



No. 08-002344- -00000-0000

Fecha: 2008-01-11 16:22:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000226

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/027441

Fecha Julio 12, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/009080

Fecha Enero 18, 2007

6

Título (54) AGONISTAS DE PPAR [ALFA/GAMMA] Y PROCESOS DE PREPARACION

Clasificación Internacional (51) C07D 413/12, A61K 31/422, A61P 3/06

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 13, 2005

(31) Número de Solicitud

60/698.801

9

Comprobante de pago No. 08-2681

Fecha

9 de enero de 2008

0

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-094731

☐

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. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2006/027441

CHRISTINE E. GARRETT,
354 Greenfield Road,
Bridgewater, NJ 08807
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

GUANG-PEI CHEN,
33 Preston Drive,
Livingston, NJ 07039
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

GEORGE TIEN-SAN LEE,
15 Bonnieview Lane,
Towaco, NJ 07082
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

XINGLONG JIANG,
433 Conover Drive,
Hillsborough, NJ 08844
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

MICHAEL J. GIRGIS,
21 Springbrook Road West,
Montville, NJ 07045
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

JAMES ANTHONY VIVELO,
27 Vanderveer Drive,
Basking Ridge, NJ 07920
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

4
X

BEATA SWERYDA-KRAWIEC,

7 Hay Barrick Road,
Whitehouse Station, NJ 08889
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Polaca

DIMITRIS PAPOUTSAKIS,

8 Musket Drive,
Acton, MA 01720
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Griega

PIOTR KARPINSKI,

25 Terrace Parkway,
Lincoln Park, NJ 07035
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

PRASAD KOTESWARA KAPA,

31 Phillip Drive,
Parsippany, NJ 07054
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

ADA SKORODINSKY,

51 Winchester Road,
Livingston, NJ 07039
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-002344-00000-0000

Fecha: 2008-01-11 16:22:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 2,681
FECHA : ENERO 9 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106793	09/01/2008	15,878,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA R.
Licencia 376 - 1993 Mi

7
X
4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA RE
Licencia 376-1002

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA R.
Licencia 376 - 1993 M.J.

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

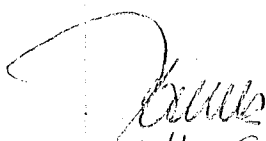
domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

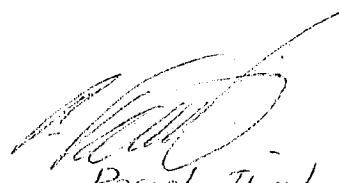
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma



Arthur Canonica



Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland

10
X

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

3. in his/her function as *State Chancellor*

4. and certified by the seal of the *Basle City*

Certified *24.09.2006*

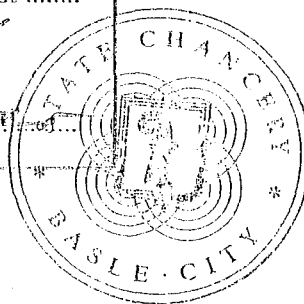
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2071/18.189*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *Heidi Fischer*

Heidi Fischer



VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from GARRETT, Christine E. to NOVARTIS AG, dated 21 June 2006 (21.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from CHEN, Guang-Pei to NOVARTIS AG, dated 21 June 2006 (21.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from LEE, George Tien-San to NOVARTIS AG, dated 21 June 2006 (21.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from JIANG, Xinglong to NOVARTIS AG, dated 21 June 2006 (21.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from GIRGIS, Michael J. to NOVARTIS AG, dated 21 June 2006 (21.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from VIVelo, James Anthony to NOVARTIS AG, dated 21 June 2006 (21.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from KARPINSKI, Piotr to NOVARTIS AG, dated 21 June 2006 (21.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from KAPA, Prasad Koteswara to NOVARTIS AG, dated 21 June 2006 (21.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from SKORODINSKY, Ada to NOVARTIS AG, dated 21 June 2006 (21.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from SWERYDA-KRAWIEC, Beata to NOVARTIS AG, dated 26 June 2006 (26.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from PAPOUTSAKIS, Dimitris to NOVARTIS AG, dated 27 June 2006 (27.06.2006)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to claim priority of earlier application No. 60/698,801 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from GARRETT, Christine E. to NOVARTIS AG, dated 31 March 2006 (31.03.2006)
VIII-3-1(i v)		an assignment from CHEN, Guang-Pei to NOVARTIS AG, dated 29 March 2006 (29.03.2006)
VIII-3-1(i v)		an assignment from LEE, George Tien-San to NOVARTIS AG, dated 29 March 2006 (29.03.2006)
VIII-3-1(i v)		an assignment from JIANG, Xinglong to NOVARTIS AG, dated 29 March 2006 (29.03.2006)
VIII-3-1(i v)		an assignment from GIRGIS, Michael J. to NOVARTIS AG, dated 29 March 2006 (29.03.2006)
VIII-3-1(i v)		an assignment from VIVELLO, James Anthony to NOVARTIS AG, dated 29 March 2006 (29.03.2006)
VIII-3-1(i v)		an assignment from SWERYDA-KRAWIEC, Beata to NOVARTIS AG, dated 29 March 2006 (29.03.2006)
VIII-3-1(i v)		an assignment from PAPOUTSAKIS, Dimitris to NOVARTIS AG, dated 10 April 2006 (10.04.2006)
VIII-3-1(i v)		an assignment from KARPINSKI, Piotr to NOVARTIS AG, dated 29 March 2006 (29.03.2006)

