

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

DNN
Nov

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-90814

54. TITULO: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE
COMPUESTOS BENZOXAZOL SUSTITUIDOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: C07D 263/57

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

No. 07-090814- -00000-0000

Fecha: 2007-09-04 15:56:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

7/10/2007

①

X

□

X

②

--	--

11

11

11

Número

3

X

1

11

1

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

④

Nacionalidad o Domicilio: Canadiense

5 PCT (85)

Fecha 06-MAR-06

Fecha 14-SEP-06

⑥ Título (54)

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS BENZOXAZOL SUSTITUIDOS

⑦ Clasificación Internacional (51)

C07D 263/57, C07D 235/18, C07D 277/66

8 Prioridad

(33) Pais de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI	X
----	---

NO ☐

US

07-MAR-05

60/659,138

⑨ Comprobante de pago No. 07-66629

Fecha 16-AGO-07

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

10

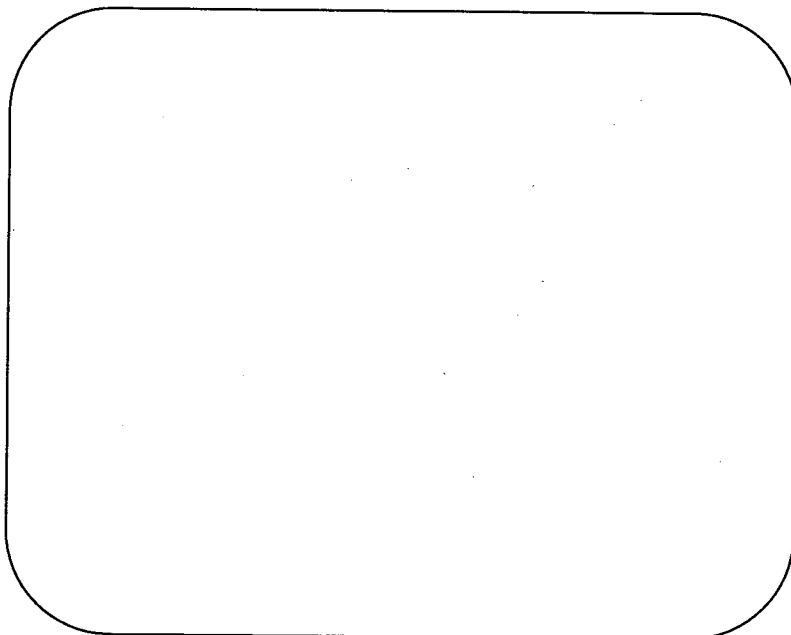
ANEXOS

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 CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-090814- -00000-0000

Fecha: 2007-09-04 15:56:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 66,629
FECHA : AGOSTO 16 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	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° 2308072 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

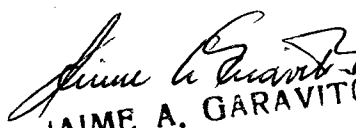
5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 1 DE MAYO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A290277
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

[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")

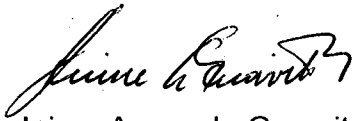

JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

00005

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2308072 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"]

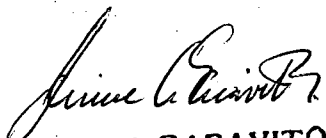
La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



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 # 86757



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

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 1ST DAY OF MAY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A290277
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

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

00007

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

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, Rodriguez & 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/US2006/007793 and entitled "PROCESS FOR THE PREPARATION 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 25th day of April 2007

Signature of the person issuing the Power

WYETH



William 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/US2006/007793 y titulada "PROCESO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE BENZOXAZOL SUSTITUIDO"

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

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 25th 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 **William H. Calnan** ^{DA FE}

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 Junta Directiva celebrada el 26 de abril de 2006

Michelle L. McGowan
Notary Public

El Notario Público

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

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2308073 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:
CATHERINE T. MANCUSO
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE CATHERINE T. MANCUSO, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 18 DE MAYO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A292194
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

AM101849 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. 60/659.138 y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para la invención titulada: "PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2308073 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.

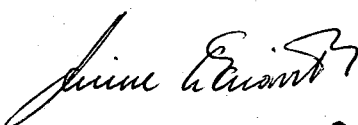
Fechado hoy 20 de abril de 2007 en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

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) Catherine Mancuso, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "Catherine T. Mancuso. Notario Público de Nueva Jersey. No. 2271965. Calificado en el Condado de Morris. Mi comisión vence el 8 de febrero de 2011"]

[Sello realzado que dice: "Catherine T. Mancuso. Notario Público. Estado de N.J."]

00011

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2308073 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. (parcialmente ilegible) 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

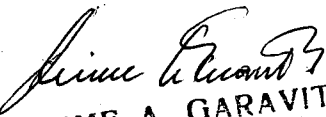
por medio del presente vende, cede y transfiere a la CESIONARIA:

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 PREPARACIÓN 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
Dec 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2308073 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. 60/659.138 presentada el 7 de marzo de 2005.

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

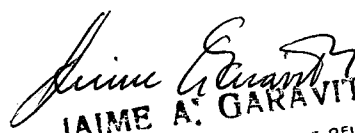
☒ y cualquier equivalente de la(s) misma(s) en un país extranjero,

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
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

00013
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2308073 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
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

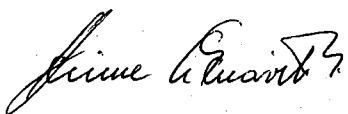
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2308073 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República 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

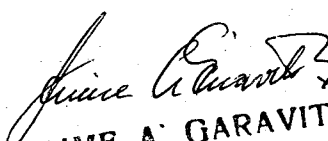
[Sello en tinta que dice: "Line MARTIN, notario para la Provincia de Quebec, Canadá. Mi comisión es vitalicia")]

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 # 86679



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

00015

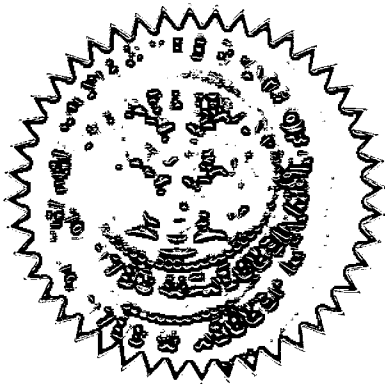
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 18TH DAY OF MAY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A292194
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

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. 60/659,138, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "PROCESS FOR THE PREPARATION 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 20th day of April, 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

Michelle L. McGowan

Michelle L. McGowan
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 20th 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.

Catherine J. Mancuso

Notary Public

CATHERINE J. MANCUSO
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2271965
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 8, 2011

00017

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 PREPARATION 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. 60/659,138 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 6th 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.

J. Leclerc
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 2006/096584 A1**

(51) International Patent Classification:

C07D 263/57 (2006.01) C07D 235/18 (2006.01)  
C07D 277/66 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/007793

(22) International Filing Date: 6 March 2006 (06.03.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/659,138 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) Agents: **STRAHER, Michael, P. et al.**; 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.

WO 2006/096584 A1

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

(57) Abstract: The present invention relates to processes for the preparation of substituted benzoxazole compounds, and in particular 2-(3-fluoro-4-hydroxy-phenyl)-7-vinyl-benzoxazol-5-ol. The processes include the vinylation of a substituted benzoxazole compound having an appropriate substitutable moiety.

PROCESS FOR THE PREPARATION OF SUBSTITUTED  
BENZOXAZOLE COMPOUNDS

This application claims benefit of priority to US provisional patent application  
5 serial no. 60/659,138 filed on March 7, 2005, which is hereby incorporated in its  
entirety.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to processes for the preparation of substituted  
10 benzoxazole compounds, and in particular 2-(3-fluoro-4-hydroxy-phenyl)-7-vinyl-  
benzoxazol-5-ol. The processes include the vinylation of a substituted benzoxazole  
compound having an appropriate substitutable moiety.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 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),  
Epperson, et al., Psychosomatic Medicine 61: 676-697 (1999), Crandall, Journal of  
Womens Health & Gender Based Medicine 8: 1155-1166 (1999), Monk and Brodaty,  
20 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)]. Estrogens can exert effects on tissues in several ways, and the most well  
25 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  
members of this family include the progesterone, androgen, glucocorticoid and  
mineralocorticoid receptors. Upon binding ligand, these receptors dimerize and can  
30 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

5 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)].

10 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)].

15 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

20 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.,

25 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

30 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

00000

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  
5 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)].

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  
10 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 continuum between estrogen receptor agonist and estrogen receptor antagonist activity and indeed some compounds behave as estrogen receptor agonists in some  
15 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 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  
20 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 conformations when binding ligands. However, the consequence and subtlety of these changes has been only recently revealed. The three dimensional structures of  
25 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 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  
30 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

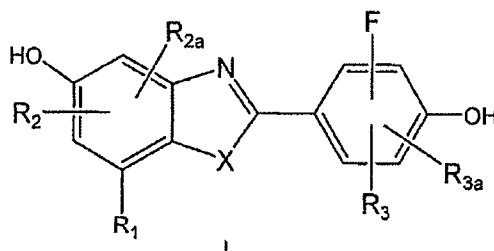
and diethylstilbesterol. A different peptide was shown to distinguish between clomiphene bound to ER $\alpha$  and ER $\beta$ . These data indicate that each ligand potentially places the receptor in a unique and unpredictable conformation that is likely to have distinct biological activities.

