
	Number of priority documents requested	3	
12-15	Fee per document (X) P	20	
12-16	Total priority document fee: P	⇒	60
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒	4027
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account	
12-20	Deposit account instructions		
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)	
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓	
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓	
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓	
12-21	Deposit account No.	19-3880	
12-22	Date	26 September 2005 (26.09.2005)	
12-23	Name and signature	SUN, Jing 	

~~144~~ 797

13-1-1	Applicant Remarks	The abstract contains a chemical structure. The place where it should be inserted is indicated by brackets, with the following text: "INSERT CHEMICAL STRUCTURE HERE"
13-1-2	Applicant Remarks	The serial number of the third priority, filed 26-September- 2005 is UNKNOWN.
13-2-4	Validation messages Priority	Yellow Priority 3: Application No. is missing
	Validation messages Priority	Green? Priority 3: Priority date and today's computer generated date are the same. Please verify.
13-2-6	Validation messages Declarations	Green? Manually inputted data. Please verify the contents of the information provided.
	Validation messages Declarations	Green? Manually inputted data. Please verify the contents of the information provided.
	Validation messages Declarations	Green? Manually inputted data. Please verify the contents of the information provided.
13-2-7	Validation messages Contents	Yellow Accompanying item "original separate power of attorney" has not been indicated as enclosed.
	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Fees	Green? Please confirm that fee schedule utilized is the latest available
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.
13-2-10	Validation messages Annotate	Green? All indications that can be made on the Request form are specifically provided for by the software. Please confirm validity of additional indication.

14/ 792

Petitori PCT

0	Para uso de la Oficina receptora únicamente	
0-1	Solicitud internacional N°	
0-2	Fecha de presentación internacional	
0-3	Nombre de la oficina receptora y Solicitud internacional PCT	
0-4	Forma - PCT/RO/101 petitoria	
0-4-1	Preparado usando	PCT-SAFE (EASY model) versión 3.50 (construida 0002.173)
0-5	Petición El abajo firmante pide que la presente solicitud sea tramitada de conformidad con el Tratado de Cooperación en materia de Patentes.	
0-6	Oficina Receptora (especificada por el solicitante)	Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO) (RO/EU)
0-7	Referencia de archivo de solicitantes o agentes	10214 PCT
I	TITULO DE LA INVENCIÓN	PROCESO PARA PREPARAR 4,5-DIHIDRO-PIRASOLO[3,4-C]PIRID-2-ONAS
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es:	Solicitante únicamente
II-2	Solicitante para	Todos los estados designados excepto US
II-4	Nombre	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Dirección:	Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
II-6	Estado de Nacionalidad	EU
II-7	Estado de Residencia	EU
II-8	Teléfono No.	609-252-4000
II-9	Fax No.	609-252-4526
III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es:	Inventor y solicitante
III-1-2	Solicitante para:	Solo US
III-1-4	Nombre (primero y ultimo)	SHAPIRO, Rafael
III-1-5	Dirección	1415 Fresno Road Wilmington, Delaware 19803 Estados Unidos de América
III-1-6	Estado de Nacionalidad	EU
III-1-7	Estado de Residencia	EU

