

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
**INVENTARIO**

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

**PCT**

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

**04-90810**

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: "PROCESO PARA LA PURIFICACIÓN DE COMPUESTOS  
BENZOXAZOL SUBSTITUIDOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: C07D 263/56

71. SOLICITANTE: WYETH

DOMICILIO: NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO: ALVARO CORREA ORDOÑEZ  
T.P.No.20.281

22. BOGOTA, D.C., 04 de Septiembre de 2007

PETITORIO

00001



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-090810- -00000-0000

Fecha: 2007-09-04 15:55:16 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

7/10/2007

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: WYETH  
Dirección: Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, Estados Unidos de América  
Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América  
Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América  
Teléfono: Fax:  
E-Mail

IDENTIFICACION

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

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ  
Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6  
Teléfono: 634 1500 Fax: 376 2211  
E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐  
Cual  
Número 79.143.366 de  
Usaquén TP 20.281

4

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: IERA, Silvio  
Dirección: 10615 Rancourt, Montreal, Quebec, H2B 2P4, Canadá  
Nacionalidad o Domicilio: Canadiense

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/007887  
Publicación Internacional No. WO/2006/096624

Fecha 06-MAR-06  
Fecha 14-SEP-06

6 Título (54)

PROCESO PARA LA PURIFICACIÓN DE COMPUESTOS BENZOXAZOL SUBSTITUIDOS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 263/56

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

07-MAR-05

(31) Número de Solicitud

60/659,212

9

Comprobante de pago No. 07-66630

Fecha 16-AGO-07

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

10

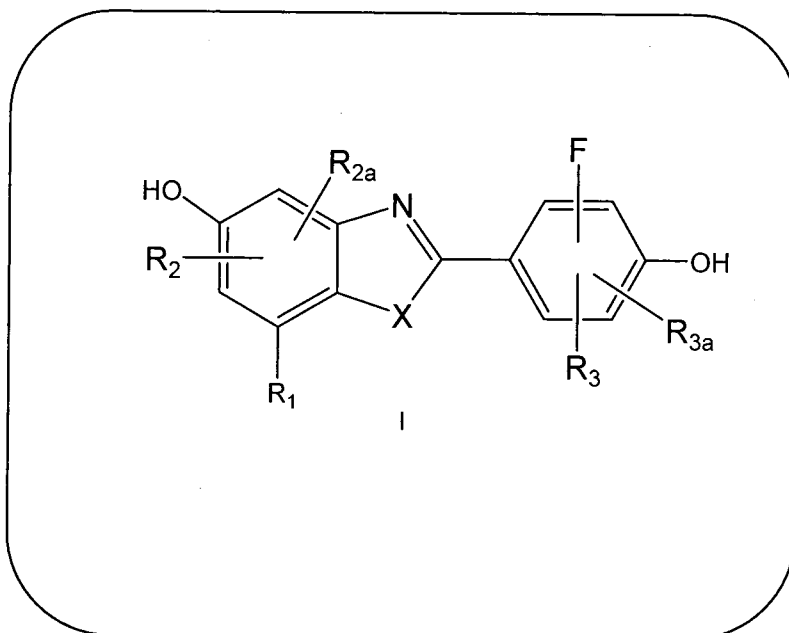
ANEXOS

00002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, Reporte de búsqueda y opinión escrita y notificación de presentación de documento de prioridad.

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

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



No. 07-090810- -00000-0000

Fecha: 2007-09-04 15:55:16 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 66,630  
FECHA : AGOSTO 16 DE 2007

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| RAISBECK LARA RODRIGUEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 48717720 | 16/08/2007 | 73,144,000.00 |

## \*\*\*\*\* 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  |

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2308075 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

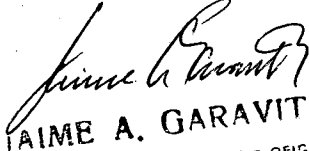
## PODER OTORGADO POR WYETH

### APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:  
MICHELLE L MC GOWAN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE MICHELLE L MC GOWAN, NOTARIO

### CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 1 DE MAYO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A290276
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

  
JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

[No se traduce texto del poder por estar en inglés y en español]

[No se traduce la Certificación Notarial por estar en inglés y en español]

(Firmado) Michelle L. McGowan, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Estado de Nueva Jersey. No. 2108903. Calificado en el Condado de Morris. Comisión vence el 09 de febrero de 2011")

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2308075 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

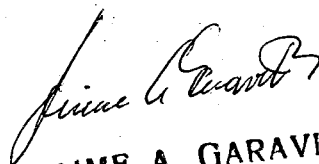
[Sello notarial realizado que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Nueva Jersey"]

-----  
La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos  
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá  
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 86786



JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

00006

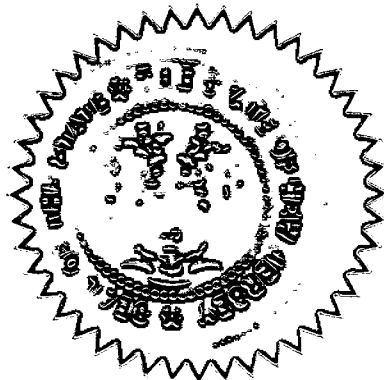
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 1ST DAY OF MAY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A290276
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



*Bradley Abelow*

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda  
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor  
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3  
Tel: +57 1 634 1500  
Fax: +57 1 376 2211  
www.bakernet.com

000007

**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned.

**WYETH**

with offices at

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

declares that it hereby grants to

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

all members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2006/007887 and entitled "PROCESS FOR THE PURIFICATION OF SUBSTITUTED BENZOXAZOLE COMPOUNDS" and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following:  
a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

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

Done and subscribed in

On the 25<sup>th</sup> day of April 2007

Signature of the person issuing the Power

WYETH



Willfam H. Calnan  
Assistant Secretary

**PODER DE ABOGADO**

La abajo firmada,

**WYETH**

con oficinas en

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

declara por el presente que otorga a

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

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2006/007887 y titulada "PROCESO PARA LA PURIFICACIÓN DE COMPUESTOS BENZOXAZOL SUSTITUIDOS"

y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

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

Dado y firmado en

A los 25 días del mes de abril de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

000003

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 25<sup>th</sup> day of April  
2007, the undersigned Notary

**CERTIFIES**

1. That **William H. Calnan**

set his hand on the foregoing document.

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as

*Assistant Secretary*

of the judicial person **WYETH**

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

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

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

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

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

**Minutes of the Board of Directors Meeting held on April 26, 2006.**

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 25 días del mes de abril  
de 2007, el suscrito Notario

- 1 Que **DA FE**  
**William H. Calnan**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

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

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

**Subsecretario**

de la persona jurídica **WYETH**

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

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

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

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

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

**Actas de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 26 de abril de 2006.**

*Michelle L. McGowan*  
Notary Public

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

El Notario Público

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2308074 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

### DECLARACIÓN JURAMENTADA

#### APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:  
WINIFRED A. VENTURA
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE WINIFRED A. VENTURA, NOTARIO

#### CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 1 DE MAYO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A290296
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

*Jaime A. Garavito B*  
**JAIME A. GARAVITO B**  
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
 Res 034 de Enero 11 de 1983  
 MINISTERIO DE JUSTICIA

AM101848 L1

### DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociado de Legalizaciones de Wyeth, por medio del presente certifico que la copia anexa ha sido comparada con la Cesión original (para U.S.S.N. 60/659.212 y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para la invención titulada: "PROCESO PARA LA PURIFICACIÓN DE

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2308074 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

COMPUESTOS DE BENZOXAZOL SUSTITUIDO") de fecha abril 06, 2005 de Silvio Iera a Wyeth y que la mencionada copia es una copia auténtica del original.

Fechado hoy 20 de abril de 2007 en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth  
(Firmado) Michelle L. McGowan, Asociado de Legalizaciones

PARA SER USADO EN COLOMBIA

#### RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey )  
)  
Condado de Morris )

**JAIME A. GARAVITO B**

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

Hoy, 20 de abril de 2007, compareció personalmente ante mí Michelle L. McGowan, Asociado de Legalizaciones de Wyeth, a quien conozco como la persona describa en el anterior instrumento y quien suscribió el mismo y reconoció haberlo suscrito.

(Firmado) Winifred A. Ventura, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "WINIFRED A. VENTURA. Notario Público de Nueva Jersey. No. 2334651. Calificado en el Condado de Union. Comisión vence el 19 de septiembre de 2010"]

[Sello realzado que dice: "WINIFRED A. VENTURA. Notario Público - Nueva Jersey"]

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2308074 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

[Aparece en el encabezamiento de cada página: "Archivo No. WYTH0115-001/AM101848L1 Patente"]

[Aparece en cada pie de página: "Cesión de Invención – Solicitud Provisional"]

### Cesión de Invención

En consideración del pago efectuado por la CESIONARIA al CEDENTE de una contraprestación válida y suficiente, cuyo recibo se reconoce por medio del presente.

#### CEDENTE:

- (1) Nombre completo del Inventor: Silvio IERA  
Residencia: 10615 Rancourt, Montreal, Quebec, Canada H2B 2P4  
Ciudadanía: Canadá

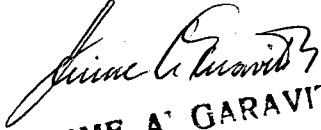
-----  
por medio del presente vende, cede y transfiere a la CESIONARIA:

Wyeth  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940

a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de su derecho, título e intereses para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos de invocar prioridad, en y a su invención titulada:

#### **PROCESO PARA LA PURIFICACIÓN DE COMPUESTOS DE BENZOXAZOL SUSTITUIDO**

e inventada por la CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si los hubiere:

  
**JAIME A. GARAVITO B**  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983 3  
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2308074 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

y la cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 60/659.212 presentada el 7 de marzo de 2005.

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

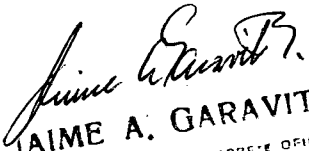
☒ y cualquier equivalente de la(s) misma(s) en un país extranjero,

incluyendo el derecho a invocar prioridad, así como todas y cada una de las mejoras divulgadas en ella y todas y cada una de las patentes que se hayan de obtener para la mencionada invención por medio de la anterior solicitud o cualquier solicitud provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación, prórroga o sustitución de la misma y en cuanto a patentes, cualquier reexpedición o re-examen de las mismas.

El CEDENTE por medio del presente declara que no se ha hecho ni se hará o suscribirá ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que esté o pudiera estar en conflicto con este traspaso.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes de patente y a recibir títulos de patente para la mencionada invención en cualquiera de los mencionados países en su propio nombre, o en el nombre de la CEDENTE, según por lo que pueda optar.

El CEDENTE declara y acuerda suscribir o tramitar cualquier documento de transferencia del título a dicha invención y cualquier patente que se pueda expedir; también a entregar en cualquier momento, a solicitud y a expensas de la CESIONARIA, cualquier testimonio con respecto a cualesquier derechos

  
JAIME A. GARAVITO B  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Seg 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2308074 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

preexistentes que impidan el patentamiento, litigio o procedimiento relacionado con la misma y a suscribir todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título a la mencionada invención o cualesquier patentes que puedan ser otorgadas a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y a suscribir en cualquier momento, a solicitud y a expensas de la CESIONARIA todas las continuaciones, continuaciones parciales, divisional, renovación o sustitución de la misma y en cuanto a patentes para la mencionada invención o cualquier parte(s) de la misma, por medio del presente se ceden a la CESIONARIA y se harán todos los juramentos o declaraciones al igual que todos los demás actos legales que se requieran para obtenerlas, sin compensación adicional, pero a expensas de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir su CESIONARIA todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para la mencionada invención, que resulten de cualquiera de las solicitudes anteriormente mencionadas.

(Firmado)  
Silvio IERA

Abril 6, 2005  
Fecha

#### RECONOCIMIENTO

|                      |   |                         |
|----------------------|---|-------------------------|
| Estado de Canadá     | ) |                         |
|                      | ) | Declaración juramentada |
| Condado de Provincia | ) |                         |
| de Quebec            | ) |                         |

*Jaime A. Garavito B.*  
JAIME A. GARAVITO B.  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res. 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

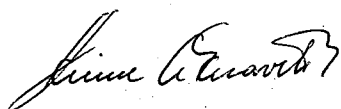
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2308074 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

El 6 de abril de 2005, compareció personalmente ante mí Silvio IERA, a quien conozco y de quien doy fe se trata de la persona descrita en el anterior instrumento, que lo suscribió y reconoció haberlo suscrito en forma libre y espontánea para los fines consignados en el mismo.

(Firma ilegible) Notario Público

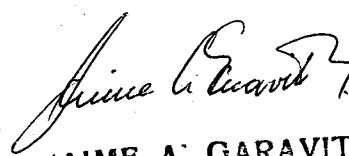
[Sello en tinta que dice: "Line MARTIN, notario para la Provincia de Quebec, Canadá. Mi comisión es vitalicia")]

-----  
La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos  
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá  
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 86783



**JAIME A. GARAVITO B**  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
Res 034 de Enero 11 de 1983  
MINISTERIO DE JUSTICIA

00015

APOSTILLE

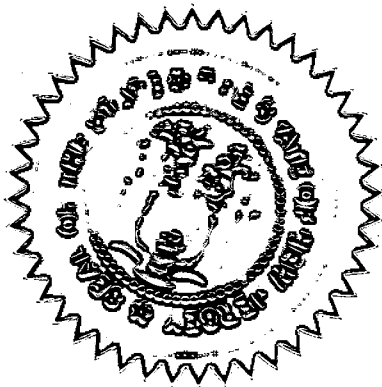
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 1ST DAY OF MAY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A290296
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

*Bradley Abelow*



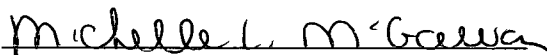
AM101848 L1

**AFFIDAVIT**

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/659,212, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "PROCESS FOR THE PURIFICATION OF SUBSTITUTED BENZOXAZOLE COMPOUNDS") dated April 6, 2005 from Silvio Iera to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 20<sup>th</sup> day of April, 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

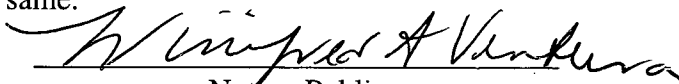
  
Michelle L. McGowan  
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

**ACKNOWLEDGMENT**

State of New Jersey   )  
                                  )  
County of Morris       )

On this 20<sup>th</sup> day of April, 2007, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.