- 5 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 in estrogen levels between males and females.

- 10 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 preparation are of great value. This invention is directed to these, as well as other, important ends.

# 15 SUMMARY OF THE INVENTION

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



wherein:

- 20 R<sub>1</sub> is alkenyl of 2-7 carbon atoms; wherein the alkenyl moiety 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>;
- 25 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

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>;

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 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>;

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

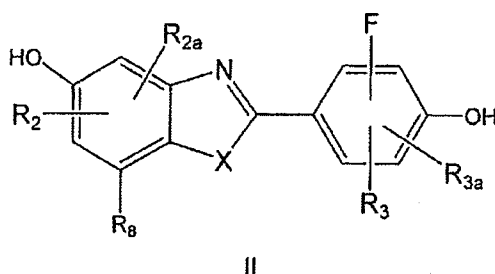
X is O, S, or NR<sub>7</sub>; and

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

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

comprising:

reacting a compound of Formula II:



II

wherein:

R<sub>8</sub> is chloride, bromide, iodide, mesylate, tosylate, triflate, nonaflate or a diazonium salt;

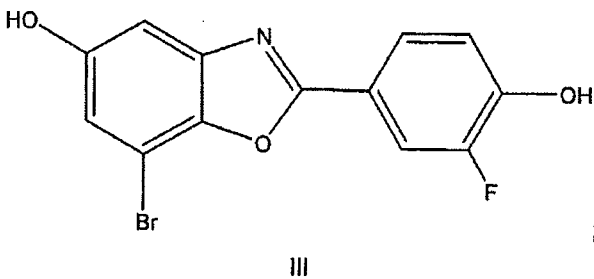
with an alkene having from 2 to about 7 carbon atoms, and which is optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>,

-NO<sub>2</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> or -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>;

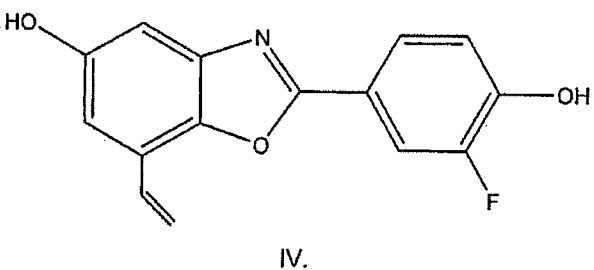
with an alkene;

in the presence of a suitable palladium catalyst and a suitable base, for a time and under the conditions effective to form the compound of Formula I.

In some preferred embodiments, the compound of Formula I has the structure III:



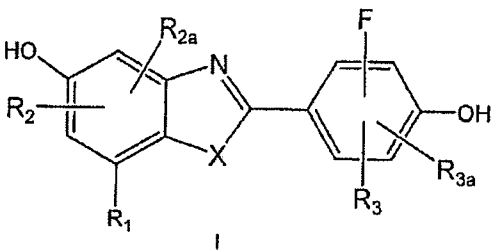
and  
the compound of Formula II has the structure IV:



In some embodiments, the alkene is ethylene.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

15 The present invention provides processes for the preparation of a compound of Formula I:



wherein:

R<sub>1</sub> is alkenyl of 2-7 carbon atoms; wherein the alkenyl moiety 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>;

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 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>;

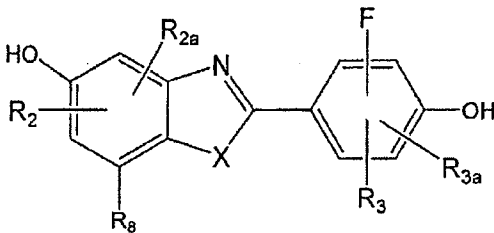
R<sub>3</sub> and R<sub>3a</sub> are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, halogen, alkoxy of 1-4 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally substituted with 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>;

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> or -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>;  
or a pharmaceutically acceptable salt thereof;  
comprising:

reacting a compound of Formula II:



II

wherein:

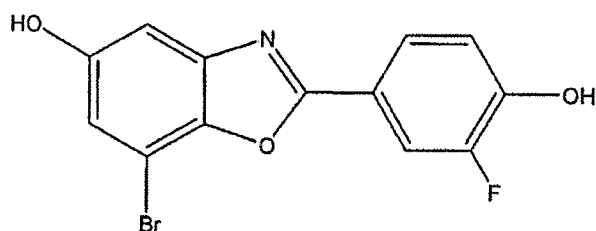
$R_8$  is chloride, bromide, iodide, mesylate, tosylate, triflate, nonaflate or a diazonium salt;

with an alkene having from 2 to about 7 carbon atoms, and 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 NR<sub>5</sub>COR<sub>5</sub>;

with an alkene;

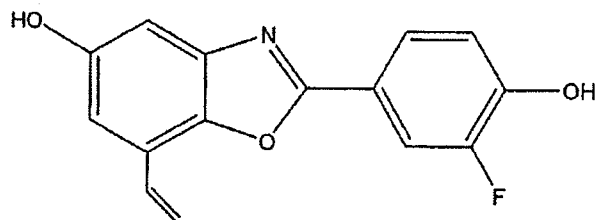
in the presence of a suitable palladium catalyst and a suitable base, for a time and under the conditions effective to form the compound of Formula I.

In some preferred embodiments of each of the processes described herein, the compound of Formula I has the structure III:



III

the compound of Formula II has the structure IV:



IV;

and

the alkene is ethylene.

In accordance with the processes of the invention, the vinylation of the compound of Formula II is accomplished in the presence of a catalyst. Preferably, the catalyst is a palladium catalyst, more preferably comprising a palladium (II) salt and one or more suitable phosphine ligands. One preferred catalyst-ligand combination is palladium diacetate, with tri-*o*-tolylphosphine. The molar ratio of the ligand to the catalyst is selected such that the desired yield of product is obtained.

Typically, the molar ratio of the ligand to the catalyst is from about 1 to about 6; or from about 2 to about 4; or about 3.3.

Generally, the palladium catalyst is present in the reaction mixture in an amount of up to about 5 mole percent, for example up to about 3 mole percent, relative to the compound of Formula II.

A wide variety of bases can be employed in the vinylation reaction. In some embodiments, the base comprises a nitrogen base, for example a trialkyl amine, such as triethylamine. Generally, the base is employed in an amount such that the molar ratio of the base to the compound of Formula II is from about 2 to about 10, for example from about 4 to about 8. In some embodiments, the base comprises triethylene in a molar ratio of base to the compound of formula II of about 4.

Typically, the vinylation reaction is performed in a solvent. While a wide variety of solvents can be employed, polar organic solvents (i.e., solvents including or being composed of at least one polar organic compound) are generally preferred. Some nonlimiting solvents include isopropyl alcohol, dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, 1,2-diethoxyethane, and 1,2-dimethoxyethane. In some preferred embodiments, the solvent includes or is composed of acetonitrile.

Generally, the vinylation reaction is performed at an elevated temperature; i.e., at a temperature greater than room temperature. Typically, a temperature of less than about 100 °C is sufficient to provide acceptable yields of product. Preferably, the vinylation reaction is performed at a temperature of from about 50 °C to about 100 °C; preferably from about 70 °C to about 80 °C.

In some embodiments, the alkene is a gas. In such embodiments, it is advantageous to perform the vinylation reaction under a pressure greater than atmospheric pressure. Generally, the pressure is greater than about 30 psi; or greater than about 40 psi, or about 50 psi or greater. In some preferred embodiments, the pressure is about 50 psi.

The vinylation reaction can be performed for any length of time sufficient to provide acceptable yield of product. Generally, a reaction time of up to about 16 hours; or up to about 24 hours, is sufficient.

In some preferred embodiments, the palladium catalyst comprises palladium diacetate and tri-*o*-tolylphosphine; the molar ratio of tri-*o*-tolylphosphine to palladium diacetate is from about 2 to about 4; the palladium diacetate is present in an amount

of up to about 3 mole percent relative to the compound of Formula II; the base comprises a trialkyl amine; and the molar ratio of the base to the compound of Formula II is from about 4 to about 8. In some especially preferred embodiments, the compound of Formula I has the structure III; and the compound of Formula II has the structure IV.

In some preferred embodiments, the compound of Formula I has the structure III; the compound of Formula II has the structure IV; the palladium catalyst comprises palladium diacetate and tri-*o*-tolylphosphine; the molar ratio of tri-*o*-tolylphosphine to palladium diacetate is about 3 to about 4; the palladium diacetate is present in an amount of about 1 mole percent relative to the compound of Formula II; the base comprises triethyl amine; the molar ratio of the base to the compound of Formula II is about 4; the reaction is performed at a temperature of from about 50 °C to about 100 °C, preferably from about 70 °C to about 80 °C; the pressure is greater than atmospheric pressure, preferably about 50 psi; and the solvent comprises acetonitrile. In some preferred embodiments, the reaction is performed for up to about 16 hours.