Petitorio PCT

III-2	Solicitante y/o inventor	Inventor y solicitante
III-2-1	Esta persona es:	Solo EU
III-2-2	Solicitante para:	ROSSANO, Lucius T.
III-2-4	Nombre (primero, ultimo)	9 Glengarry Way
III-2-5	Dirección:	West Windsor, New Jersey 08850
III-2-6	Estado de Nacionalidad	Estados Unidos de América
III-2-7	Estado de Residencia	EU
III-3	Solicitante y/o inventor	Inventor y solicitante
III-3-1	Esta persona es:	Solo US
III-3-2	Solicitante para:	MUDRYK, Boguslaw M.
III-3-4	Nombre (primero, ultimo)	25 Pemberton Lane
III-3-5	Dirección:	East Windsor, New Jersey 08520
III-3-6	Estado de Nacionalidad	Estados Unidos de América
III-3-7	Estado de residencia	EU
III-4	Solicitante y/o inventor	Inventor y solicitante
III-4-1	Esta persona es:	Solo US
III-4-2	Solicitante para:	CUNIERE, Nicolas
III-4-4	Nombre (primero, ultimo)	911 Primrose Court, Belle Mead, NJ
III-4-5	Dirección:	08502 (EU).
III-4-6	Estado de Nacionalidad	Estados Unidos de América
III-4-7	Estado de Residencia	FR
III-5	Solicitante y/o inventor	Inventor y solicitante
III-5-1	Esta persona es:	Solo US
III-5-2	Solicitante para:	OBERHOLZER, Matthew
III-5-4	Nombre (primero, ultimo)	101 Stone Crop Road
III-5-5	Dirección:	Wilmington, Delaware 19810
III-5-6	Estado de Nacionalidad	Estados Unidos de América
III-5-7	Estado de Residencia	EU

Petit ri PCT

147 794

III-6	Solicitante y/o inventor	Inventor y solicitante
III-6-1	Esta persona es:	Solo US
III-6-2	Solicitante para:	ZHANG, Huiping
III-6-4	Nombre (primero, ultimo)	9 Hudnut Lane
III-6-5	Dirección:	Belle Mead, New Jersey 08502
		Estados Unidos de América
III-6-6	Estado de Nacionalidad	EU
III-6-7	Estado de residencia	EU
III-7	Solicitante y/o inventor	Inventor y solicitante
III-7-1	Esta persona es:	Solo US
III-7-2	Solicitante para:	CHEN, Bang-chi
III-7-4	Nombre (primero, ultimo)	20 Marion Drive
III-7-5	Dirección:	Plainsboro, NJ 08536
		Estados Unidos de América
III-7-6	Estado de Nacionalidad	EU
III-7-7	Estado de Residencia	EU
IV-1	La persona abajo identificada se designa/ha sido designada para actuar en nombre del/ de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como:	Agente
IV-1-1	Nombre	SUN, Jing
IV-1-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company
		P.O. Box 4000
		Princeton, New Jersey 08543-4000
		Estados Unidos de América
IV-1-3	Teléfono No.	609-252-4091
IV-1-4	Faxsimile No.	609-252-4526
IV-1-5	Registro del Agente No.	45,914
IV-2	Agente adicional	Agente(s) adicional con misma dirección como primer nombre agente
IV-2-1	Nombre(s):	BABAJKO, Suzanne; GOLIAN, Paul, D. (42,591); BAXAM, Deanna (45,266); BOGIE, Terence (44,544); BERGEN, Briana (39,123); D'AMICO, Stephen (46,652); DAVIS, Stephen (26,693); DUNCAN, Laurelee (44,096); DUNCAN, Sammy (46,675); GIBBONS, Maureen, S. (44,121); KILCOYNE, John (33,100);

198
745

		KORSEN, Elliott (32,705); LAMERDIN, John (44,858); O'BRIEN, Maureen, P., Ph.D (42,043); PROVOOST, Jonathan (44,292); RODNEY, Burton (22,076); SHER, Audrey (39,024); VANATTEN, Mary, K. (39,408); WINSLOW, Anastasia (40,875); ALGIERT, Aldo (31,697); EPPERSON, James (52,867); MAKILJINA, Shah (41,174); RYAN, Richard (30,491); VOLLES, Warren, K. (33,810); MINGO, Pamela, A. (48,256); GREENBLATT, Gary, D. (47,609); PARLETT, Nicki, L. (44,996); WANG, Joseph, C. (44,391); WILLE, Louis, Jr. (32,954); CHIN, Jennifer, T. Ph.D., J.D. (47,487); KRIEGER, Stuart, E. (28,731); COHEN, Jacqueline (51,574)
V	Designaciones	
V-1	El llenado de este petitorio hechas bajo la Regla 4.9(b)	
VI-1	Solicitud de reivindicación de prioridad previa nacional	
VI-1-1	Fecha de presentación	28 Septiembre 2004 (28.09.2004)
VI-1-2	Solicitud N°	60/613,938
VI-1-3	País	EU
VI-2	Solicitud de reivindicación de prioridad previa nacional	
VI-2-1	Fecha de presentación	09 Junio 2005 (09.06.2005)
VI-2-2	Solicitud N°	60/688,999
VI-2-3	País	EU
VI-3	Solicitud de reivindicación de prioridad previa nacional	
VI-3-1	Fecha de presentación	26 Septiembre 2005 (26.09.2004)
VI-3-2	Solicitud N°	
VI-3-3	País	EU
VI-4	Prioridad documento petitorio Se ruega a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud anterior/de las solicitudes anteriores identificada(s) supra como punto o punto(s)	VI-1, VI-2, VI-3

VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional Elegida	Oficina Europea de Patente (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declaraciones	Numero de declaraciones	
VIII-1	Declaración como para la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración como para la autorización del solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para solicitar y garantizar una patente	1	
VIII-3	Declaración como para la autorización del solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para reivindicar la prioridad de la solicitud previa	2	
VIII-4	Declaración de los inventores (sólo para los propósitos de designación de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración como descripciones o excepciones no perjudiciales para carecer de novedad	-	

Petit rio PCT

2005
792

VIII-2-1	Declaración: autorización para solicitar y otorgar una patente Declaración como autoriza el solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para solicitar y otorgar una patente (Reglas 4.17(iii) y 51 bis. 1(a)(ii)), en caso donde la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no sea apropiada: Nombre:	En relación a esta solicitud internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Se autoriza a reivindicar la prioridad de la solicitud previa en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de SHAPIRO, Rafael a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 20 Julio 2005 (20.07.2005)
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de ROSSANO, Lucius T. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 27 Junio 2005 (27.06.2005)
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de MUDRYK, Boguslaw M. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 12 Julio 2005 (12.07.2005)
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de CUNIERE, Nicolas a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 27 Junio 2005 (27.06.2005)
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de OBERHOLZER, Matthew. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 20 Junio 2005 (20.06.2005)
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de KHANG, Hui-ping a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 22 Junio 2005 (22.06.2005)
VIII-2-1 (iv)		Una cesión de CHEN, Bang-chi a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 22 Junio 2005 (22.06.2004)
VIII-2-1 (ix)	Esta declaración esta hecha para el propósito de:	Todas las designaciones excepto la Designación de los Estados Unidos de América

VIII-3-1	Declaración: autorización para solicitar y otorgar una patente Declaración como autoriza al solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para solicitar y otorgar una patente (Reglas 4.17(iii) y 51 bis. 1(a)(ii)), en caso donde la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no sea apropiada: Nombre:	En relación a esta solicitud Internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Se autoriza a reivindicar la prioridad de la solicitud No. 60/613,939 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-1 (iv)		Una cesión de SHAPIRO, Rafael a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 20 Julio 2005 (20.07.2005)
VIII-3-1 (iv)		Una cesión de ROSSANO, Lucius T. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 27 Junio 2005 (27.06.2005)
VIII-3-1 (iv)		Una cesión de MUDRYK, Boguslaw M. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 12 Julio 2005 (12.07.2005)
VIII-3-1 (iv)		Una cesión de OBERHOLZER, Matthew. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 20 Junio 2005 (20.06.2005)
VIII-3-1 (iv)		Una cesión de BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY a CUNIERE, Nicolas, con fecha 27 Junio 2005 (27.06.2005)
VIII-3-1 (iv)		Una cesión de ZHANG, Huiying a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 22 Junio 2005 (22.06.2005)
VIII-3-1 (iv)		Una cesión de BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY a CHEN, Bang-chi, con fecha 22 Junio 2005 (22.06.2004)