  
Notary Public

**WINFRED A. VENTURA**  
**NOTARY PUBLIC, State of New Jersey**  
**No. 2334651**  
**Qualified in Union County**  
**Commission Expires September 19, 2010**

Assignment of Invention

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

- (1) Full Name of Inventor: Silvio IERA  
Residence: 10615 Rancourt, Montreal, Quebec, Canada H2B 2P4  
Citizenship: Canada

---

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940

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

**PROCESS FOR THE PURIFICATION OF SUBSTITUTED BENZOXAZOLE COMPOUNDS**

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/659,212 filed on: March 7, 2005

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

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

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

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

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

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any

continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

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

Silvio Iera  
Silvio IERA

6 - APRIL - 2005  
Date

### ACKNOWLEDGMENT

State of CANADA }

ss:

County of PROVINCE OF }  
QUEBEC

On the 6<sup>th</sup> day of April 2005, Silvio IERA personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

[Signature]  
Notary Public

Line MARTIN, notary  
for the Province of Quebec, Canada  
My commission is for life

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

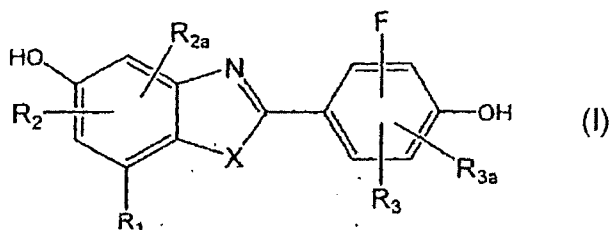
(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
14 September 2006 (14.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2006/096624 A1

- (51) International Patent Classification:  
C07D 263/56 (2006.01)
- (21) International Application Number:  
PCT/US2006/007887
- (22) International Filing Date: 6 March 2006 (06.03.2006)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/659,212 7 March 2005 (07.03.2005) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): WYETH [US/US]; A CORPORATION OF THE STATE OF DELAWARE, Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 (US).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): IERA, Silvio [CA/CA]; 10615 Rancourt, Montreal, Quebec, H2B 2P4 (CA).
- (74) Agent: STRAHER, Michael, P.; COZEN O'CONNOR, 1900 Market Street, Philadelphia, Pennsylvania 19103 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, KN, 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).
- Published:  
— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR THE PURIFICATION OF SUBSTITUTED BENZOXAZOLE COMPOUNDS



(57) Abstract: The present invention provides processes for the purification of substituted benzoxazole compounds of formula (I), and in particular 2-(3-fluoro-4-hydroxy-phenyl)-7-vinyl-benzoxazol-5-ol. The processes include recrystallizing the compound from a solution comprising acetone and acetonitrile; treating the crude purified product with a clarifying agent in a solution comprising ethyl acetate, and precipitating or triturating the compound from a mixed solvent system.

## PROCESS FOR THE PURIFICATION OF SUBSTITUTED BENZOXAZOLE COMPOUNDS

This application claims benefit of priority to US provisional patent application  
5 serial no. 60/659,212 filed on March 7, 2005, which is hereby incorporated in its  
entirety.

### FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to processes for the purification of substituted  
10 benzoxazole compounds, and in particular 2-(3-fluoro-4-hydroxy-phenyl)-7-vinyl-  
benzoxazol-5-ol. The processes include recrystallizing the compound from a  
solution comprising acetone and acetonitrile; treating the crude purified product with  
a clarifying agent in a solution comprising ethyl acetate, and precipitating or triturating  
the compound from a mixed solvent system.

### BACKGROUND OF THE INVENTION

The pleiotropic effects of estrogens in mammalian tissues have been well  
documented, and it is now appreciated that estrogens affect many organ systems  
[Mendelsohn and Karas, New England Journal of Medicine 340: 1801-1811 (1999),  
20 Epperson, et al., Psychosomatic Medicine 61: 676-697 (1999), Crandall, Journal of  
Womens Health & Gender Based Medicine 8: 1155-1166 (1999), Monk and Brodaty,  
Dementia & Geriatric Cognitive Disorders 11: 1-10 (2000), Hurn and Macrae, Journal  
of Cerebral Blood Flow & Metabolism 20: 631-652 (2000), Calvin, Maturitas 34: 195-  
210 (2000), Finking, et al., Zeitschrift fur Kardiologie 89: 442-453 (2000), Brincat,  
25 Maturitas 35: 107-117 (2000), Al-Azzawi, Postgraduate Medical Journal 77: 292-304  
(2001)]. Estrogens can exert effects on tissues in several ways, and the most well  
characterized mechanism of action is their interaction with estrogen receptors leading  
to alterations in gene transcription. Estrogen receptors are ligand-activated  
transcription factors and belong to the nuclear hormone receptor superfamily. Other  
30 members of this family include the progesterone, androgen, glucocorticoid and  
mineralocorticoid receptors. Upon binding ligand, these receptors dimerize and can  
activate gene transcription either by directly binding to specific sequences on DNA  
(known as response elements) or by interacting with other transcription factors (such

as AP1), which in turn bind directly to specific DNA sequences [Moggs and Orphanides, EMBO Reports 2: 775-781 (2001), Hall, et al., Journal of Biological Chemistry 276: 36869-36872 (2001), McDonnell, Principles Of Molecular Regulation. p351-361(2000)]. A class of "coregulatory" proteins can also interact with the ligand-bound receptor and further modulate its transcriptional activity [McKenna, et al., Endocrine Reviews 20: 321-344 (1999)]. It has also been shown that estrogen receptors can suppress NF $\kappa$ B-mediated transcription in both a ligand-dependent and independent manner [Quaedackers, et al., Endocrinology 142: 1156-1166 (2001), Bhat, et al., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 67: 233-240 (1998), Pelzer, et al., Biochemical & Biophysical Research Communications 286: 1153-7 (2001)].

Estrogen receptors can also be activated by phosphorylation. This phosphorylation is mediated by growth factors such as EGF and causes changes in gene transcription in the absence of ligand [Moggs and Orphanides, EMBO Reports 2: 775-781 (2001), Hall, et al., Journal of Biological Chemistry 276: 36869-36872 (2001)].

A less well-characterized means by which estrogens can affect cells is through a so-called membrane receptor. The existence of such a receptor is controversial, but it has been well documented that estrogens can elicit very rapid non-genomic responses from cells. The molecular entity responsible for transducing these effects has not been definitively isolated, but there is evidence to suggest it is at least related to the nuclear forms of the estrogen receptors [Levin, Journal of Applied Physiology 91: 1860-1867 (2001), Levin, Trends in Endocrinology & Metabolism 10: 374-377 (1999)].

Two estrogen receptors have been discovered to date. The first estrogen receptor was cloned about 15 years ago and is now referred to as ER $\alpha$  [Green, et al., Nature 320: 134-9 (1986)]. The second form of the estrogen receptor was found comparatively recently and is called ER $\beta$  [Kuiper, et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93: 5925-5930 (1996)]. Early work on ER $\beta$  focused on defining its affinity for a variety of ligands and indeed, some differences with ER $\alpha$  were seen. The tissue distribution of ER $\beta$  has been well mapped in the rodent and it is not coincident with ER $\alpha$ . Tissues such as the mouse and rat uterus express predominantly ER $\alpha$ , whereas the mouse and rat lung express

predominantly ER $\beta$  [Couse, et al., Endocrinology 138: 4613-4621 (1997), Kuiper, et al., Endocrinology 138: 863-870 (1997)]. Even within the same organ, the distribution of ER $\alpha$  and ER $\beta$  can be compartmentalized. For example, in the mouse ovary, ER $\beta$  is highly expressed in the granulosa cells and ER $\alpha$  is restricted to the thecal and stromal cells [Sar and Welsch, Endocrinology 140: 963-971 (1999), Fitzpatrick, et al., Endocrinology 140: 2581-2591 (1999)]. However, there are examples where the receptors are coexpressed and there is evidence from in vitro studies that ER $\alpha$  and ER $\beta$  can form heterodimers [Cowley, et al., Journal of Biological Chemistry 272: 19858-19862 (1997)].

10 A large number of compounds have been described that either mimic or block the activity of 17 $\beta$ -estradiol. Compounds having roughly the same biological effects as 17 $\beta$ -estradiol, the most potent endogenous estrogen, are referred to as "estrogen receptor agonists". Those which, when given in combination with 17 $\beta$ -estradiol, block its effects are called "estrogen receptor antagonists". In reality there is a  
15 continuum between estrogen receptor agonist and estrogen receptor antagonist activity and indeed some compounds behave as estrogen receptor agonists in some tissues and estrogen receptor antagonists in others. These compounds with mixed activity are called selective estrogen receptor modulators (SERMS) and are therapeutically useful agents (e.g. EVISTA) [McDonnell, Journal of the Society for  
20 Gynecologic Investigation 7: S10-S15 (2000), Goldstein, et al., Human Reproduction Update 6: 212-224 (2000)]. The precise reason why the same compound can have cell-specific effects has not been elucidated, but the differences in receptor conformation and/or in the milieu of coregulatory proteins have been suggested.

It has been known for some time that estrogen receptors adopt different  
25 conformations when binding ligands. However, the consequence and subtlety of these changes has been only recently revealed. The three dimensional structures of ER $\alpha$  and ER $\beta$  have been solved by co-crystallization with various ligands and clearly show the repositioning of helix 12 in the presence of an estrogen receptor antagonist which sterically hinders the protein sequences required for receptor-coregulatory  
30 protein interaction [Pike, et al., Embo 18: 4608-4618 (1999), Shiau, et al., Cell 95: 927-937 (1998)]. In addition, the technique of phage display has been used to identify peptides that interact with estrogen receptors in the presence of different ligands [Paige, et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United

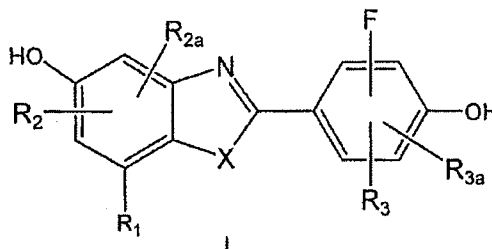
States of America 96: 3999-4004 (1999)]. For example, a peptide was identified that distinguished between ER $\alpha$  bound to the full estrogen receptor agonists 17 $\beta$ -estradiol and diethylstilbesterol. A different peptide was shown to distinguish between clomiphene bound to ER $\alpha$  and ER $\beta$ . These data indicate that each ligand potentially  
5 places the receptor in a unique and unpredictable conformation that is likely to have distinct biological activities.

As mentioned above, estrogens affect a panoply of biological processes. In addition, where gender differences have been described (e.g. disease frequencies, responses to challenge, etc), it is possible that the explanation involves the difference  
10 in estrogen levels between males and females.

U.S. Pat. No. 6,794,403, incorporated herein by reference in its entirety, describes the preparation of substituted benzoxazole ER $\beta$  selective ligands having the Formula I, *infra*. Given the importance of these compounds as potential therapeutics, it can be seen that improved processes for their purification are of great  
15 value. This invention is directed to these, as well as other, important ends.

## SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, the present invention provides processes for the purification of compounds of Formula I:



5

wherein:

- R<sub>1</sub> is alkenyl of 2-7 carbon atoms; wherein the alkenyl moiety is optionally substituted with one or more substituents which may be the same or different and are selected from hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> and N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;
- R<sub>2</sub> and R<sub>2a</sub> are each, independently, hydrogen, hydroxyl, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkoxy of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally substituted with one or more substituents which may be the same or different and are selected from hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> and N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;
- R<sub>3</sub>, and R<sub>3a</sub> are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, halogen, alkoxy of 1-4 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally substituted with one or more substituents which may be the same or different and are selected from hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> and N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, aryl of 6-10 carbon atoms;

X is O, S, or NR<sub>7</sub>; and

R<sub>7</sub> is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, aryl of 6-10 carbon atoms, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>

5 or -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;

from a mixture comprising the compound and at least one impurity. In some embodiments, the processes include the steps of:

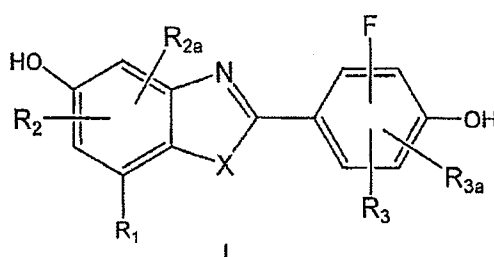
- a) recrystallizing said compound from a solution comprising acetone and acetonitrile to provide a crude purified product;
- 10 b) dissolving said crude purified product in a solution comprising ethyl acetate;
- c) treating said solution comprising ethyl acetate with a clarifying agent to form a clarified solution;
- d) optionally concentrating said clarified solution to form a concentrated
- 15 clarified solution or slurry;
- e) adding a nonpolar solvent to said clarified solution or said clarified concentrated solution or slurry to form a mixed solvent solution or slurry; and
- f) collecting the purified compound from said mixed solvent solution or slurry.

20 In some embodiments of the methods of the invention X is O. In further such embodiments, X is O and R<sub>1</sub> is alkenyl of 2-3 carbon atoms, which is optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> or N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>. In still further such embodiments, the compound is 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol.