After the vinylation reaction is complete, the product is recovered and purified. In some embodiments, the recovery includes:

- a) separating the liquid portion of the reaction mixture from the solid portion;
- b) optionally washing the solid portion with an organic solvent and combining the wash with the separated liquid portion;
- c) concentrating the liquid portion;
- d) extracting the compound of Formula I into an aqueous base solution;
- e) acidifying the aqueous base solution; and
- f) collecting the compound of Formula I.

The separation of the liquid portion of the reaction mixture from the solid portion can be accomplished by a variety of physical separation techniques. One such technique is by filtration, for example by passing the reaction mixture through a cartridge filtration device.

If desired, the solid portion of the reaction mixture can then be washed one or more times with a solvent to maximize recovery of the liquid portion of the reaction mixture. A variety of wash solvents are suitable, and are easily determined by those

of skill in the art. One some preferred embodiments, the wash solvent includes or is composed of 1,2-diethoxyethane.

Typically, the solvent washes are combined with the liquid portion, and the compound of Formula I is extracted into an aqueous base solution. It is generally advantageous to first concentrate the liquid portion prior to the extraction. Generally, the liquid portion is concentrated to less than about half its initial volume, preferably to about 20% to about 30% of its initial volume. The concentration can be achieved by a variety of techniques known to those of skill in the art. In one preferred embodiment, the liquid portion is concentrated under vacuum, for example by use of a Rotavap or similar device.

The product (i.e., the compound of Formula I) is then extracted into an aqueous base solution. One convenient technique for the extraction is to add water and an organic solvent to the concentrated solution; adjust the pH of the mixture to a pH of about 11 to about 12; and separate the phases of the pH-adjusted solution. Generally, an amount of water that is from about 100% to about 125% of the volume of the concentrated liquid portion is sufficient, and an amount of organic solvent that is from about 90% to about 110% of the volume of the concentrated liquid portion is sufficient. While a variety of solvents can be used for the extraction, one preferred organic solvent is 1,2-diethoxyethane. The pH is conveniently adjusted by addition of an aqueous solution of a metal hydroxide, for example sodium hydroxide.

Typically, the organic and aqueous phases are then separated, and the organic phase is then extracted with water, and aqueous base, for example 2N sodium hydroxide. The aqueous phases are combined, and optionally washed with an organic solvent, for example 1,2-diethoxyethane. The product can then be collected from the combined aqueous phase by acidifying the aqueous solution, for example by addition of an aqueous solution of a protic acid such as HCl, and recovering the solid product. Preferably, the product is then washed, for example with water.

The product can then be further purified by recrystallization one or more times from a suitable solvent. One suitable solvent is a solution comprising ethanol and water, for example 2:1, v/v. In some embodiments, the recrystallization is performed by suspending the product in alcohol, and heating to a temperature sufficient to

000001  
dissolve the product, for example about 70 °C to about 80 °C. The water is then added while maintaining the elevated temperature.

The purified product is then collected from the solution by cooling, for example to about 0°C to about 5°C, and physical separation of the solid product from the solution. 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 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 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.

After cooling is complete, the crude purified product can be collected by any convenient means, for example by filtering the solution. Preferably, the product is washed one or more times with a suitable solvent, for example pre-cooled alcohol:water (2:1).

Preferably, the recrystallization as described above is repeated at least once, and the purified product can then be dried by standard procedures, for example at 55°C to about 65°C, under vacuum, to afford the purified compound.

The processes described herein are useful for the preparation of compounds of Formula I, and especially for the preparation of 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol.

The processes of the invention typically provide recoveries of compound (relative to the starting material of Formula II) of 40% or greater, 50% or greater, 55% or greater.

The present invention also provides products of the process of the described herein.

As used herein, the term "alkyl" or "alkylene" is meant to refer to a saturated 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 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 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.

The optionally substituted alkyl, alkenyl and alkynyl moieties are each independently optionally substituted by one or more substituents independently selected from the list specified. In particular embodiments the moieties are substituted by 1 to 6 substituents independently selected from the list specified. In further embodiments the moieties are substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the list specified.

Trifluoroalkyl and trifluoroalkoxy moieties are preferably 1 to 6 carbon atom straight or branched chain groups. Some suitable embodiments include trifluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1 to 3 carbon atoms each of which can be straight or branched chain e.g. trifluoromethyl and trifluoromethoxy.

When used herein the term aryl refers to a 6-10 carbon atom mono or bicyclic aromatic group e.g. phenyl and naphthyl.

In certain embodiments  $R_1$  is vinyl or 1-propen-2-yl, preferably vinyl. In some embodiments, suitable examples each of  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_3$  and  $R_{3a}$  may be hydrogen. In certain embodiments  $R_2$  and  $R_{2a}$  are both hydrogen. In certain embodiments  $R_3$  and  $R_{3a}$  are both hydrogen. In some preferred embodiments  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_3$  and  $R_{3a}$  are all

hydrogen. In some embodiments, X is preferably O. In some embodiments, R<sub>8</sub> is chloride, bromide or iodide, preferably bromide. In some embodiments, the alkene reacted with the compound of formula II is ethene or 1-propene, preferably ethene.

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 "C1-6 alkyl" is specifically intended to individually disclose methyl, ethyl, C3 alkyl, C4 alkyl, C5 alkyl and C6 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.

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 of 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.

#### 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). The product was then recrystallized twice from an ethanol:water solution as described below.

The wet cake was suspended in ethanol (1055 mL) and heated to 74-80 °C. While maintaining at 74-80 °C, water (422 mL) was added. The solution was cooled to 45-55 °C and held for 0.5 hour, then cooled to 0-8 °C and held for 1 hour. The solid was filtered off and washed with a precooled solution of ethanol:water (2:1) (2 x 200 mL). The wet cake was then suspended in ethanol (945 mL) and heated to 74-80 °C. While maintaining at 74-80 °C, water (472 mL) was added. The solution was cooled to 45-55 °C and held for 0.5 hour, then cooled to 0-8 °C and held for 1 hour. The solid was filtered off and washed with a precooled solution of ethanol:water (2:1) (2 x 200 mL). The product was dried in a vacuum oven at 55-65 °C and 5-10 mm Hg

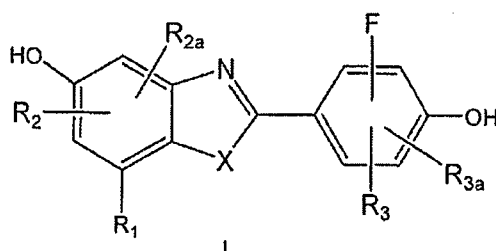
for 24 hours to afford 146 g of 2-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinylbenzoxazol-5-ol (58% yield).

5 As those skilled in the art will appreciate, numerous changes and modifications may be made to the preferred embodiments of the invention without 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 preparing a compound of Formula I:



wherein:

$R_1$  is alkenyl of 2-7 carbon atoms; wherein the alkenyl moiety 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>;

$R_2$  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 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>;

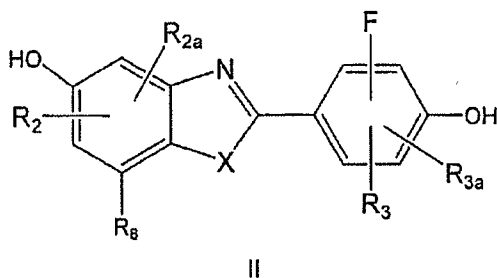
$R_3$ , and  $R_{3a}$  are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, halogen, alkoxy of 1-4 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl, alkenyl, or alkynyl moieties are optionally substituted with 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>;

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

X is O, S, or NR<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>;

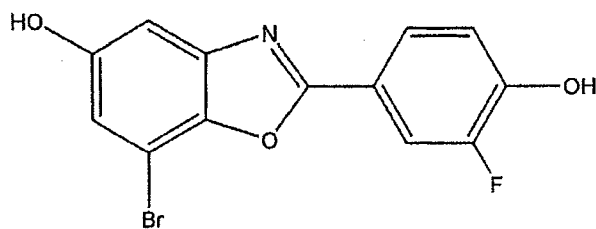
or a pharmaceutically acceptable salt thereof;  
comprising:  
reacting a compound of Formula II:



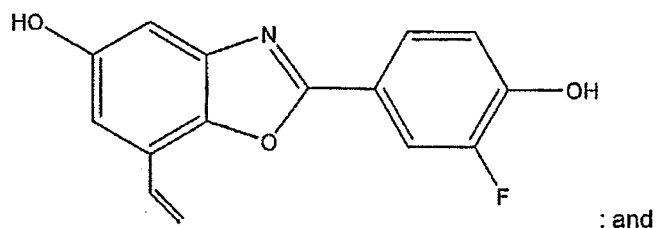
wherein:

$R_8$  is chloride, bromide, iodide, mesylate, tosylate, triflate, nonaflate or a diazonium salt;  
with an alkene having from 2 to about 7 carbon atoms, and 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 -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>;  
in the presence of a suitable palladium catalyst and a suitable base, for a time and under the conditions effective to form the compound of Formula I.

2. The process of claim 1 wherein the compound of Formula I has the structure:



the compound of Formula II has the structure:



the alkene is ethylene.