Petitori PCT

20/199

VIII-3-2(1x)	Esta declaración esta hecha para el propósito de:	AP: (BW GH GN ICE LS MW NZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DR EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW HL HR ME SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BR BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CE DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KM KP KR KZ LC LR LR LS LT LU LV MA MD MG NK MN MW MX NZ NA NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE' SG SK SL SM SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
--------------	---	--

Petitorio PCT

207 200

VIII-3-2	Declaración: autorización para solicitar y otorgar una patente Declaración como autoriza el solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para solicitar y otorgar una patente (Reglas 4.17(iii) y 51 bis. 1(a)(ii)), en caso donde la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no sea apropiada: Nombre:	En relación a esta solicitud Internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Se autoriza a reivindicar la prioridad de la solicitud No. 60/688,999 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-2 (iv)		Una cesión de SHAPIRO, Rafael a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 20 Julio 2005 (20.07.2005)
VIII-3-2 (iv)		Una cesión de ROSSANO, Lucius T. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 27 Junio 2005 (27.06.2005)
VIII-3-2 (iv)		Una cesión de MUDRYK, Boguslaw M. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 12 Julio 2005 (12.07.2005)
VIII-3-2 (iv)		Una cesión de OBERHOLZER, Matthew. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 20 Junio 2005 (20.06.2005)
VIII-3-2 (iv)		Una cesión de CUNIERE, Nicolas a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, con fecha 27 Junio 2005 (27.06.2005)
VIII-3-2 (iv)		Una cesión de BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY a ZHANG, Huiping, con fecha 22 Junio 2005 (22.06.2005)
VIII-3-2 (iv)		Una cesión de BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY a CHEN, Bang-chi, con fecha 22 Junio 2005 (22.06.2004)

Petit rio PCT

201/207

IX	Lista de verificación	Numero de hojas	Archivos electrónicos anexos
IX-1	Petitorio	11	✓
IX-2	Descripción	44	-
IX-3	Reivindicaciones	10	-
IX-4	Resumen	1	✓
IX-5	Dibujos	0	-
IX-7	Total	66	
	Puntos acompañantes	Papel de documento(s) anexos	Archivo(s) electrónico anexos
IX-8	Hoja de calculo de tasa	✓	-
IX-10	Original del poder general	✓	-
	Protesta del Abogado	-	✓
IX-17	Diskette PCT-SAFE	-	✓
IX-18	Otro		
IX-19	Figura de los dibujos para acompañar el resumen en el momento de su publicación.		
IX-20	Idioma de presentación de la solicitud internacional de patente	INGLES	
X-1	Firma del solicitante o del mandatario	Rúbrica	
	Nombre	SUN, Jíng	
X-1-1			
X-1-2	Nombre de signatura		
X-1-3	Capacidad		
PARA LA OFICINA RECEPTORA ÚNICAMENTE			
10-1	Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional		
10-2	Dibujos		
10-2-1	Recibidos		
10-2-2	No recibidos		
10-3	Fecha efectiva de recepción, rectificada de la recepción ulterior pero dentro del plazo, de documentos o de dibujos que completa la pretendida solicitud internacional		
10-4	Fecha de recepción, dentro del plazo de las correcciones solicitadas según el Artículo 11(2) del PCT		
10-5	Autoridad de búsqueda internacional	ISA/EU	
10-6	Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta ' que se pague la tasa de búsqueda		
PARA USO ÚNICAMENTE DE LA OFICINA INTERNACIONAL			
11-1	Fecha de recepción del ejemplar Original por la Oficina Internacional		

201 202

PCT/US2005/034548

Original (for SUBMISSION)