25 The optionally substituted alkyl, alkenyl and alkynyl moieties are optionally substituted with one or more substituents which may be the same or different. Examples include mono, di and tri substituted groups.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

30 The present invention provides processes for the purification of a compound of Formula I:



wherein:

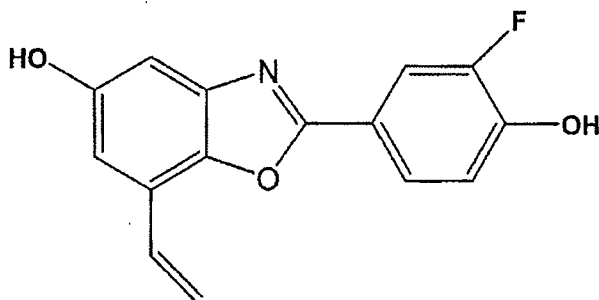
- $R_1$  is alkenyl of 2-7 carbon atoms; wherein the alkenyl moiety is optionally substituted
- 5 with one or more substituents which may be the same or different and are selected from hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> and N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;
- $R_2$  and  $R_{2a}$  are each, independently, hydrogen, hydroxyl, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkoxy of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms,
- 10 alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally substituted with one or more substituents which may be the same or different and are selected from hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> and
- 15 N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;
- $R_3$  and  $R_{3a}$  are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, halogen, alkoxy of 1-4 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally
- 20 substituted with one or more substituents which may be the same or different and are selected from hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> and N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;
- $R_5$ ,  $R_6$  are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, aryl of 6-10 carbon atoms;
- 25 X is O, S, or NR<sub>7</sub>; and
- $R_7$  is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, aryl of 6-10 carbon atoms, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> or -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;

from a mixture comprising said compound and at least one impurity, comprising the steps of:

- a) recrystallizing said compound from a solution comprising acetone and acetonitrile to provide a crude purified product;
- 5 b) dissolving said crude purified product in a solution comprising ethyl acetate;
- c) treating said solution comprising ethyl acetate with a clarifying agent to form a clarified solution;
- d) optionally concentrating said clarified solution to form a concentrated
- 10 clarified solution or slurry;
- e) adding a nonpolar solvent to said clarified solution or said clarified concentrated solution or slurry to form a mixed solvent solution or slurry; and
- f) collecting the purified compound from said mixed solvent solution or slurry.

15 In some embodiments of the methods of the invention X is O. In further such embodiments, X is O and R<sub>1</sub> is alkenyl of 2-3 carbon atoms, which is optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> or N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>. In still further such embodiments, the compound has the Formula:

20



25 In some embodiments, R<sub>1</sub> is suitably an optionally substituted alkene of 2-3 carbon atoms. In some embodiments, R<sub>1</sub> is vinyl. In some embodiments, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> are each independently suitably hydrogen. In certain embodiments R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>3a</sub> are all hydrogen.

The processes described herein are useful for the purification of compounds of Formula 1, and especially for the purification of 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol. Generally, the processes will be applied to a crude preparation of the compound, for example a crude synthetic preparation, which  
5 contains one or more impurities.

In accordance with the present processes, the crude product is first recrystallized from a solution containing acetone and acetonitrile as the two major solvent components of the solution. In some embodiments, the solution is composed of acetone and acetonitrile.

10 In one nonlimiting embodiment, the crude compound is dissolved in acetone to form a solution; and acetonitrile is added to the solution to form a second solution from which the compound is to be crystallized. The dissolving of the crude compound in the acetone solution is beneficially accomplished at an elevated temperature, generally greater than about 25°C, preferably greater than about 50°C,  
15 for example from about 50°C to about 60°C. Although any convenient amount of acetone can be employed that is sufficient to dissolve the compound, generally, about 0.75 to about 0.9 liters of acetone, preferably about 0.82 liters of acetone, is employed for each 100 grams of dry crude compound. Thus, about 1.6 to about 2.0 liters of acetone, preferably about 1.8 liters of acetone, would be employed for each  
20 219 grams of dry crude compound.

After the compound is dissolved, in the acetone solution, a solution including acetonitrile as its major component is added. In some preferred embodiments, neat acetonitrile is added. Any convenient amount of acetonitrile can be added to the solution that is effective to provide an acceptable yield. In some preferred  
25 embodiments, the volume of acetonitrile added is from about 30% to about 70%, or about 40% to about 65%, or from about 48% to about 55%, of the volume of the solution of the compound dissolved in acetone. More preferably, the volume of acetonitrile added is about equal to the volume of the acetone solution.

Preferably, the addition of the acetonitrile solution is performed while  
30 maintaining the elevated temperature. The addition can be performed over any convenient time, for example over about 30 minutes.

In some embodiments, the resulting solution containing acetone, acetonitrile and the dissolved compound is then concentrated, preferably to about one half its

volume, and also preferably while maintaining the elevated temperature. Any convenient means can be used to concentrate the solution, for example distillation at atmospheric pressure.

The resulting concentrated solution is then cooled to crystallize the product.

- 5 For example, the solution can be cooled to about -10°C to about 10°C, preferably from -3°C to about 3°C. It is generally advantageous to hold the solution at the cool temperature for a period of time after the cooling is complete, to afford maximal yield of product. Generally, holding the solution at -10°C to about 10°C, preferably from -3°C to about 3°C, for about an hour or longer, for example about 90 minutes, is  
10 sufficient.

- In some embodiments, it can be advantageous to cool the solution in more than one stage. For example, in some embodiments, the concentrated solution is first cooled to an intermediate temperature, for example from about 45°C to about 50°C, and is then held at that temperature for a period of time, before cooling to  
15 lower temperature as described above. Generally, holding the solution at the intermediate temperature for about ten minutes or longer, about twenty minutes or longer, about thirty minutes or longer, or about 45 minutes or longer, is sufficient. Preferably, the solution is held at an intermediate temperature of from about 50°C to about 60°C, more preferably from about 45°C to about 50°C, for about thirty minutes.

- 20 After cooling is complete, the crude purified product can be collected by any convenient means, for example by filtering the solution. The crude purified product can then be washed (for example with one or more treatments with precooled acetonitrile), and then dried by standard procedures, for example at 55°C to about 60°C, under vacuum.

- 25 The crude purified product obtained from the recrystallization is then dissolved in a suitable solvent, and the resulting solution is clarified by treatment with a clarifying agent; i.e., a clarifying agent is added to the solution, and then physically removed, for example by filtration. Any of the many such agents that are known to be useful for adsorbing impurities in synthetic purification regimes can be employed.

- 30 In one preferred embodiment, the clarifying agent is charcoal.

Generally, the crude purified product is dissolved in ethyl acetate to form an ethyl acetate solution. Generally, the crude purified product is dissolved in about 18 to about 28 volumes of ethyl acetate, preferably about 23 volumes of ethyl acetate,

preferably at elevated temperature, for example from about 70 °C to about 90 °C, preferably from about 75 °C to about 80 °C.

In some embodiments, the ethyl acetate solution is cooled back to a lower temperature, for example to about 25 °C to about 45 °C before the clarifying agent is added.

Generally the clarifying agent, preferably charcoal, is added to the ethyl acetate solution in an amount of about 4 to about 5 grams per liter of ethyl acetate solution, preferably about 4.4 grams per liter of ethyl acetate solution. The mixture is stirred for about 0.5 hour, and the mixture is then filtered to yield a clarified solution.

In some embodiments, the clarified solution is then concentrated, preferably to about 5 volumes to about 10 volumes relative to the volume of the crude purified product. The clarified solution can be concentrated by a variety of standard procedures. Preferably, the concentration is performed at atmospheric pressure, for example by distillation. During the concentration, the compound can start to precipitate out of solution, forming a slurry.

A nonpolar solvent is then added to the concentrated solution or slurry to form a mixed solvent solution or slurry. Preferably, the nonpolar solvent is added in an amount that is about 4 to about 8 volumes relative to the volume of the crude purified product. Preferably, the nonpolar solvent is added while maintaining the solution or slurry at elevated temperature, for example about 75 °C to about 85 °C. A variety of nonpolar solvents can be employed, including hydrocarbon solvents of suitable boiling point, for example heptane, and ethers. One preferred solvent is heptane.

The purified product is then collected from the mixed solvent solution or slurry by cooling and physical separation of the solid product from the solution. Generally, the mixed solvent solution or slurry is then cooled to complete crystallization of the product. For example, the solution can be cooled to about 0°C to about 5°C. It is generally advantageous to hold the solution at the cool temperature for a period of time after the cooling is complete, to afford maximal yield of product. Generally, holding the solution at 0°C to about 5°C, for about an hour or longer, for example up to about 90 minutes, is sufficient.

In some embodiments, it can be advantageous to cool the solution in more than one stage. For example, in some embodiments, the mixed solvent solution or slurry is first cooled to an intermediate temperature, for example from about 45°C to

about 50°C, and is then held at that temperature for a period of time, before cooling to lower temperature as described above. Generally, holding the solution at the intermediate temperature for about ten minutes or longer, about twenty minutes or longer, about thirty minutes or longer, or about 45 minutes or longer is sufficient.

- 5 Preferably, the solution is held at an intermediate temperature of from about 50°C to about 60°C, more preferably from about 45°C to about 50°C, for about thirty minutes.

- After cooling is complete, the crude purified product can be collected by any convenient means, for example by filtering the solution. The crude purified product can then be dried by standard procedures, for example at 55°C to about 65°C, under  
10 vacuum, to afford the purified compound.

The processes of the invention provide products of high purity, for example purity of about 99.0% or greater, about 99.2% or greater, or about 99.4% or greater.

- The processes of the invention typically provide recoveries of compound (relative to the crude product starting material) of 80% or greater, 83% or greater,  
15 86% or greater, or 89% or greater.

The present invention also provides products of the process of the described herein, having purity of about 99.0% or greater, about 99.2% or greater, or about 99.4% or greater.

- As used herein, the term "alkyl" or "alkylene" is meant to refer to a saturated  
20 hydrocarbon group which is straight-chained or branched. Example alkyl groups include methyl (Me), ethyl (Et), propyl (e.g., n-propyl and isopropyl), butyl (e.g., n-butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl), pentyl (e.g., n-pentyl, isopentyl, neopentyl) and the like. An alkyl group can contain from 1 to about 20, from 2 to about 20, from 1 to about 10, from 1 to about 8, from 1 to about 6, from 1 to about 4, or from 1 to about 3  
25 carbon atoms.

As used herein, "alkenyl" refers to an alkyl group having one or more double carbon-carbon bonds. Example alkenyl groups include ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, and the like.

- As used herein, "alkynyl" refers to an alkyl group having one or more triple  
30 carbon-carbon bonds. Example alkynyl groups include ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, and the like.

As used herein, "halo" or "halogen" refers to fluoro, chloro, bromo, and iodo.

As used herein, "alkoxy" refers to an -O-alkyl group. Example alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy (e.g., n-propoxy and isopropoxy), t-butoxy, and the like.

As used herein, "aryl" refers to a 6 to 10 membered mono or bicyclic aromatic group including phenyl and naphthyl.

As used herein, "trifluoroalkyl" refers to an alkyl group substituted by three fluorine atoms. A trifluoroalkyl group can contain from 1 to about 20, from 2 to about 20, from 1 to about 10, from 1 to about 8, from 1 to about 6, from 1 to about 4, or from 1 to about 3 carbon atoms. One example of trifluoroalkyl is trifluoromethyl.

As used herein, "trifluoroalkoxy" refers to an alkoxy group substituted by three fluorine atoms. A trifluoroalkoxy group can contain from 1 to about 20, from 2 to about 20, from 1 to about 10, from 1 to about 8, from 1 to about 6, from 1 to about 4, or from 1 to about 3 carbon atoms. One example of trifluoroalkoxy is trifluoromethoxy.

At various places in the present specification substituents of compounds of the invention are disclosed in groups or in ranges. It is specifically intended that the invention include each and every individual subcombination of the members of such groups and ranges. For example, the term "C<sub>1-6</sub> alkyl" is specifically intended to individually disclose methyl, ethyl, C<sub>3</sub> alkyl, C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>5</sub> alkyl and C<sub>6</sub> alkyl.

The compounds of the present invention can contain an asymmetric atom, and some of the compounds can contain one or more asymmetric atoms or centers, which can thus give rise to optical isomers (enantiomers) and diastereomers. The present invention includes such optical isomers (enantiomers) and diastereomers (geometric isomers); as well as the racemic and resolved, enantiomerically pure *R* and *S* stereoisomers; as well as other mixtures of the *R* and *S* stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof. Optical isomers can be obtained in pure form by standard procedures known to those skilled in the art, and include, but are not limited to, diastereomeric salt formation, kinetic resolution, and asymmetric synthesis. It is also understood that this invention encompasses all possible regioisomers, and mixtures thereof, which can be obtained in pure form by standard separation procedures known to those skilled in the art, and include, but are not limited to, column chromatography, thin-layer chromatography, and high-performance liquid chromatography.

The processes described herein can be carried out in air or under an inert atmosphere. Typically, the processes are carried out in air.

It is appreciated that certain features of the invention, which are, for clarity, described in the context of separate embodiments, can also be provided in combination in a single embodiment. Conversely, various features of the invention which are, for brevity, described in the context of a single embodiment, can also be provided separately or in any suitable subcombination.

The processes of this invention are suitable for the purification of compounds Formula I on any convenient scale, for example greater than about 0.01 mg, 0.10 mg, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 1g, 10g, 100g, 1kg, 10 kg or more. The processes are particularly advantageous for the large scale (e.g., greater than about ten gram) purification.

The invention will be described in greater detail by way of specific examples. The following examples are offered for illustrative purposes, and are not intended to limit the invention in any manner. Those of skill in the art will readily recognize a variety of noncritical parameters which can be changed or modified to yield essentially the same results.

## EXAMPLES

### EXAMPLE 1

Preparation of 2-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinylbenzoxazol-5-ol

A 2 gallon hydrogenator was charged with 2-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-bromobenzoxazol-5-ol (300 g, 0.926 mole), tri-*o*-tolylphosphine (9.1 g, 3.3%), palladium diacetate (2.1 g 1 %), acetonitrile (4.5 L), and triethylamine (375g, 4 eq). The hydrogenator was flushed with nitrogen, and with ethylene; and then the pressure was adjusted to 50 psi. The reaction mixture was heated to 75 °C and held for 16 hours, at which time HPLC sampling indicated 0.2% of starting material remaining. The mixture was cooled to 35-40 °C and filtered through a 0.2μ cartridge, and washed with 1,2-diethoxyethane (1.2 L). The filtrate was concentrated under vacuum to 1.2 L, and water (1.5 L) and 1,2-diethoxyethane (1.2 L) were added. The pH was adjusted to 11-12 by adding 1.4L of 2N NaOH at 15-20°C. The phases were separated, and the organic phase was extracted with water (300 ml), and 2 N NaOH (20 mL). The combined aqueous phase was washed with 1,2-diethoxyethane (2 x

900 mL). The pH was adjusted to 2.5-3.5 by adding 500 mL of 4N HCl at 15-20 °C. After holding for 4 hours, the solid was filtered off and washed with water (3 x 200 mL).