3. The process of claim 1 or claim 2 wherein the palladium catalyst comprises a palladium (II) salt and one or more suitable phosphine ligands.

4. The process of claim 1 or claim 2 wherein the palladium catalyst comprises palladium diacetate and tri-*o*-tolylphosphine.

5. The process of claim 4 wherein the molar ratio of tri-*o*-tolylphosphine to palladium diacetate is from about 2 to about 4.

6. The process of claim 4 wherein the molar ratio of tri-*o*-tolylphosphine to palladium diacetate is about 3.3.

7. The process of claim 4 or claim 6 wherein the palladium diacetate is present in an amount of up to about 3 mole percent relative to the compound of Formula II.

8. The process of any one of claims 1 to 7 wherein the base comprises a nitrogen base.

9. The process of any one of claims 1 to 7 wherein the base comprises a trialkyl amine.

10. The process of any one of claims 1 to 7 wherein the base comprises triethylamine.

11. The process of any one of claims 1 to 10 wherein the molar ratio of the base to the compound of Formula II is from about 4 to about 8.

12. The process of claim 11 wherein the base comprises triethylamine, and the molar ratio of the base to the compound of Formula II is about 4.

13. The process of any one of claims 1 to 12 wherein the reaction is performed in a solvent comprising a polar organic compound.

14. The process of claim 13 wherein the solvent comprises acetonitrile.

15. The process of any one of claims 1 to 14 wherein the reaction is performed at a temperature of less than about 100 °C.

16. The process of claim 15 wherein the reaction is performed at a temperature of from about 50 °C to about 100 °C.

17. The process of claim 15 wherein the reaction is performed at a temperature of from about 70 °C to about 80 °C.

18. The process as claimed in any one of claims 1 to 17 wherein the reaction is performed under a pressure greater than atmospheric pressure.

19. The process as claimed in any one of claims 1 to 18 wherein the reaction is performed under a pressure of about 50 psi.

20. The process as claimed in any one of claims 1 to 19 wherein the reaction is performed for a time of up to about 24 hours.

21. The process as claimed in any one of claims 1 to 20 wherein the reaction is performed for a time of up to about 16 hours.

00000

22. The process as claimed in any one of claims 1 to 21 further comprising:
- a) separating the liquid portion of the resulting reaction mixture from the solid portion;
  - b) optionally washing the solid portion with an organic solvent and combining the wash with the separated liquid portion;
  - c) concentrating the liquid portion;
  - d) extracting the compound of Formula I into an aqueous base solution;
  - e) acidifying the aqueous base solution; and
  - f) collecting the compound of Formula I.
23. The process of claim 22 wherein step (d) comprises:
- i) adding water and an organic solvent to the concentrated solution;
  - ii) adjusting the pH of the mixture resulting from step (i) to a pH of about 11 to about 12;
  - iii) separating the phases of the pH-adjusted solution, providing an organic phase and an aqueous phase;
  - iv) extracting the organic phase with aqueous base;
  - v) combining the aqueous phase and the aqueous extracts from step (iv) to form a combined aqueous phase; and
  - vi) optionally washing the combined aqueous phase with an organic solvent.
24. The process of claim 22 or 23 wherein in step (a), the separating is performed by filtration.
25. The process as claimed in any one of claims 22 to 24 wherein in step (b), the organic solvent comprises 1,2-diethoxyethane.
26. The process as claimed in any one of claims 22 to 25 wherein in step (c), the liquid portion is concentrated to about 20% to about 30% of its initial volume.

27. The process as claimed in any one of claims 23 to 26 wherein in step (i), the organic solvent is 1,2-diethoxyethane.

28. The process as claimed in any one of claims 23 to 27 wherein in step (i), an amount of water is added that is from about 100% to about 125% of the volume of the concentrated liquid portion.

29. The process of claim 28 wherein in step (i), an amount of organic solvent is added that is from about 90% to about 110% of the volume of the concentrated liquid portion.

30. The process as claimed in any one of claims 23 to 29 wherein in step (ii), the pH is adjusted by addition of an aqueous solution of a metal hydroxide.

31. The process as claimed in any one of claims 23 to 30 wherein in step (iv), the aqueous base is an aqueous solution of a metal hydroxide.

32. The process as claimed in any one of claims 23 to 31 wherein in step (vi), the organic solvent is 1,2-diethoxyethane.

33. The process as claimed in any one of claims 22 to 32 wherein in step (e), the aqueous base solution is acidified by addition of an aqueous solution of a protic acid.

34. The process of claim 33 wherein the protic acid is HCl.

35. The process as claimed in any one of claims 22 to 34, further comprising recrystallizing the collected compound of Formula I at least once from a solution comprising ethanol and water.

36. The process of claim 35, further comprising recrystallizing the collected compound of Formula I at least once from a solution comprising ethanol and water (2:1, v/v).

37. A product of the process of any one of claims 1 to 36.

38. A product obtainable by the process of any one of claims 1 to 36.

La presente solicitud reivindica derecho de prioridad de la solicitud de patente provisional US serial no. 60/659.130 presentada en Marzo 7 de 2005, la cual se incorpora aquí en su totalidad.

La presente invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos benzoxazol substituidos, y en particular a 2-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-7-vinil-benzoxazol-5-ol. Los procesos incluyen la vinilación de un compuesto benzoxazol sustituido que tiene un residuo sustituible adecuado.

#### 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 "co-reguladoras" 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 NFkB 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

c. 66.075

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.

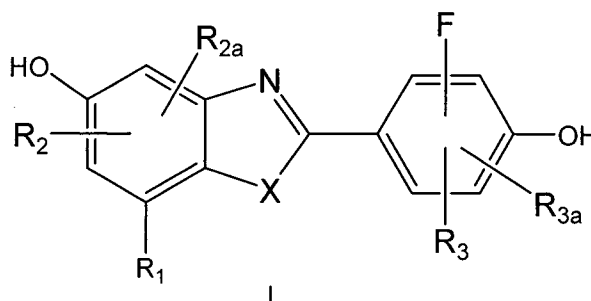
Se ha sabido por algún tiempo que los receptores de estrógeno adoptan diferentes conformaciones cuando se unen a los ligandos. Sin embargo, la consecuencia y sutileza de estos cambios solo han sido revelados recientemente. Las estructuras tridimensionales de ER $\alpha$  y ER $\beta$  han sido resueltas 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 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 la preparación de ellos 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 preparación de compuestos de formula de I:



en la cual:

$R_1$  es alquénilo de 2-7 átomos de carbono; donde el residuo alquénilo está opcionalmente substituido con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi,  $-\text{COR}_5$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_5$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{NR}_5\text{R}_6$  o  $-\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$ ;

$R_2$  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, alquénilo de 2-7 átomos de carbono, alquínilo 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, alquénilo, o alquínilo están opcionalmente substituidos con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi,  $-\text{COR}_5$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_5$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{NR}_5\text{R}_6$  o  $-\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$ ;

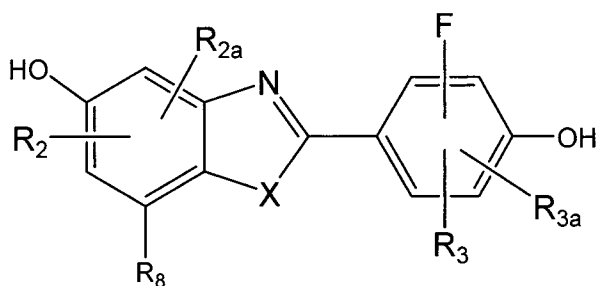
$R_3$ , y  $R_{3a}$  son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquénilo de 2-7 átomos de carbono, alquínilo de 2-7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; donde los residuos alquilo, alquénilo, o alquínilo están opcionalmente substituidos con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi,  $-\text{COR}_5$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_5$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{NR}_5\text{R}_6$  o  $-\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$ ;

$R_5$ ,  $R_6$  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  $NR_7$ ; y

$R_7$  es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono,  $-COR_5$ ,  $-CO_2R_5$  o  $-SO_2R_5$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo; que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Formula II:



II

en el cual :

$R_8$  es una sal cloruro, bromuro, yoduro, mesilato, tosilato, triflato, nonaflato o diazonio;

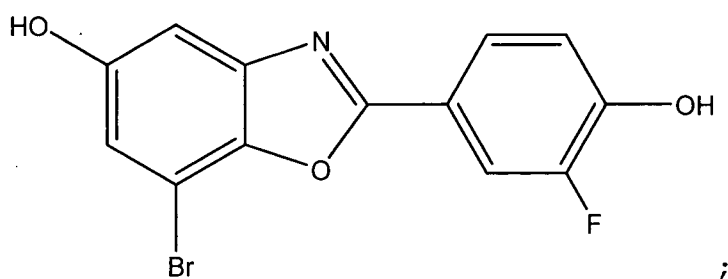
con un alqueno que tiene desde 2 hasta alrededor de 7 átomos de carbono, y el cual está opcionalmente substituido con hidroxilo,  $-CN$ , halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi,  $-COR_5$ ,  $-CO_2R_5$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR_5R_6$ ,  $-NR_5R_6$  o  $-NR_5COR_6$ ;

con un alqueno;

00072

en presencia de un catalizador de paladio adecuado y una base adecuada, durante un tiempo y bajo las condiciones efectivas para formar el compuesto de Formula I.