VI-2-1	Declaration: Entitled to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(a) and 5(ba.1)(a)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(b) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VI-2-1(i) v)		an assignment from SHAPIRO, Rafael to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 July 2005 (20.07.2005)
VI-2-1(j) v)		an assignment from ROSSANO, Lucius T. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 27 June 2005 (27.06.2005)
VI-2-1(k) v)		an assignment from MUDRYK, Boguslaw M. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 12 July 2005 (12.07.2005)
VI-2-1(l) v)		an assignment from CUNIERE, Nicolas to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 27 June 2005 (27.06.2005)
VI-2-1(m) v)		an assignment from OBERHOLSER, Matthew to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 June 2005 (20.06.2005)
VI-2-1(n) v)		an assignment from SHANG, Ruiping to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 22 June 2005 (22.06.2005)
VI-2-1(o) v)		an assignment from CHEN, Mang-Chi to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 22 June 2005 (22.06.2005)
VI-3-1(i) x)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

203

PCT/US2005/034548

Original (for SUBMISSION)

VI-3-2	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 60/688,999 by virtue of the following:
VI-3-2p v)		an assignment from SHAPIRO, Rafael to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 July 2005 (20.07.2005)
VI-3-2p v)		an assignment from ROSSANO, Lucius T. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 07 July 2005 (07.07.2005)
VI-3-2p v)		an assignment from MUDRYK, Boguslaw M. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 12 July 2005 (12.07.2005)
VI-3-2p v)		an assignment from CONIERS, Nicolas to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 12 July 2005 (12.07.2005)
VI-3-2p v)		an assignment from OBERHOLZER, Matthew to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 20 July 2005 (20.07.2005)
VI-3-2p v)		an assignment from SHANG, Huiping to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 08 August 2005 (08.08.2005)
VI-3-2p v)		an assignment from CHEN, Bang-Chi to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 15 August 2005 (15.08.2005)

207 204

PCT/US2005/034548

Original (for SUBMISSION)

VII-3-2)	This declaration is made for the purpose of	AP: (BW GH GM KN LS MW NE NA ND SL SE TE UG EM SW), HA: (AN AE BY KG KE MD NU TY TK); KP: (AT BR BG CHALI CY CE DE DK EH ES FI FR GS GR HU IN IS IT LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR); QA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML NR NE EN TD TG); AE AG AL AM AT AU AE BA BE BG BR BW BY BE CA CHALI CM CO CR CU CE DE DK DM DX EC EE EG ES FI GB GD GE GH GN HR HU ID IL IN IS JP KE KG KN KP KE KE LC LE LE LS LT LU LV MA MD MG ME MF MW MI NE NA NG NI NO NE ON PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SM SY TJ TM TN TR TT TE UA UB UC VC VD VE YU ZA ZN ZW
----------	---	---

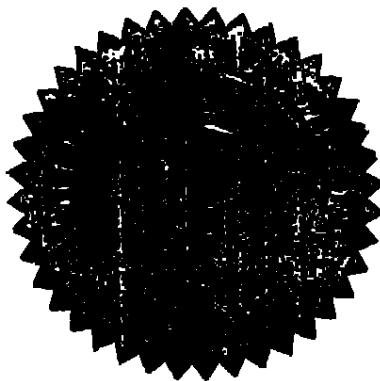
DDX 205
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

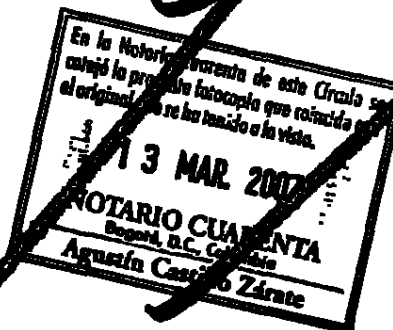
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA . .
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAURA O KNOBL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAURA O KNOBL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JANUARY 2006
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A248886
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



Brigard & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliado(s) en

domiciled in Princeton, New Jersey, USA

Nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como facultades de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituir en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de

Firma

Nombre
Cargo

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile, related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm, desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this