5 The wet cake was suspended in acetone (1822 mL) and heated to 54-60°C then held for complete solution. While maintaining at 54-60°C acetonitrile was added (1822 mL) over 0.5 hour. The solution was concentrated by distilling at atmospheric pressure to a volume of 1.8-2.0 L, then the concentrate was cooled to 45-50°C and held for 0.5 hour; then cooled to -3 to 3°C and held for 1 hour. The solid was filtered off and washed with precooled acetonitrile (2 x 200 mL); then dried in a vacuum oven  
10 at 55-65°C and 5-10 mm Hg for 24 hours to give 180 g (71.5% yield) of product.

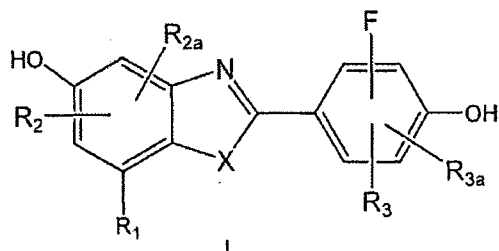
The product from above was dissolved in ethyl acetate (23 volumes) at 75-80°C. The resulting solution was cooled back to 25-45°C and treated with charcoal. The filtrate was then concentrated at atmospheric pressure to 7 volumes, and to the slurry was added heptane (6 volumes) while maintaining at 75-80°C. The solution  
15 was then cooled to 45-50°C, held for 0.5 hour, then cooled to 0-5°C, and held for 1 hour. The solid was filtered off, dried at 55-65°C, 5-10 mmHg, to afford an 87% recovery and 99.4% purity.

As those skilled in the art will appreciate, numerous changes and modifications may be made to the preferred embodiments of the invention without  
20 departing from the spirit of the invention.

It is intended that all such variations fall within the scope of the invention. It is intended that each of the patents, applications, and printed publications including books mentioned in this patent document be hereby incorporated by reference in their entirety.

## What is claimed is:

1. A process for purifying a compound of Formula I:



wherein:

$R_1$  is alkenyl of 2-7 carbon atoms; wherein the alkenyl moiety is optionally substituted with one or more substituents which may be the same or different and are selected from hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> and N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;

$R_2$  and  $R_{2a}$  are each, independently, hydrogen, hydroxyl, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkoxy of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally substituted with one or more substituents which may be the same or different and are selected from hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> and N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;

$R_3$ , and  $R_{3a}$  are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, halogen, alkoxy of 1-4 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally substituted with one or more substituents which may be the same or different and are selected from hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> and N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;

$R_5$ ,  $R_6$  are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, aryl of 6-10 carbon atoms;

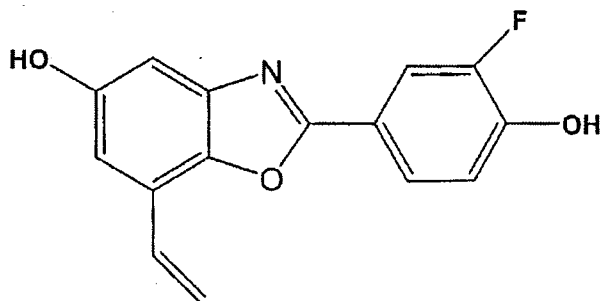
X is O, S, or  $NR_7$ ; and

$R_7$  is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, aryl of 6-10 carbon atoms,  $-COR_5$ ,  $-CO_2R_5$  or  $-SO_2R_5$ ;

from a mixture comprising said compound and at least one impurity, comprising the steps of:

- a) recrystallizing said compound from a solution comprising acetone and acetonitrile to provide a crude purified product;
- b) dissolving said crude purified product in a solution comprising ethyl acetate;
- c) treating said solution comprising ethyl acetate with a clarifying agent to form a clarified solution;
- d) optionally concentrating said clarified solution to form a concentrated clarified solution or slurry;
- e) adding a nonpolar solvent to said clarified solution or said clarified concentrated solution or slurry to form a mixed solvent solution or slurry; and
- f) collecting the purified compound from said mixed solvent solution or slurry.

2. The process for claim 1 wherein said compound has the Formula I:



3. The process of claim 1 or claim 2 wherein step (a) comprises:
  - (i) dissolving said compound from said mixture in acetone to form a solution;

- (ii) adding acetonitrile to the solution of step (i) to form a second solution;  
and  
(iii) cooling the second solution.

4. The process of claim 3 wherein said dissolving of said step (i) is performed at a temperature greater than about 50°C.

5. The process of claim 3 or claim 4 wherein in step (ii):  
the volume of acetonitrile added to said solution is from about 40% to about 65% of the volume of said solution; and  
the acetonitrile is added to said solution while said solution is maintained at a temperature of greater than about 50°C.

6. The process as claimed in any one of claims 3 to 5, wherein step (ii) further comprises concentrating said second solution to about one half its volume.

7. The process as claimed in any one of claims 3 to 6, wherein step (iii) further comprises:  
cooling said second solution to a temperature of from about 45°C to about 50°C, and maintaining said second solution at about that temperature for a period of time; and  
further cooling of said second solution to a temperature of from about -10°C to about 10°C, and maintaining said second solution at about that temperature for a further period of time.

8. The process of claim 7 further comprising:  
filtering said second solution to collect a crude purified product; and  
washing and optionally drying said crude purified product.

9. The process of claim 3 wherein:  
said dissolving of said step (i) is performed at temperature of greater than about 50°C;

in step (ii), the volume of acetonitrile added to said solution is from about 40% to about 65% of the volume of said solution;

in step (ii), the acetonitrile is added to said solution while said solution is maintained at a temperature of greater than about 50°C;

step (ii) further comprises concentrating said second solution to about one half its volume;

step (iii) further comprises cooling said second solution to a temperature of from about 45°C to about 50°C, and maintaining said second solution at about that temperature for up to about 45 minutes, and further cooling said second solution to a temperature of from about -10°C to about 10°C, and maintaining said second solution at about that temperature for up to about 90 minutes;

and wherein said process further comprises filtering said second solution to collect a crude purified product, and optionally washing and optionally drying said crude purified product.

10. The process as claimed in any one of claims 1 to 9 wherein:

in step (b), said crude purified product is dissolved in about 18 to about 28 volumes of ethyl acetate at a temperature of from about 70 °C to about 90 °C to form an ethyl acetate solution.

11. The process as claimed in any one of claims 1 to 10 wherein said treating of step (c) comprises:

contacting said solution comprising ethyl acetate with charcoal at elevated temperature to form a mixture, and filtering said mixture to provide said clarified solution; and

concentrating said clarified solution to about 5 volumes to about 10 volumes relative to said crude purified product to form a concentrated clarified solution or slurry.

12. The process as claimed in any one of claims 1 to 11 wherein said adding of said nonpolar solvent of step (e) comprises adding from about 4 to about 8 volumes of said nonpolar solvent at a temperature of from about 65°C to about 90°C to said concentrated clarified solution or slurry.

13. The process as claimed in any one of claims 1 to 12 wherein said nonpolar solvent of step (e) comprises heptane.

14. The process as claimed in any one of claims 1 to 11 wherein said collecting of step (e) comprises cooling said mixed solvent solution or slurry to a temperature of from about 45°C to about 50°C;

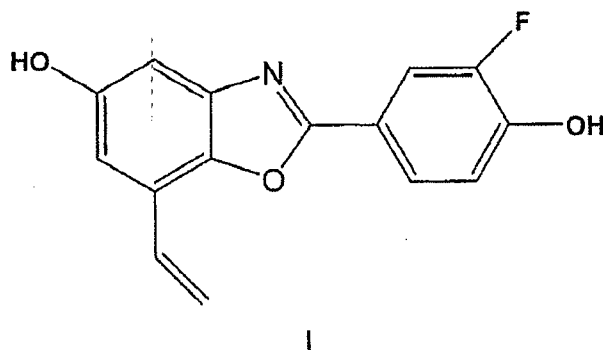
maintaining said temperature for a period of time;

further cooling said mixed solvent solution or slurry to a lower temperature of from about -10°C to about 10°C to form a cooled mixed solvent slurry; and

maintaining said lower temperature for a period of time.

15. The process of claim 14 further comprising filtering said cooled mixed solvent slurry to collect said purified compound; and optionally washing and optionally drying said purified compound.

16. A process of purifying a compound of Formula I:



from a mixture comprising said compound and at least one impurity, comprising the steps of:

a) dissolving said compound from said mixture in acetone at elevated temperature to form a first solution;

b) adding to said first solution an amount of acetonitrile that is from about 40% to about 65% of the volume of said first solution, while maintaining said elevated temperature, to form a second solution;

- c) concentrating said second solution to form a concentrated second solution;
- d) cooling said concentrated second solution to form a precipitate of crude purified product;
- e) collecting said crude purified product;
- f) optionally washing and optionally drying said crude purified product;
- g) dissolving said crude product in ethyl acetate at elevated temperature to form a third solution;
- h) contacting said third solution with charcoal to form a mixture;
- i) filtering said mixture to provide a clarified solution;
- j) concentrating said clarified solution to form a concentrated clarified solution or slurry;
- k) adding heptane to said concentrated clarified solution or slurry at elevated temperature;
- l) cooling the concentrated clarified solution or slurry to form a mixed solvent solution or slurry; and
- m) collecting the purified compound from the cooled further solution or slurry.

17. The process of claim 16, wherein:  
the elevated temperature in step (a) is greater than about 50 °C;  
in step (c), the second solution is concentrated to about half its volume; and  
in step (d), the concentrated second solution is cooled said second solution to a temperature of from about 45°C to about 50°C, and said second solution is maintained at about that temperature for a period of time; and the concentrated second solution is further cooled to a temperature of from about -10°C to about 10°C, and said second solution is maintained at about that temperature for a further period of time;

18. The process of claim 16, wherein:  
in step (g), said crude product is dissolved in about 18 to about 28 volumes of ethyl acetate at elevated temperature;

in step (h), said third solution is contacted with said charcoal at a temperature of up to about 50°C to form said mixture;

in step (j), said clarified solution is concentrated to about 5 to about 7 volumes relative to said crude purified product at atmospheric pressure, to form said concentrated clarified solution or slurry;

in step (k), about 4 to about 8 volumes of heptane is added to said concentrated clarified solution or slurry, at a temperature of up to about 90°C; and

in step (l), said cooling of said concentrated clarified solution or slurry comprises:

i) cooling said mixed solvent solution or slurry to a temperature of from about 45°C to about 50°C and maintaining said temperature for up to about 45 minutes after said cooling is complete; and

ii) further cooling said mixed solvent solution or slurry to a temperature of from about -10°C to about 10°C and maintaining said temperature for up to about 90 minutes after said cooling is complete.

19. The process as claimed in any one of claims 1 to 18 wherein the purity of said purified compound is about 99.0% or greater.

20. The process as claimed in any one of claims 1 to 18 wherein the purity of said purified compound is about 99.2% or greater.

21. The process as claimed in any one of claims 1 to 18 wherein the purity of said purified compound is about 99.4% or greater.

22. The process as claimed in any one of claims 1 to 21 wherein the recovery of said compound from said mixture is about 80% or greater.

23. The process as claimed in any one of claims 1 to 21 wherein the recovery of said compound from said mixture is about 83% or greater.

24. The process as claimed in any one of claims 1 to 21 wherein the recovery of said compound from said mixture is about 86% or greater.

25. The process as claimed in any one of claims 1 to 21 wherein the recovery of said compound from said mixture is about 89% or greater.

26. A product of the process of any of claims 1-25, wherein said product has a purity of about 99.4% or greater.

27. A product obtainable by the process defined in any one of claims 1 to 25 wherein the product has a purity of about 99.4% or greater.

## MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente solicitud reivindica derecho de prioridad de la solicitud de patente provisional US serial no. 60/659.212 presentada en Marzo 7 de 2005, la cual se incorpora aquí en su totalidad.

La presente invención se refiere a procesos para la purificación de compuestos benzoxazol substituidos, y en particular a 2-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-7-vinil-benzoxazol-5-ol. Los procesos incluyen recrystalizar al compuesto desde una solución que comprende acetona y acetonitrilo; tratar al producto purificado crudo con un agente depurador en una solución que comprende acetato de etilo, y precipitar o triturar el compuesto desde una sistema de solventes mixto.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los efectos pleiotropicos de los estrógenos en tejidos de mamífero se encuentran bien documentados, y ahora se aprecia que los estrógenos afectan muchos sistemas de órganos [Mendelsohn and Karas, New England Journal of Medicine 340: 1801-1811 (1999), Epperson, et al., Psychosomatic Medicine 61: 676-697 (1999), Crandall, Journal of Womens Health & Gender Based Medicine 8: 1155-1166 (1999), Monk and Brodaty, Dementia

& Geriatric Cognitive Disorders 11: 1-10 (2000), Hurn and Macrae, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 20: 631-652 (2000), Calvin, Maturitas 34: 195-210 (2000), Finking, et al., Zeitschrift fur Kardiologie 89: 442-453 (2000), Brincat, Maturitas 35: 107-117 (2000), Al-Azzawi, Postgraduate Medical Journal 77: 292-304 (2001)]. Los estrógenos pueden ejercer efectos sobre los tejidos de diversas maneras, y el mecanismo de acción mejor caracterizado es su interacción con los receptores de estrógeno que conducen a alteraciones en la transcripción de genes. Los receptores de estrógeno son factores de transcripción activados por ligandos y pertenecen a la superfamilia del receptor nuclear de hormonas. Otros miembros de esta familia incluyen a los receptores de progesterona, andrógeno, glucocorticoide y mineralocorticoide. Frente a la unión del ligando, estos receptores dimerizan y pueden activar la transcripción de genes ya sea uniéndose directamente a las secuencias específicas en el ADN (conocido como elementos de respuesta) o interactuando con otros factores de transcripción (tal como AP1), el cual en cambio se une directamente a secuencias específicas de ADN [Moggs and Orphanides, EMBO Reports 2: 775-781 (2001), Hall, et al., Journal of Biological Chemistry 276: 36869-36872 (2001), McDonnell, Principles Of Molecular Regulation. p351-361(2000)]. Una clase de proteínas "coreguladoras" también pueden interactuar con el receptor unido a ligando y además modular su

actividad transcripcional [McKenna, et al., Endocrine Reviews 20: 321-344 (1999)]. También se ha demostrado que los receptores de estrógeno pueden suprimir la transcripción mediada por NF $\kappa$ B en ambas maneras dependiente e independiente de ligando [Quaedackers, et al., Endocrinology 142: 1156-1166 (2001), Bhat, et al., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 67: 233-240 (1998), Pelzer, et al., Biochemical & Biophysical Research Communications 286: 1153-7 (2001)].