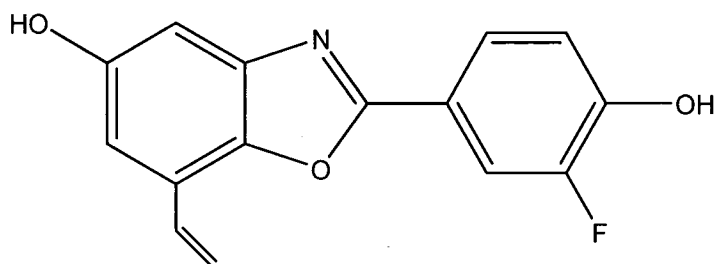
En algunas modalidades preferidas, el compuesto de Formula I tiene la estructura III:



III

y

el compuesto de Formula II tiene la estructura IV:



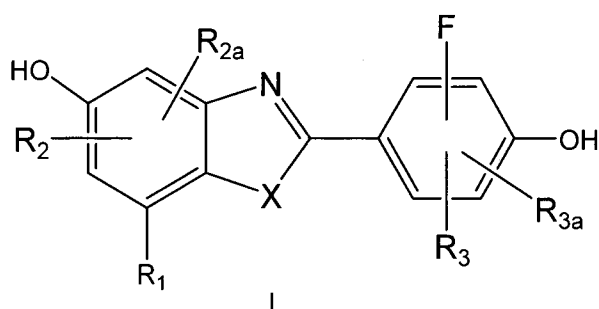
IV.

En algunas modalidades, el alqueno es etileno.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

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

00073



en la cual:

$R_1$  es alquenilo de 2-7 átomos de carbono; donde el residuo alquenilo está opcionalmente substituido con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi,  $-COR_5$ ,  $-CO_2R_5$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR_5R_6$ ,  $-NR_5R_6$  o  $-N(R_5)COR_6$ ;

$R_2$  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 hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi,  $-COR_5$ ,  $-CO_2R_5$ ,  $-NO_2$ ,  $-CONR_5R_6$ ,  $-NR_5R_6$  o  $-N(R_5)COR_6$ ;

$R_3$ , y  $R_{3a}$  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

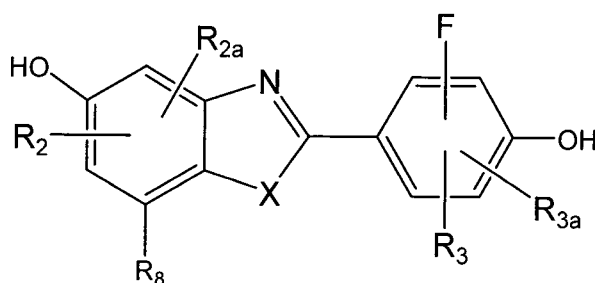
1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; donde los residuos alquilo, alquenilo, o alquinilo están opcionalmente substituidos con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR<sub>5</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> o -N(R<sub>5</sub>)COR<sub>6</sub>;

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>;  
o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo;  
que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Formula II:



II

en la cual:

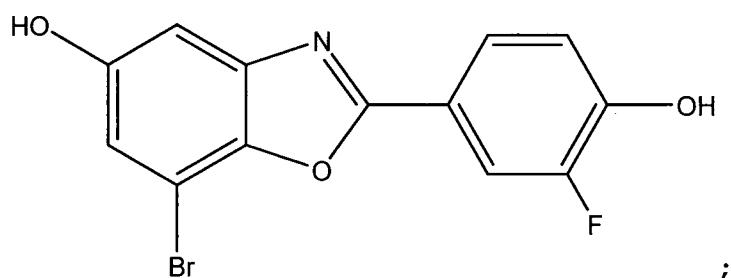
R<sub>8</sub> es una sal cloruro, bromuro, yoduro, mesilato, tosilato, triflato, nonaflato o diazonio; con un alqueno que

tiene desde 2 hasta alrededor de 7 átomos de carbono, y el cual está opcionalmente substituido 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 NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub>;

con un alqueno;

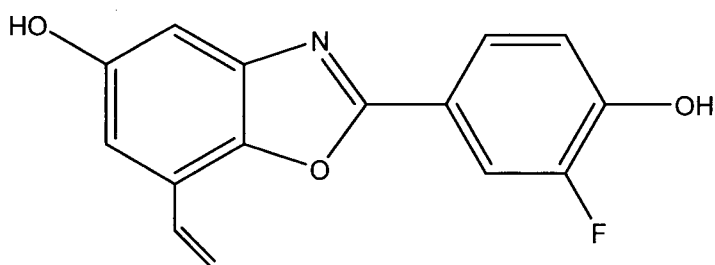
en presencia de a catalizador de paladio adecuado y una base adecuada, durante un tiempo y bajo las condiciones efectivas para formar el compuesto de Formula I.

En algunas modalidades preferidas de cada uno de los procesos aquí descritos, el compuesto de Formula I tiene la estructura III:



III

el compuesto de Formula II tiene la estructura IV:



IV;

y

el alqueno es etileno.

De acuerdo con los procesos de la invención, la vinilación del compuesto de Formula II se logra en presencia de un catalizador. Preferentemente, el catalizador es un catalizador de paladio, más preferentemente comprende una sal de paladio (II) y uno o más ligandos fosfina adecuados. Una combinación catalizador-ligando preferida es diacetato de paladio, con tri-o-tolilfosfina. La relación molar del ligando al catalizador es seleccionada de tal modo que se obtenga el rendimiento deseado de producto. De manera típica, la razón molar del ligando al catalizador es desde alrededor de 1 hasta alrededor de 6; o desde alrededor de 2 hasta alrededor de 4; o de alrededor de 3,3.

Generalmente, el catalizador de paladio está presente en la mezcla de reacción en una cantidad de hasta alrededor de 5 mol por ciento, por ejemplo hasta alrededor de 3 mol por ciento, respecto del compuesto de Formula II.

Se puede utilizar una amplia variedad de bases en la reacción de vinilación. En algunas modalidades, la base comprende una base nitrogenada, por ejemplo una trialquilamina, tal como trietilamina. Generalmente, la base es utilizada en una cantidad de modo que la razón molar de la base al compuesto de Formula II es desde alrededor de 2 hasta alrededor de 10, por ejemplo desde alrededor de 4 hasta

alrededor de 8. En algunas modalidades, la base comprende trietileno en una razón molar de la base al compuesto de Formula II de alrededor de 4.

De manera típica, la reacción de vinilación es realizada en un solvente. Mientras que una variedad de solventes se puede utilizar, los solventes polares orgánicos (es decir, solventes que incluyen o están compuestos de al menos un compuesto polar orgánico) son preferidos por lo general. Algunos solventes no limitantes incluyen alcohol isopropílico, dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,2-dietoxietano, y 1,2-dimetoxietano. En algunas modalidades preferidas, el solvente incluye o está compuesto por acetonitrilo.

Generalmente, la reacción de vinilación es realizada a una temperatura elevada; es decir, a una temperatura superior a la temperatura ambiente. De manera típica, una temperatura de menos de alrededor de 100°C es suficiente para proveer rendimientos de producto aceptables. Preferentemente, la reacción de vinilación es realizada a una temperatura desde alrededor de 50°C hasta alrededor de 100°C; preferentemente desde alrededor de 70°C hasta alrededor de 80°C.

En algunas modalidades, el alqueno es un gas. En tales modalidades, es ventajoso realizar la reacción de vinilación bajo una presión mayor que la presión atmosférica. Generalmente, la presión es mayor que alrededor de 206,8 kPa

(30 psi); o mayor que alrededor de 275,8 kPa (40 psi), o de alrededor de 344,7 kPa (50 psi) o superior. En algunas modalidades preferidas, la presión es de alrededor de 344,7 kPa (50 psi).

La reacción de vinilación es realizada por cualquier período de tiempo suficiente para proveer un rendimiento de producto aceptable. Generalmente, un tiempo de reacción de hasta alrededor de 16 horas; o de hasta alrededor de 24 horas, es suficiente.

En algunas modalidades preferidas, el catalizador de paladio comprende diacetato de paladio y tri-*o*-tolilfosfina; la razón molar de la tri-*o*-tolilfosfina al diacetato de paladio es desde alrededor de 2 hasta alrededor de 4; el diacetato de paladio está presente en una cantidad de hasta alrededor de 3 mol por ciento respecto del compuesto de Formula II; la base comprende una trialquilamina; y la razón molar de la base al compuesto de Formula II es desde alrededor de 4 hasta alrededor de 8. En algunas modalidades especialmente preferidas, el compuesto de Formula I tiene la estructura III; y el compuesto de Formula II tiene la estructura IV.