34310

PCT/0506/27441 9/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1(i) v)		an assignment from KAPA, Prasad Koteswara to NOVARTIS AG, dated 29 March 2006 (29.03.2006)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from SKORODINSKY, Ada to NOVARTIS AG, dated 29 March 2006 (29.03.2006)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 January 2007 (18.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/009080 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 413/12 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)

Koteswara [US/US]; 31 Phillip Drive, Parsippany, NJ 07054 (US). SKORODINSKY, Ada [US/US]; 51 Winchester Road, Livingston, NJ 07039 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/027441

(74) Agent: MILSTEAD, Mark, W.; NOVARTIS, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza, Bldg. 104, East Hanover, NJ 07936 (US).

(22) International Filing Date: 12 July 2006 (12.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/698,801 13 July 2005 (13.07.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GmbH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GARRETT, Christine, E. [US/US]; 354 Greenfield Road, Bridgewater, NJ 08807 (US). CHEN, Guang-Pei [US/US]; 33 Preston Drive, Livingston, NJ 07039 (US). LEE, George Tien-San [US/US]; 15 Bonnieview Lane, Towaco, NJ 07082 (US). JIANG, Xinglong [US/US]; 433 Conover Drive, Hillsborough, NJ 08844 (US). GIRGIS, Michael, J. [US/US]; 21 Springbrook Road West, Montville, NJ 07045 (US). VIVELO, James, Anthony [US/US]; 27 Vanderveer Drive, Basking Ridge, NJ 07920 (US). SWERYDA-KRAWIEC, Beata [PL/US]; 7 Hay Barrick Road, Whitehouse Station, NJ 08889 (US). PAPOUTSAKIS, Dimitris [GR/US]; 8 Musket Drive, Acton, MA 01720 (US). KARPINSKI, Piotr [US/US]; 25 Terrace Parkway, Lincoln Park, NJ 07035 (US). KAPA, Prasad,

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

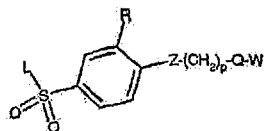
- with international search report

(88) Date of publication of the international search report:

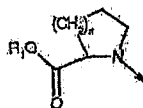
31 May 2007

[Continued on next page]

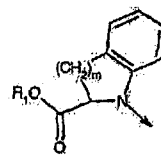
(54) Title: PPAR [ALPHA/GAMMA] AGONISTS AND PROCESSES OF PREPARING



(I)



(A)



(B)

(57) Abstract: This invention provides a method for preparing compounds having the structure [Formula (I)] wherein L is [Formula (A)] or [Formula (B)] in which R₁ is hydrogen or optionally substituted alkyl, n is zero or 1 and m is 1; wherein R is H, halogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy; wherein Z is a bond, O or S; wherein p is an integer from 1 to 5; wherein Q is a bond provided that Z is not a bond when p is 1; or Q is O, S or -C(O)NR₆- in which R₆ is hydrogen, optionally substituted alkyl or cycloalkyl; or Q is -NR₆-, -NR₅C(O)NH- or -NR₅C(O)O- in which R₅ is hydrogen, alkyl or aralkyl provided that p is not 1; wherein W is cycloalkyl, aryl or heterocyclyl; or W and R₆ form a 9- to 10-membered bicyclic ring, which may be optionally substituted or may contain oxygen, nitrogen or sulfur.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/027441

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/12 A61K31/422 A61P3/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/043985 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BACH ANDREW THOMAS [US];) 30 May 2003 (2003-05-30) cited in the application page 1, paragraph 1 page 1, formula (I) page 3, lines 5,6 page 3, lines 7-9 page 17, line 1 - page 19, line 11 page 23, line 28 - page 24, line 1 page 26, lines 3-19 example 2 page 55, example 6, compd. no. 6-46 -----	1-33