Los receptores de estrógeno también se pueden activar por fosforilación. Esta fosforilación es mediada por factores de crecimiento tales como EGF y provoca cambios en la transcripción de genes en ausencia de ligando [Moggs and Orphanides, EMBO Reports 2: 775-781 (2001), Hall, et al., Journal of Biological Chemistry 276: 36869-36872 (2001)].

Un medio menos bien caracterizado por el cual los estrógenos pueden afectar las células es a través del bien llamado receptor de membrana. La existencia de tal receptor es controversial, pero ha sido bien documentado que los estrógenos pueden despertar respuestas no genómicas bastante rápidas a partir de las células. La entidad molecular responsable de traducir estos efectos no ha sido definitivamente aislada, pero hay evidencia para sugerir que al menos está relacionada a las formas nucleares de los receptores de estrógeno [Levin, Journal

of Applied Physiology 91: 1860-1867 (2001), Levin, Trends in Endocrinology & Metabolism 10: 374-377 (1999)].

Hasta la fecha han sido descubiertos dos receptores de estrógeno. El primer receptor de estrógeno fue clonado hace alrededor de 15 años y actualmente se conoce como ER $\alpha$  [Green, et al., Nature 320: 134-9 (1986)]. Comparativamente, la segunda forma del receptor de estrógeno se encontró recientemente y se denomina ER $\beta$  [Kuiper, et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93: 5925-5930 (1996)]. El trabajo temprano en ER $\beta$  se concentró en definir su afinidad por una variedad de ligandos y efectivamente se observó algunas diferencias con ER $\alpha$ . La distribución en el tejido de ER $\beta$  ha sido bien mapeada en el roedor y no es coincidente con ER $\alpha$ . Los tejidos tales como el útero de ratón y de rata expresan predominantemente ER $\alpha$ , mientras que el tejido pulmonar de ratón y de rata expresa predominantemente ER $\beta$  [Couse, et al., Endocrinology 138: 4613-4621 (1997), Kuiper, et al., Endocrinology 138: 863-870 (1997)]. Incluso dentro del mismo órgano, la distribución de ER $\alpha$  y ER $\beta$  puede estar compartamentalizada. Por ejemplo, en el ovario de ratón, ER $\beta$  se encuentra altamente expresado en las células granulosa y ER $\alpha$  está restringido a las células tecal y estromal [Sar and Welsch, Endocrinology 140: 963-971 (1999),

Fitzpatrick, et al., Endocrinology 140: 2581-2591 (1999)]. Sin embargo hay ejemplos donde los receptores son co-expresados y hay evidencias a partir de estudios *in vitro* que ER $\alpha$  y ER $\beta$  pueden formar heterodímeros [Cowley, et al., Journal of Biological Chemistry 272: 19858-19862 (1997)].

Un gran número de compuestos han sido descritos, los cuales ya sea, imitan o bloquean la actividad del 17 $\beta$ -estradiol. Compuestos que tienen más o menos los mismos efectos biológicos como el 17 $\beta$ -estradiol, el estrógeno endógeno más potente, se refieren como a "agonistas de receptor de estrógeno". Aquellos que, cuando son dados en combinación con 17 $\beta$ -estradiol bloquean sus efectos, son conocidos como "antagonistas de receptor de estrógeno". En realidad hay una continuidad entre la actividad del agonista del receptor de estrógeno y el antagonista del receptor de estrógeno y efectivamente algunos compuestos se comportan como agonistas de receptores de estrógeno en algunos tejidos y como antagonistas de receptores de estrógeno en otros. Estos compuestos con actividad mixta son llamados moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMS) y son agentes terapéuticamente útiles (por ejemplo, EVISTA) [McDonnell, Journal of the Society for Gynecologic Investigation 7: S10-S15 (2000), Goldstein, et al., Human Reproduction Update 6: 212-224 (2000)]. La razón exacta porque el mismo compuesto puede tener efectos

específicos en la célula no ha sido dilucidado, pero han sido sugeridas diferencias en la conformación del receptor y/o en el ambiente de las proteínas co-reguladoras.

Se ha sabido por algún tiempo que los receptores de estrógeno adoptan diferentes conformaciones cuando se unen a los ligandos. Sin embargo, la consecuencia y sutileza de estos cambios solo han sido revelados recientemente. Las estructuras tridimensionales de ER $\alpha$  y ER $\beta$  han sido resueltas por co-cristalización con varios ligandos y evidentemente muestran el re-posicionamiento de la hélice 12 en presencia de un antagonista del receptor de estrógeno que estéricamente impide a las secuencias de proteína requerida para la interacción receptor-proteína co-reguladora [Pike, et al., *Embo* 18: 4608-4618 (1999), Shiau, et al., *Cell* 95: 927-937 (1998)]. Además, la técnica de ensayo de fagos, ha sido utilizada para identificar péptidos que interactúan con receptores de estrógeno en presencia de diferentes ligandos [Paige, et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96: 3999-4004 (1999)]. Por ejemplo, se identificó un péptido que permitió diferenciar entre ER $\alpha$  unido a los agonistas totales del receptor de estrógeno, 17 $\beta$ -estradiol y dietilestilbesterol. Se demostró un péptido diferente para distinguir entre clomifeno unido a ER $\alpha$  y ER $\beta$ . Estos datos indican que cada ligando potencialmente coloca al

0000

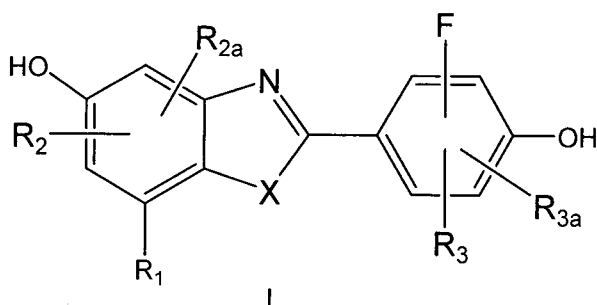
receptor en una única e impredecible conformación que es probablemente es para tener distintas actividades biológicas.

Como se mencionó anteriormente, los estrógenos afectan una gran variedad de procesos biológicos. Además, cuando han sido descritas diferencias de género (por ejemplo, frecuencias de enfermedades, respuesta a desafíos, etc.), es posible que la explicación involucre la diferencia en los niveles de estrógeno entre machos y hembras.

La patente US 6.794.403, incorporada como referencia en su totalidad, describe la preparación de ligandos selectivos para ER $\beta$  sustituidos con benzoxazol que poseen la formula I, indicada mas abajo. Dada la importancia de estos compuestos como agentes terapéuticos, se puede ver que los procesos mejorados para su purificación son de gran valor. Esta invención está dirigida a éstos, como también a otros objetivos finales.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención provee procesos para la purificación de compuestos de formula de I:



en la cual:

$R_1$  es alquenilo de 2-7 átomos de carbono; donde el residuo alquenilo está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes los cuales pueden ser idénticos o diferentes y que son seleccionados de hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi,  $-COR_5$ ,  $-CO_2R_5$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR_5R_6$ ,  $-NR_5R_6$  y  $-N(R_5)COR_6$ ;

$R_2$  y  $R_{2a}$  son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; donde los residuos alquilo, alquenilo, o alquinilo están opcionalmente substituidos con uno o más sustituyentes los cuales pueden ser idénticos o diferentes y que son seleccionados de hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi,  $-COR_5$ ,  $-CO_2R_5$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR_5R_6$ ,  $-NR_5R_6$  y  $-N(R_5)COR_6$ ;

00001

R<sub>3</sub>, y R<sub>3a</sub> son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; donde los residuos alquilo, alquenilo, o alquinilo están opcionalmente substituidos con uno o más sustituyentes los cuales pueden ser idénticos o diferentes y que son seleccionados de hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> y -N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono;

X es O, S, o NR<sub>7</sub>; y

R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> y -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;

desde una mezcla que comprende al compuesto y al menos una impureza. En algunas modalidades, los procesos incluyen las etapas de:

- a) recristalizar dicho compuesto desde una solución que comprende acetona y acetonitrilo para proveer un producto crudo purificado;

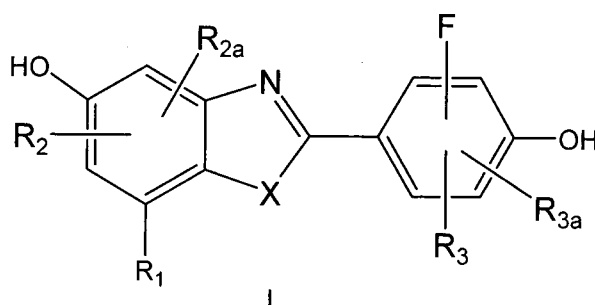
- 00072
- b) disolver dicho producto crudo purificado en una solución que comprende acetato de etilo;
  - c) tratar dicha solución que comprende acetato de etilo con un agente depurador para formar una solución depurada;
  - d) opcionalmente concentrar dicha solución depurada para formar una solución depurada concentrada o suspensión;
  - e) agregar a solvente no polar a dicha solución depurada o dicha solución depurada concentrada o suspensión para formar una solución o suspensión de solvente mixta; y
  - f) recolectar el compuesto purificado de dicha solución o suspensión de solvente mixta.

En algunas modalidades de los métodos de la invención X es O. En modalidades adicionales, X es O y R<sub>1</sub> es alquenilo de 2-3 átomos de carbono, el cual está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> o N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>. Incluso en tales modalidades adicionales, el compuesto es 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol.

Los residuos de alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes los cuales pueden ser idénticos o diferentes. Ejemplos incluyen grupos mono, di y tri sustituidos.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee procesos para la purificación de un compuesto de Formula I:



en la cual:

R<sub>1</sub> es alquenilo de 2-7 átomos de carbono; donde el residuo alquenilo está opcionalmente substituido con uno o más sustituyentes los cuales pueden ser idénticos o diferentes y que son seleccionados de hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> y -N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>2a</sub> son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; donde los residuos alquilo, alquenilo, o alquinilo están opcionalmente substituidos con uno o más sustituyentes los cuales pueden ser idénticos o diferentes y que son

seleccionados de hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> y -N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub>, y R<sub>3a</sub> son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; donde los residuos alquilo, alquenilo, o alquinilo están opcionalmente substituidos con uno o más sustituyentes los cuales pueden ser idénticos o diferentes y que son seleccionados de hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> y -N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono;

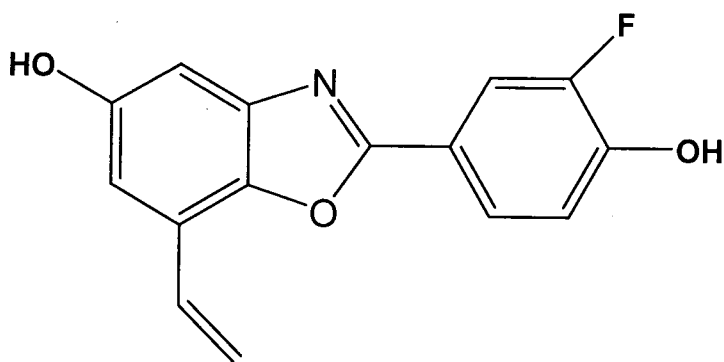
X es O, S, o NR<sub>7</sub>; y

R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> o -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;

de una mezcla que comprende dicho compuesto y al menos una impureza, que comprende las etapas de:

- a) recrystalizar dicho compuesto de una solución que comprende acetona y acetonitrilo para proveer un producto crudo purificado;
- b) disolver dicho producto crudo purificado en una solución que comprende acetato de etilo;
- c) tratar dicha solución que comprende acetato de etilo con un agente depurador para formar una solución depurada;
- d) opcionalmente concentrar dicha solución depurada para formar una solución depurada concentrada o suspensión;
- e) agregar a solvente no polar a dicha solución depurada o dicha solución depurada concentrada o suspensión para formar una solución o suspensión de solvente mixta; y
- f) recolectar el compuesto purificado desde dicha solución o suspensión de solvente mixta.

En algunas modalidades de los métodos de la invención X es O. En modalidades adicionales, X es O y R<sub>1</sub> es alqueno de 2-3 átomos de carbono, el cual está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> o N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>. Incluso en tales modalidades adicionales, el compuesto tiene la Formula:



En algunas modalidades,  $R_1$  es adecuadamente un alqueno de 2-3 átomos de carbono opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,  $R_1$  es vinilo. En algunas modalidades,  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_3$ ,  $R_{3a}$  son independientemente cada uno debidamente hidrógeno. En ciertas modalidades  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_3$  y  $R_{3a}$  son todos hidrógeno.

Los procesos descritos aquí son útiles para la purificación de los compuestos de Formula I, y especialmente para la purificación de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol. Generalmente, los procesos serán aplicados a una preparación cruda del compuesto, por ejemplo una preparación sintética cruda, la cual contiene una o más impurezas.