En algunas modalidades preferidas, el compuesto de Formula I tiene la estructura III; el compuesto de Formula II tiene la estructura IV; el catalizador de paladio comprende diacetato de paladio y tri-*o*-tolilfosfina; la razón molar de tri-*o*-tolilfosfina a diacetato de paladio es de alrededor de 3

hasta alrededor de 4; el diacetato de paladio esta presente en una cantidad de alrededor de 1 mol por ciento respecto del compuesto de Formula II; la base comprende trietilamina; la razón molar de la base al compuesto de Formula II es de alrededor de 4; la reacción es realizada a una temperatura desde alrededor de 50°C hasta alrededor de 100°C, preferentemente desde alrededor de 70°C hasta alrededor de 80°C; la presión es superior que la presión atmosférica, preferentemente de alrededor de 50 psi; y el solvente comprende acetonitrilo. En algunas modalidades preferidas, la reacción es realizada por hasta alrededor de 16 horas.

Después de que la reacción de vinilación se completa, se recupera y purifica el producto. En algunas modalidades, la recuperación incluye:

- a) separar la porción líquida de la mezcla de reacción de la porción sólida;
- b) opcionalmente lavar la porción sólida con un solvente orgánico y combinar el lavado con la porción líquida separada;
- c) concentrar la porción líquida;
- d) extraer el compuesto de Formula I en una solución de base acuosa;
- e) acidificar la solución de base acuosa; y
- f) recolectar el compuesto de Formula I.

La separación de la porción líquida de la mezcla de reacción de la porción sólida se puede lograr a través de una variedad de técnicas de separación físicas. Una técnica como tales por medio de filtración, por ejemplo haciendo pasar la mezcla de reacción a través de un dispositivo de cartucho de filtración.

Si se desea, entonces la porción sólida de la mezcla de reacción puede ser lavada en una o más oportunidades con un solvente para maximizar la recuperación de la porción líquida de la mezcla de reacción. Una variedad de solventes de lavado son adecuados, y son fácilmente determinados por aquellos expertos en el arte. En algunas modalidades preferidas, el solvente de lavado incluye o está compuesto por 1,2-dietoxietano.

De manera típica, los solventes de lavado se combinan con la porción líquida, y el compuesto de Formula I se extrae en una solución acuosa de base. Es por lo general ventajoso primero concentrar la porción líquida previo a la extracción. Generalmente, la porción líquida es concentrada a menos de alrededor de la mitad de su volumen inicial, preferentemente de alrededor de 20% hasta alrededor de 30% de su volumen inicial. La concentración puede ser lograda por medio de una variedad de técnicas conocidas para aquellos expertos en el arte. En una modalidad preferida, la porción líquida es concentrada bajo

vacío, por ejemplo utilizando un Rotavap o un dispositivo similar.

Luego, el producto (es decir, el compuesto de Formula I) es extraído en una solución acuosa de base. Una técnica conveniente para la extracción es agregar agua y un solvente orgánico a la solución concentrada; ajustar el pH de la mezcla a un valor de pH de alrededor desde 11 hasta alrededor de 12; y separar las fases de la solución de pH ajustado. Generalmente, en una cantidad de agua que va desde alrededor de 100% hasta alrededor de 125% del volumen de la porción líquida concentrada es suficiente, y una cantidad de solvente orgánico que va desde alrededor de 90% hasta alrededor de 110% del volumen de la porción líquida concentrada es suficiente. Mientras que una variedad de solventes se pueden utilizar para la extracción, un solvente orgánico preferido es 1,2-dietoxietano. El pH es convenientemente ajustado por medio de adición de una solución acuosa de un hidróxido de metal, por ejemplo hidróxido de sodio.

De manera típica, las fases orgánica y acuosa son entonces separadas, y la fase orgánica es luego extraída con agua, y una base acuosa, por ejemplo hidróxido de sodio 2N. Las fases acuosas se combinan, y opcionalmente se lavan con un solvente orgánico, por ejemplo 1,2-dietoxietano. Luego se puede recolectar el producto desde la fase acuosa combinada acidificando la solución acuosa, por ejemplo agregando una

00000

solución acuosa de un ácido prótico tal como HCl, y recuperando el producto sólido. Preferentemente, después el producto es lavado, por ejemplo con agua.

El producto puede luego ser además purificado por medio de recristalización una o más veces desde un solvente adecuado. Un solvente adecuado es una solución que comprende etanol y agua, por ejemplo 2:1, v/v. En algunas modalidades, la recristalización es realizada suspendiendo el producto en alcohol, y calentando a una temperatura suficiente para disolver el producto, por ejemplo de alrededor de 70°C hasta alrededor de 80°C. Luego es agregada el agua mientras que se mantiene la temperatura elevada.

El producto purificado es entonces recolectados de la solución por medio de enfriamiento, por ejemplo de alrededor de 0°C hasta alrededor de 5°C, y la separación física del producto sólido de la solución. Es generalmente ventajoso mantener la solución a la temperatura fría por un período de tiempo después que se ha completado el enfriamiento, para arrojar un máximo rendimiento de producto. Generalmente, manteniendo la solución desde 0°C hasta alrededor de 5°C, por alrededor de una hora o durante más tiempo, 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 es primero enfriada a una temperatura

B0000

intermedia, por ejemplo desde alrededor de 45°C hasta alrededor de 50°C, y luego es mantenida a esa temperatura por un período de tiempo, antes del enfriamiento 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°C hasta alrededor de 60°C, más preferentemente desde alrededor de 45°C hasta alrededor de 50°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. Preferentemente, el producto es lavado en una o más more oportunidades con un solvente adecuado, por ejemplo alcohol:agua (2:1) pre-enfiado.

Preferentemente, la recristalización como se ha descrito antes es repetida al menos una vez, y luego el producto purificado se puede secar por medio de procedimientos estándar, por ejemplo de 55°C hasta alrededor de 65°C, bajo vacío, para entregar el compuesto purificado.

Los procesos aquí descritos son útiles para la preparación de compuestos de Formula I, y especialmente para la

preparación de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol.

Los procesos de la invención de manera típica proveen recuperaciones del compuesto (respecto del material de partida de la Formula II) de un 40% o superior, de un 50% o superior, de 55% o superior.

La presente invención también provee productos del proceso aquí descrito.

Como se utiliza aquí, el término "alquilo" o "alquilenio" 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, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etileno, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, y los similares.

Como se utiliza aquí, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces carbono-carbono triples. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, 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 y isopropoxi), t-butoxi, y los similares.

Las porciones alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidas son cada una independientemente, opcionalmente sustituidas, por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados desde la lista especificada. En modalidades particulares las porciones son sustituidas por 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente desde la lista especificada. En modalidades adicionales las porciones son sustituidas por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente desde la lista especificada.

Las porciones trifluoroalquilo y trifluoroalcoxi son preferentemente grupos de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Algunas modalidades adecuadas incluyen trifluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede ser de

cadena recta o ramificada, por ejemplo, trifluorometilo y trifluorometoxi.

Cuando se utiliza aquí el término arilo se refiere a un grupo aromático mono o bicíclico de 6-10 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo y naftenilo.

En ciertas modalidades  $R_1$  es vinilo o 1-propen-2-il, preferentemente vinilo. En algunas modalidades, ejemplos adecuados de cada uno de  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_3$  y  $R_{3a}$  pueden ser hidrógeno. En ciertas modalidades  $R_2$  y  $R_{2a}$  son ambos hidrógeno. En ciertas modalidades  $R_3$  y  $R_{3a}$  son ambos hidrógeno. En algunas modalidades adicionales  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_3$  y  $R_{3a}$  son todos hidrógeno. En algunas modalidades,  $X$  es preferentemente O. En algunas modalidades,  $R_8$  es cloruro, bromuro o yoduro, preferentemente bromuro. En algunas modalidades, el alqueno que reacciona con el compuesto de la Fórmula II es eteno o 1-propeno, preferentemente eteno.

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  $C_1-C_6$ " se pretende que individualmente describa, específicamente, metilo, etilo, alquilo  $C_3$ , alquilo  $C_4$ , alquilo  $C_5$  y alquilo  $C_6$ .

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 procedimientos estándares conocidos por aquellos técnicos en el arte, e incluyen, pero no están limitados a, 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 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.

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, pero no se pretende que limiten la invención de ninguna manera. Aquellos técnicos en el arte reconocerán fácilmente una variedad de parámetros monocríticos los cuales pueden ser cambiados o modificados para producir esencialmente los mismos resultados.

#### EJEMPLO 1

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

Un hidrogenador de 2 galones (2\*3,785 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 eq) 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. El producto fue luego recristalizado dos veces desde una solución etanol: agua como se describe más adelante.