Signature

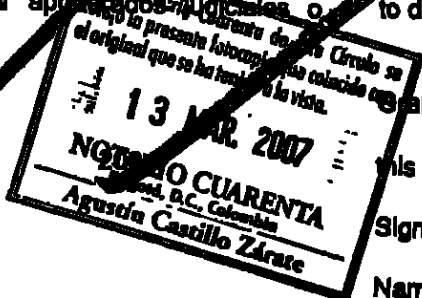
Name
Title

day Jan of

2006

Suzanne E. Babajko

Senior Patent Counsel



Handwritten initials and signature

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de
personalmente compareció ante mí

On this 11 day of January of 2006 personally
appeared before me SUZANNE E. BABAJKO

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior
documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él
(ella) es

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the
SENIOR PATENT COUNSEL

de

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante está
autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que
el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y
representación de la expresada compañía, es el sello oficial
de ella; y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del objeto social de la
sociedad.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that
deponent is authorized by said Company to confer this
Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said Corporation is
the corporate seal thereof; and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the corporate
purpose of company.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the
documents that prove the existence of the company.

Estado de
con fecha

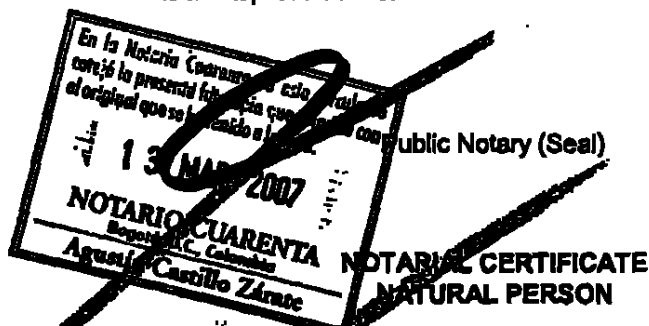
State of
under date of

y que quien confiere el presente poder es su representante.

and that he (she) who grants the present power of attorney
is its Representative.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**



Hoy de de , compareció(en) ante mí

On this 11th day of January of 2006
personally appeared before me
Suzanne E. Babajko

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

who is(are) known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they)
grant(s) the document for the uses and purposes therein
expressed.

Notario Público (sello)

Signature of Maura O. Knebl
Notary Public

MAURA O. KNOBL
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires July 21, 2008

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

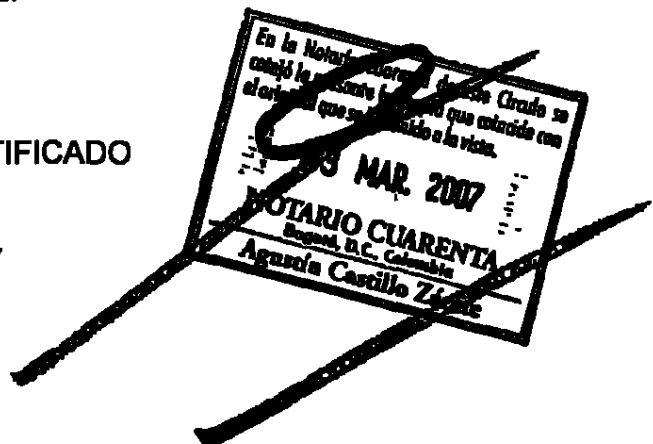
211 208

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY domiciliada en Princeton, New
Jersey, Estados Unidos de América.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
 2. ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
MAURA O KNOBL
 3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE:
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
 4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
MAURA O KNOBL, NOTARIO
- CERTIFICADO
5. EN TRENTON, NEW JERSEY
 6. EL 13 DE ENERO DE 2008
 7. POR: John E. McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
 8. NO. A248886
 9. SELLO/TIMBRE:
 10. FIRMA



(Firma)

209



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-C32080- -00000-0000
Fee. 2007-03-29 18.28.22 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eva: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION... TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M. Navarrete
Firma Responsable

Fecha _____

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

210

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 213

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	7 32080
	Solicitud internacional	PCT/US2005/034548
	Fecha inicio fase nacional	28/04/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	3497
	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,

18-04-2007

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

adpall