De acuerdo con los presentes procesos, el producto crudo es primero recristalizado de una solución que contiene acetona y acetonitrilo como los dos componentes solventes principales de la solución. En algunas modalidades, la solución está compuesta de acetona y acetonitrilo.

En una modalidad no limitante, el compuesto crudo es disuelto en acetona para formar una solución; y se agrega acetonitrilo a la solución para formar una segunda solución de la cual el compuesto va a ser cristalizado. El disolutor del compuesto crudo en la solución de acetona es beneficiosamente realizado a una temperatura elevada, generalmente mayor que alrededor de 25°C, preferentemente mayor que alrededor de 50°C, por ejemplo desde alrededor de 50°C hasta alrededor de 60°C. Aunque cualquier cantidad conveniente de acetona puede ser utilizada con tal que sea suficiente para disolver el compuesto, generalmente, alrededor de 0,75 hasta alrededor de 0,9 litros de acetona, preferentemente alrededor de 0,82 litros de acetona, son utilizados por cada 100 gramos de compuesto crudo seco. Por lo cual, alrededor de 1,6 hasta alrededor de 2,0 litros de acetona, preferentemente alrededor de 1,8 litros de acetona, podrían ser utilizados por cada 219 gramos de compuesto crudo seco.

Después que el compuesto es disuelto, en la solución de acetona, se agrega una solución que incluye acetonitrilo como su componente principal. En algunas modalidades preferidas, se agrega acetonitrilo solo. Cualquier cantidad conveniente de acetonitrilo se puede agregar a la solución que es efectiva para proveer un rendimiento aceptable. En algunas modalidades preferidas, el volumen de acetonitrilo agregado va desde alrededor de 30% hasta alrededor de 70%, o de alrededor

de 40% hasta alrededor de 65%, o desde alrededor de 48% hasta alrededor de 55%, del volumen de la solución del compuesto disuelto en acetona. Más preferentemente, el volumen de acetonitrilo agregado es de alrededor del mismo que el volumen de la solución de acetona.

Preferentemente, la adición de la solución de acetonitrilo es realizada mientras que se mantiene la temperatura elevada. La adición se puede realizar a lo largo de cualquier período de tiempo conveniente, por ejemplo sobre alrededor de 30 minutos.

En algunas modalidades, la solución resultante que contiene acetona, acetonitrilo y el compuesto disuelto en entonces concentrada, preferentemente hasta alrededor de la mitad de su volumen, a también preferentemente mientras que se mantiene la temperatura elevada. Se puede utilizar cualquier medio conveniente para concentrar la solución, por ejemplo destilación a presión atmosférica.

La solución concentrada resultante es luego enfriada para cristalizar el producto. Por ejemplo, la solución se puede enfriar a alrededor de  $-10^{\circ}\text{C}$  hasta alrededor de  $10^{\circ}\text{C}$ , preferentemente de  $-3^{\circ}\text{C}$  hasta alrededor de  $3^{\circ}\text{C}$ . Generalmente es ventajoso mantener la solución a la temperatura de enfriamiento por un período de tiempo después de que el enfriamiento se ha completado, para entregar un máximo rendimiento del producto. Generalmente, manteniendo la solución

de  $-10^{\circ}\text{C}$  hasta alrededor de  $10^{\circ}\text{C}$ , preferentemente desde  $-3^{\circ}\text{C}$  hasta alrededor de  $3^{\circ}\text{C}$ , por alrededor de una hora o por un período de tiempo más largo, por ejemplo alrededor de 90 minutos, es suficiente.

En algunas modalidades, puede ser ventajoso enfriar la solución en más de una etapa. Por ejemplo, en algunas modalidades, la solución es primero enfriada a una temperatura intermedia, por ejemplo desde alrededor de  $45^{\circ}\text{C}$  hasta alrededor de  $50^{\circ}\text{C}$ , y luego es mantenida a esa temperatura por un período de tiempo, antes de enfriar a una temperatura inferior como se ha descrito arriba. Generalmente, manteniendo la solución a la temperatura intermedia por alrededor de diez minutos o por más tiempo, por alrededor de veinte minutos o durante más tiempo, por alrededor de treinta minutos o durante más tiempo, o por alrededor de 45 minutos o por más tiempo es suficiente. Preferentemente, la solución es mantenida a una temperatura intermedia desde alrededor de  $50^{\circ}\text{C}$  hasta alrededor de  $60^{\circ}\text{C}$ , más preferentemente desde alrededor de  $45^{\circ}\text{C}$  hasta alrededor de  $50^{\circ}\text{C}$ , por alrededor de treinta minutos.

Después de que el enfriamiento se ha completado, el producto crudo purificado puede ser recolectado por cualquier medio conveniente, por ejemplo filtrando la solución. Entonces, el producto crudo purificado puede ser lavado (por ejemplo con uno o más tratamientos con acetonitrilo pre-enfriado), y luego

secado por medio de procedimientos estándar, por ejemplo de 55°C hasta alrededor de 60°C, bajo vacío.

El producto crudo purificado obtenido desde la recristalización es luego disuelto en un solvente adecuado, y la solución resultante es depurada por medio de tratamiento con un agente depurador; es decir, un agente depurador es agregado a la solución, y luego es físicamente retirado, por ejemplo por filtración. Se puede utilizar cualquiera de los muchos agentes que son conocidos como útiles para adsorber impurezas en los regímenes de purificación sintética. En una modalidad preferida, el agente depurador es carbón.

Generalmente, el producto crudo purificado es disuelto en acetato de etilo para formar una solución de acetato de etilo. Generalmente, el producto crudo purificado es disuelto en alrededor de 18 hasta alrededor de 28 volúmenes de acetato de etilo, preferentemente alrededor de 23 volúmenes de acetato de etilo, preferentemente a temperatura elevada, por ejemplo desde alrededor de 70 °C hasta alrededor de 90 °C, preferentemente desde alrededor de 75 °C hasta alrededor de 80 °C.

En algunas modalidades, la solución de acetato de etilo es vuelto a enfriar a una temperatura inferior, por ejemplo de alrededor de 25 °C hasta alrededor de 45 °C antes de que se agregue el agente depurador.

0001

Generalmente el agente depurador, preferentemente carbón, es agregado al acetato de etilo solución en una cantidad de alrededor de 4 hasta alrededor de 5 gramos por litro de acetato de etilo solución, preferentemente alrededor de 4,4 gramos por litro de solución de acetato de etilo. La mezcla es agitada por alrededor de 0,5 hora, y la mezcla es luego filtrada para entregar una solución depurada.

En algunas modalidades, la solución depurada es luego concentrada, preferentemente hasta alrededor de 5 volúmenes hasta alrededor de 10 volúmenes respecto del volumen del producto crudo purificado. La solución depurada puede ser concentrada a través de una variedad de procedimientos estándar. Preferentemente, la concentración es realizada a presión atmosférica, por ejemplo por destilación. Durante la concentración, el compuesto puede comenzar a precipitar en la solución, formando una suspensión o lechada.

Entonces, se agrega un solvente no polar a la solución o suspensión concentrada para formar una solución o suspensión de solvente mixta. Preferentemente, el solvente no polar es agregado en una cantidad que es de alrededor de 4 hasta alrededor de 8 volúmenes respecto del volumen del producto crudo purificado. Preferentemente, el solvente no polar es agregado mientras que se mantiene la solución o suspensión a temperatura elevada, por ejemplo alrededor de 75°C hasta alrededor de 85°C. Una variedad de solventes no

polares se pueden utilizar, incluyendo solventes hidrocarbonatos de punto de ebullición adecuado, por ejemplo heptano, y éteres. Un solvente preferido es heptano.

El producto purificado es luego recolectado de la solución o suspensión de solvente mixta enfriando y realizando la separación física del producto sólido para formar la solución. Generalmente, la solución o suspensión de solvente mixta es luego enfriada para completar la cristalización del producto. Por ejemplo, la solución puede ser enfriada hasta alrededor de 0°C hasta alrededor de 5°C. Es generalmente ventajoso mantener la solución a la temperatura de enfriamiento por un período de tiempo después de que se ha completado el enfriamiento, para entregar un máximo rendimiento del producto. Generalmente, manteniendo la solución a 0°C hasta alrededor de 5°C, por alrededor de una hora o por un período de tiempo superior, por ejemplo hasta alrededor de 90 minutos, es suficiente.

En algunas modalidades, puede ser ventajoso enfriar la solución en más de una etapa. Por ejemplo, en algunas modalidades, la solución o suspensión de solvente mixta es primero enfriada a una temperatura intermedia, por ejemplo desde alrededor de 45°C hasta alrededor de 50°C, y luego en mantenida a esa temperatura por un período de tiempo, antes de enfriar a una temperatura inferior como se ha descrito antes. Generalmente, manteniendo la solución a la temperatura

intermedia por alrededor de diez minutos o por un período de tiempo superior, alrededor de veinte minutos o por un período de tiempo superior, alrededor de treinta minutos o por un período de tiempo superior, o alrededor de 45 minutos o por un período de tiempo superior es suficiente. Preferentemente, la solución es mantenida a una temperatura intermedia desde alrededor de 50°C hasta alrededor de 60°C, más preferentemente desde alrededor de 45°C hasta alrededor de 50°C, por alrededor de treinta minutos.

Después que se completa el enfriamiento, el producto purificado crudo puede ser recolectado a través de cualquier medio conveniente, por ejemplo, mediante el filtrado de la solución. El producto purificado crudo puede ser secado entonces por medio de procedimientos estándares, por ejemplo, bajo vacío, a 55°C hasta alrededor de 65°C para suministrar el compuesto purificado.

Los procedimientos de la invención proporcionan productos de alta pureza, por ejemplo, una pureza de alrededor de 99,0% o mayor, alrededor de 99,2% o mayor, o alrededor de 99,4% o mayor.

Los procedimientos de la invención típicamente proporcionan recubrimientos de compuesto (en relación con el

material de partida del producto crudo) de 80% o mayor, 83% o mayor, 86% o mayor, o 89% o mayor.

La presente invención también proporciona productos obtenidos por el procedimientos descrito aquí, que tienen una pureza de alrededor de 99,0% o mayor, alrededor de 99,2% o mayor, o alrededor de 99,4% o mayor.

Como se utiliza aquí, el término "alquilo" o "alquilenos" significa que se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que está encadenado en forma recta o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo y isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y los similares. Un grupo alquilo puede contener desde 1 hasta alrededor de 20, desde 2 hasta alrededor de 20, desde 1 hasta alrededor de 10, desde 1 hasta alrededor de 8, desde 1 hasta alrededor de 6, desde 1 hasta alrededor de 4, o desde 1 hasta alrededor de 3 átomos de carbono.

Como se utiliza aquí, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Ejemplos de grupos alqueno incluyen etino, propeno, buteno, penteno, hexeno, butadieno, pentadieno, hexadieno y los similares.

Como se utiliza aquí, "alquino" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces carbono-carbono

triples. Ejemplos de grupos alquínilo incluyen etínilo, propínilo, butínilo, pentínilo y los similares.

Como se utiliza aquí, "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo.

Como se utiliza aquí, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Ejemplos de grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y los similares.

Como se utiliza aquí, "arilo" se refiere a un grupo aromático mono o bicíclico de 6-10 átomos de carbono que incluye fenilo y naftilo.

Como se utiliza aquí, "trifluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por tres átomos de fluor. Un grupo trifluoroalquilo puede contener desde 1 a alrededor de 20, desde 2 a alrededor de 20, desde 1 a alrededor de 10, desde 1 a alrededor de 8, desde 1 a alrededor de 6, desde 1 a alrededor de 4, o desde 1 a alrededor de 3 átomos de carbono. Un ejemplo de trifluoroalquilo es trifluorometilo.

Como se utiliza aquí, "trifluoroalcoxi" se refiere a grupos alcoxi sustituidos con tres átomos de fluor. Un grupo trifluoroalcoxi puede contener desde 1 a alrededor de 20, desde 2 a alrededor de 20, desde 1 a alrededor de 10, desde 1 a alrededor de 8, desde 1 a alrededor de 6, desde 1 a alrededor de 4, o desde 1 a alrededor de 3 átomos de carbono. Un ejemplo de trifluoroalcoxi es trifluorometoxi.

En varios lugares en la presente memoria descriptiva los sustituyentes de los compuestos de la invención están descritos en grupos o en rangos. Se pretende específicamente que la invención incluya cada una y todas las sub-combinaciones individuales de los miembros de cada grupo o rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se pretende que individualmente describa, específicamente, metilo, etilo, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub> y alquilo C<sub>6</sub>.

Los compuestos de la presente invención pueden contener átomos asimétricos, y algunos de los compuestos pueden contener uno o más átomos asimétricos o centros, los cuales pueden, de esa manera, dar origen a isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros. La presente invención incluye tales isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros (isómeros geométricos); así como también los estereoisómeros R y S enantioméricamente puros, racémico y resuelto,; así como también otras mezclas de estereoisómeros R y S y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Los isómeros ópticos pueden ser obtenidos en forma pura por medio de procedimientos estándares conocidos por aquellos técnicos en el arte, e incluyen, pero no están limitados a, la formación de sales diastereoméricas, resolución cinética y síntesis asimétrica. También se entiende que esta invención abarca todos los regioisómeros posibles, y las mezclas de los mismos, los cuales pueden ser obtenidos en forma pura por medio de

procedimientos de separación estándares conocidos por aquellos técnicos en el arte, e incluyen, pero no están limitados a, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina y cromatografía líquida de alta eficiencia.

Los procedimientos descritos aquí pueden ser llevados a cabo en presencia de aire o bajo una atmósfera inerte. Típicamente, los procedimientos son realizados en la presencia de aire.

Se puede apreciar que ciertas características de la invención, las cuales son, para claridad, descritas en el contexto de modalidades separadas, pueden ser provistas también en una modalidad única. De manera contraria, varias características de la invención, las cuales son, para abreviar, descritas en el contexto de una modalidad única, pueden ser también provistas separadamente o en cualquier sub-combinación adecuada.