La torta húmeda fue suspendida en etanol (1055 mL) y calentada a 74-80 °C. Mientras se mantuvo a 74-80 °C, se agregó (422 mL) de agua. La solución fue enfriada a 45-55 °C y mantenida durante 0,5 horas, y enfriada a 0-8 °C y mantenida durante 1 hora. El sólido fue filtrado y lavado con una solución preenfriada de (2 x 200 mL) de etanol: agua (2:1). La

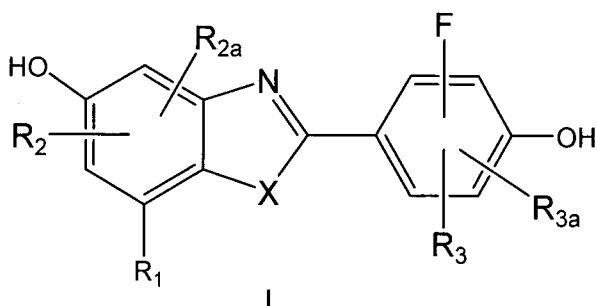
torta húmeda fue suspendida luego en (945 mL) de etanol y calentada a 74-80 °C. Se agregó (472 mL) mientras se mantuvo a 74-80 °C. La solución fue enfriada a 45-55 °C y mantenida durante 0,5 horas, luego fue enfriada a 0-8 °C y mantenida durante 1 hora. El sólido fue filtrado y lavado con una solución preenfriada de (2 x 200 mL) de etanol: agua (2:1). El producto fue secado en un horno al vacío a 55-65 °C y 5-10 mm Hg durante 24 horas para suministrar 146 g de 2-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinilbenzoxazol-5-ol (rendimiento 58%).

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 preparar un compuesto de Fórmula I:



en el cual:

$R_1$  es alquenilo de 2-7 átomos de carbono; en donde la porción alquenilo está opcionalmente sustituida 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>;

$R_2$  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, 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 hidroxilo, -CN, halógeno,

trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi,  $-\text{COR}_5$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_5$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{NR}_5\text{R}_6$  o  $-\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$ ;

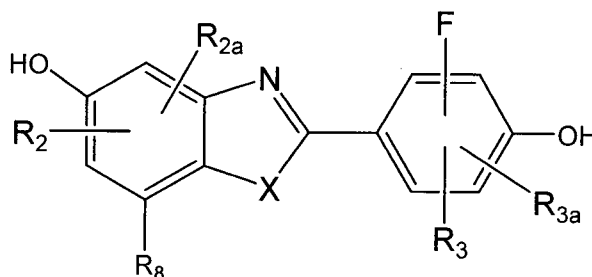
$\text{R}_3$ , y  $\text{R}_{3a}$  significan cada uno, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-7 átomos de carbono, alquino de 2-7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; en donde las porciones alquilo, alqueno, o alquino están opcionalmente sustituidas con hidroxilo,  $-\text{CN}$ , halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi,  $-\text{COR}_5$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_5$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $\text{CONR}_5\text{R}_6$ ,  $\text{NR}_5\text{R}_6$  o  $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$ ;

$\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  son independientemente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono;

X es O, S, o  $\text{NR}_7$ ; y

$\text{R}_7$  es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono,  $-\text{COR}_5$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_5$  o  $-\text{SO}_2\text{R}_5$ ;  
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;  
CARACTERIZADO porque comprende:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II:



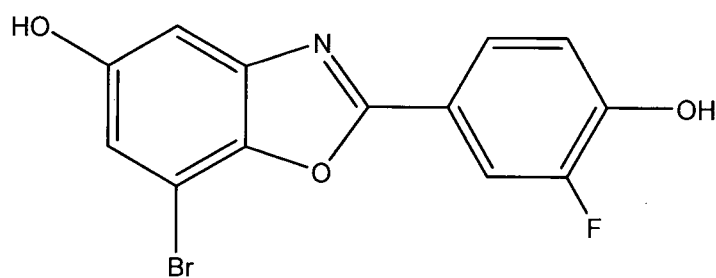
en donde:

$R_8$  es cloruro, bromuro, yoduro, mesilato, tosilato, triflato, nonaflato o una sal de diazonio;

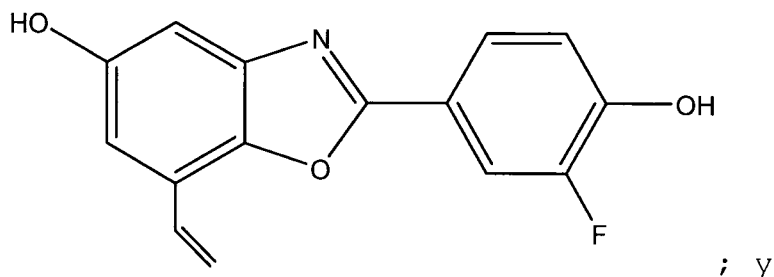
con un alqueno que tiene desde 2 a alrededor de 7 átomos de carbono, el cual es opcionalmente sustituido con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi,  $-\text{COR}_5$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_5$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{NR}_5\text{R}_6$  o  $-\text{NR}_5\text{COR}_6$ ;

en la presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada, por un tiempo y bajo las condiciones efectivas para formar el compuesto de la Fórmula I.

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



el compuesto de Fórmula II tiene la estructura:



el alqueno es etileno.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque el catalizador de paladio comprende un sal de paladio (II) y uno o más ligandos de fosfina adecuados.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque el catalizador de paladio comprende diacetato de paladio y tri-*o*-tolilfosfina.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, CARACTERIZADO porque la razón molar de tri-*o*-tolilfosfina a diacetato de paladio es desde alrededor de 2 a alrededor de 4.

00075

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, CARACTERIZADO porque la razón molar de tri-*o*-tolilfosfina a diacetato de paladio es alrededor de 3,3.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 6, CARACTERIZADO porque el diacetato de paladio está presente en una cantidad de hasta alrededor de 3 moles por ciento en relación al compuesto de Fórmula II.

8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO porque la base comprende una base nitrógeno.

9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO porque la base comprende una trialquilamina.

10. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO porque la base comprende trietilamina.

11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO porque la razón molar de la base del compuesto de Fórmula II es desde alrededor de 4 a alrededor de 8.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO porque la base comprende trietilamina, y la razón molar de la base del compuesto de Fórmula II es alrededor de 4.

13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO porque la reacción se desarrolla en un solvente que comprende un compuesto orgánico polar.

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, CARACTERIZADO porque el solvente comprende acetonitrilo.

15. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADO porque la reacción se desarrolla a una temperatura de menos de alrededor de 100 °C.

16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque la reacción se desarrolla a una temperatura de desde alrededor de 50 °C a alrededor de 100 °C.

17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque la reacción se desarrolla a una temperatura de alrededor de 70 °C de alrededor de 80 °C.

18. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, CARACTERIZADO porque la reacción se desarrolla bajo una presión superior a la presión atmosférica.

19. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, CARACTERIZADO porque la reacción se desarrolla a una presión de alrededor de 50 psi (3,5 kg/cm<sup>2</sup>).

20. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, CARACTERIZADO porque la reacción se desarrolla por un tiempo de hasta alrededor de 24 horas.

21. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, CARACTERIZADO porque la reacción se desarrolla por un tiempo de hasta alrededor de 16 horas.

22. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, CARACTERIZADO porque, además, comprende:

a) separar la porción líquida de la mezcla de reacción resultante de la porción sólida;

b) lavar opcionalmente la porción sólida con un solvente orgánico y combinar el lavado con la porción líquida separada;

c) concentrar la porción líquida;

d) extraer el compuesto de Fórmula I dentro de una solución base acuosa;

e) acidificar la solución base acuosa; y

f) recoger el compuesto de Fórmula I.

23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22, CARACTERIZADO porque la etapa (d) comprende:

i) agregar agua y un solvente orgánico a la solución concentrada;

ii) ajustar el pH de la mezcla resultante de la etapa (i) a un pH de alrededor de 11 a alrededor de 12;

iii) separar las fases de la solución de pH ajustada, proporcionando una fase orgánica y una fase acuosa;

iv) extraer la fase orgánica con una base acuosa;

v) combinar la fase acuosa y los extractos acuosos de la etapa (iv) para formar una fase acuosa combinada; y

vi) lavar opcionalmente la fase acuosa combinada con un solvente orgánico.

24. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 o 23, CARACTERIZADO porque la etapa (a), la separación es desarrollada por medio de filtración.

25. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, CARACTERIZADO porque en la etapa (b), el solvente orgánico comprende 1,2-dietoxietano.

26. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, CARACTERIZADO porque en la etapa (c), la porción líquida es concentrada a alrededor de 20% hasta alrededor de 30% de su volumen inicial.

27. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, CARACTERIZADO porque en la etapa (i), el solvente orgánico es 1,2-dietoxietano.

28. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, CARACTERIZADO porque en la etapa (i), se incorpora una cantidad de agua que corresponde a alrededor de 125% del volumen de la porción de líquido concentrada.

29. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28, CARACTERIZADO porque en la etapa (i), se incorpora una cantidad de agente orgánico que corresponde a alrededor de 90% a alrededor de 110% del volumen de la porción de líquido concentrado.

30. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29, CARACTERIZADO porque en la etapa (ii), el pH es ajustado por adición de una solución acuosa de un hidróxido metálico.

31. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 30, CARACTERIZADO porque en la etapa (iv), la base acuosa es una solución acuosa de un hidróxido metálico.

32. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 31, CARACTERIZADO porque en la etapa (vi), el solvente orgánico es 1,2-dietoxietano.

33. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 32, CARACTERIZADO porque en la etapa (e), la solución base acuosa es acidificada por adición de una solución acuosa de un ácido prótico.

34. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 33, CARACTERIZADO porque el ácido prótico es HCl.

35. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 34, CARACTERIZADO porque comprende, además, la recristalización del compuesto recolectado del compuesto de Fórmula I al menos una vez desde la solución que comprende etanol y agua.

36. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 33, CARACTERIZADO porque, además, comprende la recristalización del compuesto recolectado de Fórmula I al menos una vez desde la solución que comprende etanol y agua (2:1, v/v).

37. Un producto, CARACTERIZADO porque corresponde  
con el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a  
36.

38. Un producto, CARACTERIZADO porque se obtiene de  
acuerdo con el procedimiento de cualquiera de las  
reivindicaciones 1 a 36.

## TITULO

Procedimiento para la preparación de compuestos benzoxazol sustituidos.

## RESUMEN

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de un compuesto benzoxazol sustituido, y en particular 2-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-7-vinil-benzoxazol-5-ol. El procedimiento incluye la vinilación de un compuesto benzoxazol sustituido que tiene una porción sustituible apropiada.

# PATENT COOPERATION TREATY

MYS/MAD

0005

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

## PCT

To:  
COZEN O'CONNOR  
Attn. Straher, Michael P.  
1900 Market Street  
Philadelphia, Pennsylvania 19103  
UNITED STATES OF AMERICA

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

**RECEIVED**  
COZEN IP DEPT.

(PCT Rule 44.1)

|                                                                                            |  |                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------|
| 182819<br>JUL 17 2006                                                                      |  | Date of mailing<br>(day/month/year) 12/07/2006           |
| Applicant's or agent's file reference<br>AM101849<br>DUE DATE 9/12/06<br>MAX DATE 10/12/06 |  | FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below          |
| International application NO. PCT/US2006/007793<br>DOCKETED BY                             |  | International filing date<br>(day/month/year) 06/03/2006 |
| Applicant<br>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<br> European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br>Jens Ambrosch |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|

## 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

00007

### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                    |                                                                                                  |                                                         |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>AM101849  | <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/US2006/007793 | 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/US2006/007793A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D263/57 C07D277/66 C07D235/18

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, BEILSTEIN 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 6 794 403 B2 (MALAMAS M S ET AL)<br>21 September 2004 (2004-09-21)<br>cited in the application                                                                                                                                                                                                                                                                         | 37, 38                |
| Y         | the whole document, particularly example 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1-36                  |
| Y         | HEINENBERG M ET AL: "Polymeric nitrons.<br>2. Synthesis, irradiation and waveguide<br>mode spectroscopy of polymeric nitrons<br>derived from polymeric benzaldehydes and<br>N-isopropylhydroxylamine"<br>MACROMOLECULES,<br>vol. 35, no. 9,<br>23 April 2002 (2002-04-23), pages<br>3448-3455, XP002387735<br>the whole document, particularly page 3451<br>-----<br>-/-- | 1-36                  |

☒ 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.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 June 2006

Date of mailing of the international search report

12/07/2006

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

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/007793 00009

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                   |                       |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                | Relevant to claim No. |
| Y                                                    | GIBSON S ET AL: "Highly efficient C-C coupling reactions using metallated benzylphosphine complexes of palladium" CHEMICAL COMMUNICATIONS, no. 8, 20 April 2001 (2001-04-20), pages 779-780, XP001056017 the whole document ----- | 1-36                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No **00090**  
PCT/US2006/007793

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 6794403                                | B2 | 21-09-2004          | US 2003199562 A1           | 23-10-2003          |
|                                           |    |                     | US 2005239851 A1           | 27-10-2005          |
|                                           |    |                     | US 2005080117 A1           | 14-04-2005          |
| <hr/>                                     |    |                     |                            |                     |

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/US2006/007793

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. C07D263/57 C07D277/66 C07D235/18

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

Allard, M

Telephone No. +31 70 340-2002



**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2006/007793

00000

---

**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**

00000  
International application No.  
PCT/US2006/007793

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

1. Statement

|                               |             |        |
|-------------------------------|-------------|--------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 1-36   |
|                               | No: Claims  | 37, 38 |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | -      |
|                               | No: Claims  | 1-38   |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-38   |
|                               | No: Claims  | -      |

2. Citations and explanations

see separate sheet

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

International application No.

PCT/US2006/007793

**Re Item V.**

Reference is made to the following documents:

- D1 : US 6 794 403 B2 (MALAMAS M S ET AL) 21 September 2004 (2004-09-21) cited in the application
- D2 : HEINENBERG M ET AL: "Polymeric nitrons. 2. Synthesis, irradiation and waveguide mode spectroscopy of polymeric nitrons derived from polymeric benzaldehydes and N-isopropylhydroxylamine" MACROMOLECULES, vol. 35, no. 9, 23 April 2002 (2002-04-23), pages 3448-3455, XP002387735
- D3 : GIBSON S ET AL: "Highly efficient C-C coupling reactions using metallated benzylphosphine complexes of palladium" CHEMICAL COMMUNICATIONS, no. 8, 20 April 2001 (2001-04-20), pages 779-780, XP001056017

Novelty (Article 33(2) PCT)

The subject-matter of claims 37 and 38 lacks novelty in the light of the disclosure of D1, see in particular example 24. In this context it should be noted that a novel process does not by itself confer novelty to low-molecular weight compounds obtained or obtainable according to this process.

The 7-alkenylation of benzoxazoles using an non-metallated alkene and a Pd catalyst is not disclosed in the available prior art: the subject-matter of claims 1-36 is therefore novel.

Inventive step (Article 33(3) PCT)

The subject-matter of claims 37 and 38 which lacks novelty does not offer a basis for acknowledging an inventive step.

The subject-matter of claims 1-36 does not involve an inventive step:

D1, which is considered to represent the closest prior art, describes the 7-alkenylation of benzoxazole derivatives, particularly the 7-vinylation of 7-bromo-2-(3-fluoro-4-

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

International application No.

PCT/US2006/007793

hydroxyphenyl)-benzoxazol-5-ol using a vinyl-tin derivative and a Pd catalyst, see in particular example 24.

In the light of the teachings of D1 the problem underlying the present application can be seen in a further process for the 7-alkenylation, particularly 7-vinylation, of benzoxazoles.

To solve this problem the present application proposes to use a non-metallated alkene in presence of a Pd catalyst as reagent.

This reaction (the Heck reaction) is however well-known to the skilled artisan as a possibility for various vinylation of aryl derivatives, see D2 and D3. It is also known from D2 that a phenolic hydroxy does not require protection during said Heck vinylation (see page 3451, vinylation of 13 to 16).

The proposed solution to the given problem is therefore an obvious measure for the skilled artisan.

Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

The process and compounds of claims 1-38 can be used in the pharmaceutical industry.

# PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2006/007793

Copy sent to Client

From the INTERNATIONAL BUREAU

## PCT

### NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

|                                                                      |                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day month year)<br>29 May 2006 (29.05.2006)         | <b>RECEIVED</b><br><b>COZEN IP DEPT.</b><br><b>JUN 12 2006</b><br><b>DUE DATE N/A</b><br><b>MAX DATE</b><br><b>DOCKETED BY A.T.</b> |
| Applicant's or agent's file reference<br>AM101849                    |                                                                                                                                     |
| International application No.<br>PCT/US2006/007793                   |                                                                                                                                     |
| International publication date (day month year)<br>Not yet published |                                                                                                                                     |
| <p>Applicant</p> <p>WYETH et al</p>                                  |                                                                                                                                     |

#### IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day month year)  
06 March 2006 (06.03.2006)

Priority date (day month year)  
07 March 2005 (07.03.2005)

- 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) | 60/659,138               | US                                                    | 02 May 2006 (02.05.2006)                |

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Philippe Becamel

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 70 90  
Telephone No. +41 22 338 99 78

|                                                                                     |                                                       |           |           |                                                    |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------------------------|--|
| (21) N° de solicitud:                                                               |                                                       |           |           | (51) Int Cl: C07D 263/57, C07D 235/18, C07D 277/66 |  |
| 22) Fecha de solicitud:                                                             |                                                       |           |           | (71) Solicitante(s) WYETH                          |  |
| (30) Prioridad                                                                      | (31) No.                                              | 32) Fecha | (33) País | (72) Inventor(es) IERA, Silvio                     |  |
|                                                                                     | 60/659,138                                            | 07/03/05  | US        | (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ              |  |
| (85)                                                                                | Fecha limite inicio fase nacional: 07/10/07           |           |           | (87) Publicación internacional                     |  |
| (86)                                                                                | Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT |           |           | Fecha: 14/09/06                                    |  |
|                                                                                     | Fecha de presentación de la solicitud: 06/03/06       |           |           | N° publicación: WO/2006/096584                     |  |
|                                                                                     | No. de solicitud PCT/US2006/007793                    |           |           |                                                    |  |
| (54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS BENZOXAZOL SUSTITUIDOS |                                                       |           |           |                                                    |  |

Reivindicación(es):

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de un compuesto benzoxazol sustituido, y en particular 2-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-7-vinil-benzoxazol-5-ol. El procedimiento incluye la vinilación de un compuesto benzoxazol sustituido que tiene una porción sustituible apropiada.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-090814- -00000-0000

Fecha: 2007-09-04 15:56:39

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 99

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 101

2020  
Bogotá D.C.,

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

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 7 90814           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2006/007793 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 07/10/2007        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 4602              |
|            | 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, 15 NOV. 2007

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

adpa11