Los procedimientos de la invención son adecuados para la purificación de compuestos de Fórmula I en cualquier escala conveniente, por ejemplo, mayor que alrededor de 0,01 mg, 0,10 mg, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 1g, 10g, 100g, 1kg, 10 kg o más. Los procedimientos son particularmente ventajosos para una purificación a escala amplia (por ejemplo, mayor que alrededor de diez gramos).

La invención será descrita en mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los ejemplos siguientes se ofrecen

para propósitos ilustrativos y no se pretende que limiten la invención de ninguna manera. Aquellos técnicos en el arte reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no-críticos los cuales pueden ser cambiados o modificados para entregar esencialmente los mismos resultados.

#### EJEMPLOS

##### EJEMPLO 1

Preparación de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinilbenzoxazol-5-ol

Un hidrogenador de 2 galones (7,6 litros) fue cargado (300 g, 0,926 moles) de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-bromobenzoxazol-5-ol, (9,1 g, 3,3%) de tri-o-tolilfosfina, (2,1 g 1 %) de diacetato de paladio, (4,5 L) de acetonitrilo y (375g, 4 equivalentes) de trietilamina. El hidrogenador fue purgado con nitrógeno, y con etileno; y luego la presión fue ajustada a 50 psi (2,5 kg/cm<sup>2</sup>). La mezcla de reacción fue calentada a 75 °C y mantenida durante 16 horas, momento en el cual la toma de muestra de cromatografía HPLC indicó un 0,2% de material de partida residual. La mezcla fue enfriada a 35-40 °C y filtrada a través de un cartucho de 0,2μ, y lavada con (1,2 L) de 1,2-dietoxietano. El filtrado fue concentrado bajo vacío en 1,2 L de agua, (1,5 L) y se agregaron (1,2 L) de 1,2-dietoxietano. El pH fue ajustado a 11-12, agregando 1,4L de 2N NaOH a 15-20°C. Las fases fueron separadas, y la fase orgánica

fue extraída con (300 ml) de agua, y (20 mL) de 2 N NaOH. La fase acuosa combinada fue lavada con (2 x 900 mL) de 1,2-dietoxietano. El pH fue ajustado a 2,5-3,5, agregando 500 mL de 4N HCl a 15-20 °C. Después de mantener durante 4 horas, el sólido fue filtrado y lavado con (3 x 200 mL) de agua.

La torta húmeda fue suspendida en acetona (1.822 mL) y calentada a 54-60 °C y luego mantenida para su disolución completa. Mientras se mantuvo a 54-60 °C, se agregó (1.822 mL) de acetonitrilo durante 0,5 horas. La solución fue concentrada por destilación a presión atmosférica a un volumen de 1,8-2,0 L, luego el concentrado fue enfriado a 45-50 °C y mantenido durante 0,5 horas; luego enfriado de -3 a 3 °C y mantenido durante 1 hora. El sólido fue filtrado y lavado con acetonitrilo preenfriado de (2 x 200 mL); luego enfriado en un horno de vacío a 55-65°C y 5-10 mm Hg durante 24 horas para dar 180 g (rendimiento 71,5%) de producto.

El producto obtenido anterior fue disuelto en (23 volúmenes) de acetato de etilo a 75-80°C. La solución resultante fue enfriada a 25-45°C y tratada con carbón vegetal. El filtrado fue luego concentrado a presión atmosférica a 7 volúmenes, y se le agregó (6 volúmenes) de heptano a la lechada, mientras se mantuvo a 75-80°C. La solución fue luego enfriada a 45-50°C, y mantenida por 0,5 horas, luego enfriada a 0-5°C, y mantenida durante 1 hora. El sólido fue filtrado, secado a 55-

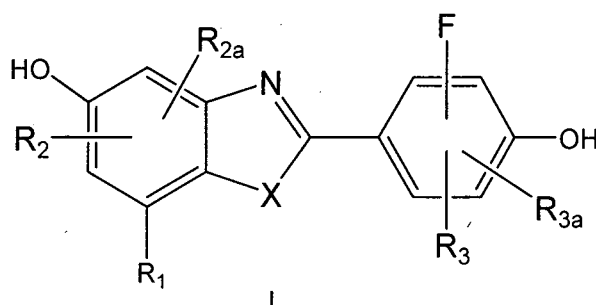
65°C, 5-10 mmHg, para suministrar una recuperación de un 87% y una pureza del 99,4%.

Como aquellos expertos en la técnica apreciarán, se pueden realizar numerosos cambios y modificaciones a las modalidades preferidas de la invención sin apartarse del espíritu de la invención.

Se pretende que todas tales variaciones estén comprendidas dentro del campo de aplicación de la invención. Se pretende que cada una de las patentes, solicitudes y publicaciones impresas, incluyendo los libros mencionados en este documento de patente estén incorporados, en su totalidad, como referencia en la presente memoria.

# REIVINDICACIONES

1. un procedimiento para purificar un compuesto de la Fórmula I:



en donde:

$R_1$  es alquenilo de 2-7 átomos de carbono; en donde la porción alquenilo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y que son seleccionados entre hidroxilo,  $-CN$ , halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi,  $-COR_5$ ,  $-CO_2R_5$ ,  $-NO_2$ ,  $CONR_5R_6$ ,  $NR_5R_6$  y  $N(R_5)COR_6$ ;

$R_2$  y  $R_{2a}$  son cada uno, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono,

000-2

trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; en donde las porciones alquilo, alquenilo o alquinilo están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes y que son seleccionados a partir de hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> y N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub>, y R<sub>3a</sub> son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; en donde las porciones alquilo, alquenilo, o alquinilo están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, y que son seleccionados desde hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> y N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono;

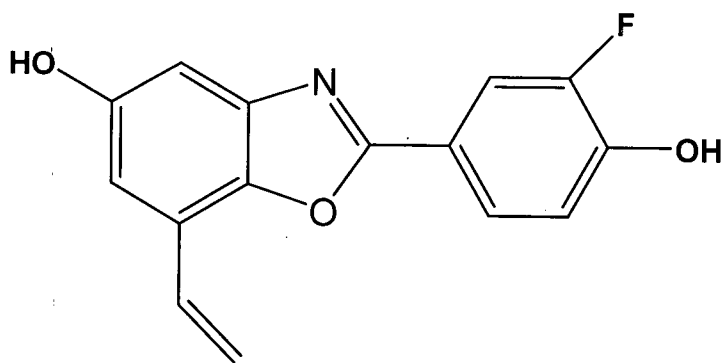
X es O, S, o NR<sub>7</sub>; y

R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> o -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;

a partir de una mezcla que comprende dicho compuesto y al menos una impureza, CARACTERIZADO porque comprende las etapas de:

- a) la recristalización de dicho compuesto desde una solución que comprende acetona y acetonitrilo, para proporcionar un producto purificado crudo;
- b) disolver dicho producto purificado crudo en una solución que comprende acetato de etilo;
- c) tratar dicha solución que comprende acetato de etileno con un agente clarificante, para formar una solución clarificada;
- d) opcionalmente concentrar dicha solución clarificada para formar una solución clarificada concentrada o lechada;
- e) agregar un solvente no-polar a dicha solución clarificada o dicha solución concentrada clarificada o lechada para formar una solución solvente mezclada o lechada; y
- f) recolectar el compuesto purificado desde dicha solución solvente mezclada o lechada.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque dicho compuesto tiene la Fórmula I:



3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque la etapa (a) comprende:

(i) disolver dicho compuesto desde dicha mezcla en acetona para formar una solución;

(ii) agregar acetonitrilo a la solución de la etapa (i) para formar una segunda solución; y

(iii) enfriar la segunda solución.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO porque la disolución de dicha etapa (i) se realiza a una temperatura mayor que alrededor de 50°C.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO porque en la etapa (ii):

el volumen de acetonitrilo agregado a dicha solución es desde alrededor de 40% a alrededor de 65% del volumen de dicha solución; y

el acetonitrilo es agregado a dicha solución mientras dicha solución es mantenida a una temperatura de más de alrededor de 50°C.

6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, CARACTERIZADO porque la etapa (ii) comprende, además, concentrar dicha segunda solución a alrededor de la mitad de su volumen.

7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, CARACTERIZADO porque la etapa (iii) comprende, además:

enfriar dicha segunda solución hasta una temperatura desde alrededor de 45°C a alrededor de 50°C, y mantener dicha segunda solución a alrededor de dicha temperatura por un periodo de tiempo; y

además, enfriar dicha segunda solución hasta una temperatura desde alrededor de -10°C a alrededor de 10°C, y mantener dicha segunda solución a alrededor de dicha temperatura por un periodo de tiempo adicional.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque comprende, además:

filtrar dicha segunda solución para recolectar un producto purificado crudo; y

lavar y opcionalmente secar dicho producto purificado crudo.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO porque:

dicha disolución de dicha etapa (i) se realiza a una temperatura de más de alrededor de 50°C;

en la etapa(ii), el volumen de acetonitrilo agregado a dicha solución es desde alrededor de 40% a alrededor de 65% del volumen de dicha solución;

en la etapa(ii), el acetonitrilo es agregado a dicha solución, mientras dicha solución es mantenida a una temperatura de más de alrededor de 50°C;

la etapa (ii) comprende, además, concentrar dicha segunda solución a alrededor de la mitad de su volumen;

la etapa (iii) comprende, además, enfriar dicha segunda solución hasta una temperatura desde alrededor de 45°C a alrededor de 50°C, y mantener dicha segunda solución a alrededor de dicha temperatura por hasta alrededor de 45 minutos, y además, enfriar dicha segunda solución hasta una temperatura desde alrededor de -10°C a alrededor de 10°C, y

mantener dicha segunda solución a alrededor de dicha temperatura por hasta alrededor de 90 minutos;

y en donde dicho procedimiento comprende, además, filtrar dicha segunda solución para recolectar un producto purificado crudo, y opcionalmente lavar y opcionalmente secar dicho producto purificado crudo.

10. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO porque:

en la etapa(b), dicho producto purificado crudo es disuelto en alrededor de 18 a alrededor de 28 volúmenes de acetato de etilo a una temperatura desde alrededor de 70 °C a alrededor de 90 °C para formar una solución de acetato de etilo.

11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO porque dicho tratamiento de la etapa (c) comprende:

poner en contacto dicha solución que comprende acetato de etilo con carbón vegetal a temperatura elevada para formar una mezcla y filtrar dicha mezcla para proporcionar dicha solución clarificada; y

concentrar dicha solución clarificada a alrededor de 5 volúmenes hasta alrededor de 10 volúmenes en relación con

dicho producto purificado crudo para formar una solución clarificada concentrada o lechada.

12. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADO porque dicha adición de dicho solvente no-polar de la etapa (e) comprende agregar desde alrededor de 4 a alrededor de 8 volúmenes de dicho solvente no-polar a una temperatura desde alrededor de 65°C a alrededor de 90°C de dicha solución clarificada concentrada o lechada.

13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque dicho solvente no-polar de dicha etapa (e) comprende heptano.

14. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADO porque dicha recolección de la etapa (e) comprende enfriar dicha solución solvente mezclada o lechada hasta una temperatura desde alrededor de 45°C a alrededor de 50°C;

mantener dicha temperatura por un periodo de tiempo;

además, enfriar dicha a solución solvente mezclada o lechada a una temperatura inferior de desde alrededor de -10°C

a alrededor de 10°C, para formar un lechada solvente mezclada enfriada; y

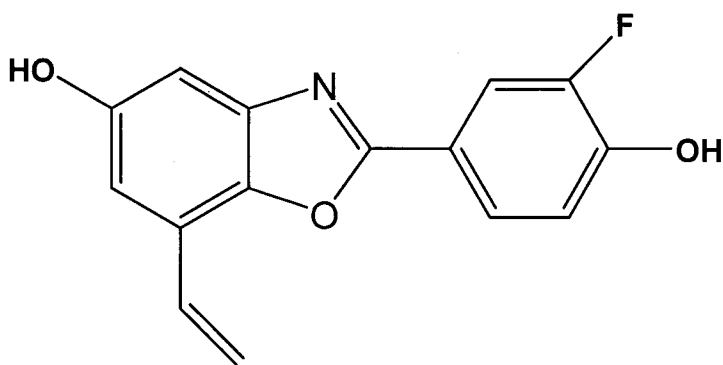
mantener baja dicha temperatura por un periodo de tiempo.

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO porque comprende, además;

filtrar dicha lechada solvente mezclada enfriada para recolectar dicho compuesto purificado; y

opcionalmente, lavar y opcionalmente secar dicho compuesto purificado.

16. Un procedimiento de purificación de un compuesto de la Fórmula I:



I

a partir de una mezcla que comprende dicho compuesto y al menos una impureza, CARACTERIZADO porque comprende las etapas de:

a) disolver dicho compuesto desde dicha mezcla en acetona a temperatura elevada para formar la primera solución;

- b) agregar a dicha primera solución una cantidad de acetonitrilo que es desde alrededor de 40% a alrededor de 65% del volumen de dicha primera solución, mientras se mantiene dicha temperatura elevada, para formar la segunda solución;
- c) concentrar dicha segunda solución para formar una segunda solución concentrada;
- d) enfriar dicha segunda solución concentrada para formar un precipitado de producto purificado crudo;
- e) recolectar dicho producto purificado crudo;
- f) opcionalmente, lavar y, opcionalmente, secar dicho producto purificado crudo;
- g) disolver dicho producto crudo en acetato de etilo a temperatura elevada para formar una tercera solución;
- h) poner en contacto dicha tercera solución con carbón vegetal para formar una mezcla;
- i) filtrar dicha mezcla para proporcionar una solución clarificada;
- j) concentrar dicha solución clarificada para formar una solución clarificada concentrada o lechada;
- k) agregar heptano a dicha solución clarificada concentrada o lechada a temperatura elevada;
- l) enfriar la solución clarificada concentrada o lechada para formar una dicha solución solvente mezclada o lechada; y
- m) recolectar el compuesto purificado desde la solución subsecuentemente enfriada o lechada.

17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque:

la temperatura elevada en la etapa (a) es mayor que alrededor de 50 °C;

en la etapa (c), la segunda solución es concentrada a alrededor de la mitad de su volumen; y

en la etapa (d), la segunda solución concentrada es enfriada hasta una temperatura desde alrededor de 45°C a alrededor de 50°C, y dicha segunda solución es mantenida a alrededor de dicha temperatura por un periodo de tiempo; y la segunda solución concentrada es, además, enfriada hasta una temperatura desde alrededor de -10°C a alrededor de 10°C, y dicha segunda solución es mantenida a alrededor de dicha temperatura por un periodo de tiempo.

18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque:

en la etapa (g), dicho producto crudo es disuelto en alrededor de 18 a alrededor de 28 volúmenes de acetato de etilo a temperatura elevada;

en la etapa (h), dicha tercera solución se pone en contacto con dicho carbón vegetal a una temperatura de hasta alrededor de 50°C para formar dicha mezcla;

en la etapa (j), dicha solución clarificada es concentrada a alrededor de 5 hasta alrededor de 7 volúmenes, en

relación con dicho producto purificado crudo a presión atmosférica, para formar dicha solución clarificada concentrada o lechada;

en la etapa (k), alrededor de 4 a alrededor de 8 volúmenes de heptano es agregado a dicha solución clarificada concentrada o lechada, a una temperatura de hasta alrededor de 90°C; y

en la etapa (l), dicho enfriamiento de dicha solución clarificada concentrada o lechada comprende:

i) enfriar dicha solución solvente mezclada o lechada hasta una temperatura desde alrededor de 45°C a alrededor de 50°C y mantener dicha temperatura de hasta alrededor de 45 minutos después, que se ha completado el enfriamiento; y

ii) además, enfriar dicha solución solvente mezclada o lechada hasta una temperatura desde alrededor de -10°C a alrededor de 10°C y mantener dicha temperatura hasta alrededor de 90 minutos después que se ha completado el enfriamiento.

19. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, CARACTERIZADO porque la pureza de dicho compuesto purificado es de alrededor de 99,0% o mayor.

20. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, CARACTERIZADO porque la pureza de dicho compuesto purificado es de alrededor de 99,2% o mayor.

21. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, CARACTERIZADO porque la pureza de dicho compuesto purificado es de alrededor de 99,4% o mayor.

22. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, CARACTERIZADO porque la recuperación de dicho compuesto desde dicha mezcla es alrededor de 80% o mayor.

23. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, CARACTERIZADO porque la recuperación de dicho compuesto desde dicha mezcla es alrededor de 83% o mayor.

24. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, CARACTERIZADO porque la recuperación de dicho compuesto desde dicha mezcla es alrededor de 86% o mayor.

25. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, CARACTERIZADO porque la recuperación de dicho compuesto desde dicha mezcla es alrededor de 89% o mayor.

26. Un producto obtenido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-25, CARACTERIZADO porque dicho producto tiene una pureza de alrededor de 99,4% o mayor.

27. Un producto susceptible de ser obtenido por medio del procedimiento definido de acuerdo con cualquiera de sus reivindicaciones 1 a 25, CARACTERIZADO porque dicho producto tiene una dureza de alrededor de 99,4% o mayor.

## TITULO

Proceso para la purificación de compuestos benzoxazol  
substituidos

## RESUMEN

La presente invención proporciona un procedimiento para la purificación de compuestos benzoxazol sustituidos y, en particular el 2-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-7-vinil-benzoxazol-5-ol. El procedimiento incluye la recristalización del compuesto desde una solución que comprende acetona y acetonitrilo; tratando el producto purificado crudo con un agente clarificante en una solución que comprende acetato de etilo, y precipitar o triturar el compuesto desde un sistema de mezcla de solventes.

## PATENT COOPERATION TREATY

mrs/FS

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND  
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL  
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATIONTo: COZEN O'CONNOR  
Attn. Straher, Michael P.  
1900 Market Street  
Philadelphia, Pennsylvania  
UNITED STATES OF AMERICA  
**RECEIVED**  
COZEN IP DEPT.

JUL 15 2006

(PCT Rule 44.1)

DUE DATE 8-5-06

VIA DATE 9-5-06

DOCUMENTED BY 10-5-06

Date of mailing  
(day/month/year)

05/07/2006

Applicant's or agent's file reference

AM101848

withd 115-500

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2006/007887

(182850)

International filing date  
(day/month/year)

06/03/2006

Applicant

WYETH

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 **19 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 19 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) 340-3016

Authorized officer

Eva Bleijs

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220

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 latter 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*, Volume I/A, 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 I/A, paragraph 296).

#### 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 (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 TREATY

## PCT

000008

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                    |                                                                                                  |                                                         |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>AM101848  | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/US2006/007887 | International filing date (day/month/year)<br>06/03/2006                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>07/03/2005 |
| Applicant<br>WYETH                                 |                                                                                                  |                                                         |

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 4 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

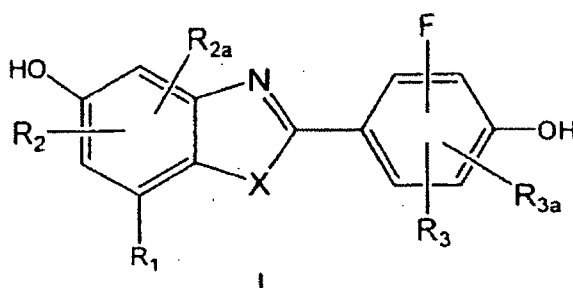
# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2006/007887 000000

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention provides processes for the purification of substituted benzoxazole compounds of formula (I), and in particular 2-(3-fluoro-4-hydroxy-phenyl)-7-vinyl- benzoxazol-5-ol. The processes include recrystallizing the compound from a solution comprising acetone and acetonitrile; treating the crude purified product with a clarifying agent in a solution comprising ethyl acetate, and precipitating or triturating the compound from a mixed solvent system.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/007887 00030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D263/56

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, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                               | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | US 2003/199562 A1 (MALAMAS MICHAEL S ET AL) 23 October 2003 (2003-10-23)                                                                                                                                                                                                                                                                         | 26,27                 |
| A         | example 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1-25                  |
| X         | WO 03/050095 A (WYETH)<br>19 June 2003 (2003-06-19)<br>examples 32,33,64                                                                                                                                                                                                                                                                         | 26,27                 |
| X         | MALAMAS M S ET AL: "Design and synthesis of aryl diphenolic azoles as potent and selective estrogen receptor-beta ligands" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 47, no. 21, 7 October 2004 (2004-10-07), pages 5021-5040, XP002349752<br>ISSN: 0022-2623<br>compounds 114,115,117,118,121-127,135-136 | 26,27                 |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 2006

Date of mailing of the international search report

05/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

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) 340-3016

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

International application No  
PCT/US2006/007887 00001

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 2003199562 A1                          | 23-10-2003          | US 2005239851 A1           | 27-10-2005          |
|                                           |                     | US 2005080117 A1           | 14-04-2005          |
| WO 03050095 A                             | 19-06-2003          | AU 2002353014 A1           | 23-06-2003          |
|                                           |                     | BR 0214767 A               | 09-11-2004          |
|                                           |                     | CA 2467517 A1              | 19-06-2003          |
|                                           |                     | CN 1646504 A               | 27-07-2005          |
|                                           |                     | EP 1451165 A1              | 01-09-2004          |
|                                           |                     | HU 0500010 A2              | 28-04-2005          |
|                                           |                     | JP 2005520794 T            | 14-07-2005          |
|                                           |                     | MX PA04005306 A            | 13-09-2004          |

# PATENT COOPERATION TREATY

00092

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

## PCT

To:

see form PCT/ISA/220

### WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference  
see form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**  
See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/US2006/007887

International filing date (day/month/year)  
06.03.2006

Priority date (day/month/year)  
07.03.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
INV. C07D263/56

Applicant  
WYETH

#### 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/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

#### 3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas  
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl  
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of  
this opinion

see form  
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Fritz, M

Telephone No. +31 70 340-3024



**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

000003

International application No.  
PCT/US2006/007887

---

**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**

International application No.  
PCT/US2006/007887

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

|                               |             |            |
|-------------------------------|-------------|------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 1-25       |
|                               | No: Claims  | 26-27      |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 16-25      |
|                               | No: Claims  | 1-15,26-27 |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-27       |
|                               | No: Claims  |            |

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING  
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/007887

**Re Item V**

**Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

- D1: US 2003/199562 A1 (MALAMAS MICHAEL S ET AL) 23 October 2003 (2003-10-23)  
D2: WO 03/050095 A (WYETH) 19 June 2003 (2003-06-19)  
D3: MALAMAS M S ET AL: "Design and synthesis of aryl diphenolic azoles as potent and selective estrogen receptor-beta ligands" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 47, no. 21, 7 October 2004 (2004-10-07), pages 5021-5040, XP002349752 ISSN: 0022-2623

A higher degree of purity does not render novelty to already known compounds. As representatives of the compounds I are already known from D1 (ex. 24, title cpd.), D2 (ex. 32, 33, 64) and D3 (cpds. 114, 115, 117, 118, 121-127, 135-136) the subject-matter of claims 26-27 is not novel in the sense of Article 33(2) PCT.

The novelty of claims 1-25 is acknowledged (Art. 33(2) PCT).

Closest prior art for the process claims is ex. 24, route a, step c of D1.

The problem underlying the present application was to provide a further process for the purification of the compounds I.

This problem has been solved for those compounds I which are benzoxazoles, as can be seen in the description.

A crude representative of the compounds I is obtained in D1 by recrystallisation in a mixture of ethylacetate and hexanes, while both the processes according to claims 1-15 and claims 16-25 of the present case comprise i. one further recrystallisation step and ii. the additional treatment with a clarifying agent.

To arrive at the process according to the present case a skilled man being aware of D1 therefore had to carry out two different modifications of the purification process described in this prior art.

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING  
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/007887

While only one modification only could be considered well within the abilities of a skilled man, two cannot be considered obvious; it is - in this regard - noted that especially the treatment with a clarifying agent is nowhere suggested in D1.

An inventive step in the sense of Article 33(3) PCT can therefore be acknowledged for the subject-matter of claims 16-25 as well as that part of the subject-matter of claims 1-15 which relates to benzoxazole derivatives.

In case of the benzothiazoles and benzimidazoles (which are also comprised in the scope of the compounds I as defined in claim 1) it has not been shown that the purification process is also applicable on these substances, i.e. it is not clear whether the problem was solved in that case.

Further objections:

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D2-D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

The term "about" used in claims 4-7,9-12,14,17-27 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear (Article 6 PCT).

The term "clarifying agent" employed in claim 1 should be precised (Art. 6 PCT).

Claim 27 is drafted as a product-by-process claim. This is only allowable, if there is no other way to describe the product, which is, however, not the case here.

By consequence the subject-matter of this claim does not fulfil the requirements of Art. 6 PCT.

RECEIVED  
COZEN IP DEPT

PATENT COOPERATION TREATY

MP5/FS  
PCT/US2006/007887

WYTH+0115-100  
182850

00007

JUN 12 2006

From the INTERNATIONAL BUREAU

DUE DATE N/A  
MAX DATE N/A  
DOCKETED BY CM

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

STRAHER, Michael, P.  
COZEN O'CONNOR  
1900 Market Street  
Philadelphia, Pennsylvania 19103  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

|                                                                      |                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day-month-year)<br>30 May 2006 (30.05.2006)         |                                                                          |
| Applicant's or agent's file reference<br>AM101848                    | IMPORTANT NOTIFICATION                                                   |
| International application No.<br>PCT/US2006/007887                   | International filing date (day-month-year)<br>06 March 2006 (06.03.2006) |
| International publication date (day-month-year)<br>Not yet published | Priority date (day-month-year)<br>07 March 2005 (07.03.2005)             |
| Applicant<br>WYETH et al                                             |                                                                          |

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

| Priority date              | Priority application No. | Country or regional Office<br>or PCT receiving Office | Date of receipt<br>of priority document |
|----------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 07 March 2005 (07.03.2005) | 60/659,212               | US                                                    | 02 May 2006 (02.05.2006)                |

Asm/lych  
6/9/06  
Copy sent to Client

|                                                                                                                                 |                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br>Facsimile No. +41 22 338 82 70 | Authorized officer<br>Beate Giffo-Schmitt<br>Facsimile No. +41 22 338 87 20<br>Telephone No. +41 22 338 92 41 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                         |                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                                                                                   | (51) Int Cl: C07D 263/56                                                            |
| 22) Fecha de solicitud:                                                                                                                                                                                 | (71) Solicitante(s) WYETH                                                           |
| (30) Prioridad    (31) No. 60/659,212    (32) Fecha 07/03/05    (33) País US                                                                                                                            | (72) Inventor(es) IERA, Silvio                                                      |
|                                                                                                                                                                                                         | (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ                                               |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: 07/10/07<br>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud: 06/03/06<br>No. de solicitud PCT/US2006/007887 | (87) Publicación internacional<br>Fecha: 14/09/06<br>N° publicación: WO/2006/096624 |
| (54) Título: PROCESO PARA LA PURIFICACIÓN DE COMPUESTOS BENZOXAZOL SUBSTITUIDOS                                                                                                                         |                                                                                     |

Reivindicación(es):

La presente invención proporciona un procedimiento para la purificación de compuestos benzoxazol sustituidos y, en particular el 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-benzoxazol-5-ol. El procedimiento incluye la recristalización del compuesto desde una solución que comprende acetona y acetonitrilo; tratando el producto purificado crudo con un agente clarificante en una solución que comprende acetato de etilo, y precipitar o triturar el compuesto desde un sistema de mezcla de solventes.



No. 07-090810- -00000-0000

Fecha: 2007-09-04 15:55:16 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

## REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A 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 [ ]
- ◆ 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 [ ]

Firma Responsable

Fecha 04 SET. 2007

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](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

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

Folio 102

2020  
Bogotá D.C.,

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

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 7 90810           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2006/007887 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 07/10/2007        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 4353              |
|            | 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,

**23 OCT. 2007**

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

jfernand