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

20 February 2007

Date of mailing of the international search report

01/03/2007

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

Hoepfner, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/027441

18

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03043985	A	30-05-2003	AU 2002352073 A1	10-06-2003
			BR 0214305 A	26-10-2004
			CA 2463154 A1	30-05-2003
			CN 1589260 A	02-03-2005
			EP 1448523 A1	25-08-2004
			HU 0402236 A2	28-02-2005
			JP 2005511634 T	28-04-2005
			KR 20050044556 A	12-05-2005
			MX PA04004869 A	11-04-2005
			NZ 532080 A	31-08-2006

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 January 2007 (18.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/009080 A2

(51) International Patent Classification: **Not classified**

Parkway, Lincoln Park, NJ 07035 (US). **KAPA, Prasad, Koteswara** [US/US]; 31 Phillip Drive, Parsippany, NJ 07054 (US). **SKORODINSKY, Ada** [US/US]; 51 Winchester Road, Livingston, NJ 07039 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2006/027441

(22) International Filing Date: 12 July 2006 (12.07.2006)

(74) Agent: **MILSTEAD, Mark, W.**; NOVARTIS, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza, Bldg. 104, East Hanover, NJ 07936 (US).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/698,801 13 July 2005 (13.07.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS PHARMA GmbH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GARRETT, Christine, E.** [US/US]; 354 Greenfield Road, Bridgewater, NJ 08807 (US). **CHEN, Guang-Pei** [US/US]; 33 Preston Drive, Livingston, NJ 07039 (US). **LEE, George Tien-San** [US/US]; 15 Bonnieview Lane, Towaco, NJ 07082 (US). **JIANG, Xinglong** [US/US]; 433 Conover Drive, Hillsborough, NJ 08844 (US). **GIRGIS, Michael, J.** [US/US]; 21 Springbrook Road West, Montville, NJ 07045 (US). **VIVelo, James, Anthony** [US/US]; 27 Vanderveer Drive, Basking Ridge, NJ 07920 (US). **SWERYDA-KRAWIEC, Beata** [PL/US]; 7 Hay Barrick Road, Whitehouse Station, NJ 08889 (US). **PAPOUTSAKIS, Dimitris** [GR/US]; 8 Musket Drive, Acton, MA 01720 (US). **KARPINSKI, Piotr** [US/US]; 25 Terrace

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

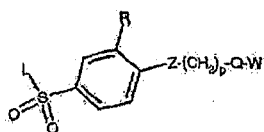
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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:

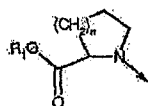
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

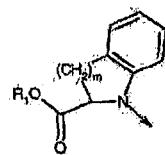
(54) Title: PPAR α / γ AGONISTS AND PROCESSES OF PREPARING



(I)



(A)



(B)

(57) Abstract: This invention provides a method for preparing compounds having the structure [Formula (I)] wherein L is [Formula (A)] or [Formula (B)] in which R₁ is hydrogen or optionally substituted alkyl, n is zero or 1 and m is 1; wherein R is H, halogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy; wherein Z is a bond, O or S; wherein p is an integer from 1 to 5; wherein Q is a bond provided that Z is not a bond when p is 1; or Q is O, S or -C(O)NR₆- in which R₆ is hydrogen, optionally substituted alkyl or cycloalkyl; or Q is -NR₆-, -NR₅C(O)NH- or -NR₅C(O)O- in which R₅ is hydrogen, alkyl or aralkyl provided that p is not 1; wherein W is cycloalkyl, aryl or heterocyclyl; or W and R₆ form a 9- to 10-membered bicyclic ring, which may be optionally substituted or may contain oxygen, nitrogen or sulfur.

PPAR α / γ AGONISTS AND PROCESSES OF PREPARING

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

The present invention relates to compounds which are Peroxisome Proliferators-Activated Receptor (PPAR) α and γ agonists and new processes of preparing these compounds. More specifically, this invention relates to a new process for preparing (2R)-2,3-Dihydro-1-[[4-[[5-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-oxazolyl]methoxy]phenyl]sulfonyl]-1H-indole-2-carboxylic acid, or potassium hydrogen bis((2R)-2,3-dihydro-1-[[4-[[5-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-oxazolyl]methoxy]phenyl]sulfonyl]-1H-indole-2-carboxylate), or analogous pharmaceutically acceptable salts thereof.

The compounds of the invention are potent agonists of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs). Accordingly, the compounds of the invention are useful for the treatment of conditions mediated by the PPAR receptor activity in mammals. Such conditions include dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesteremia, atherosclerosis, hypertriglyceridemia, heart failure, myocardial infarction, vascular diseases, cardiovascular diseases, hypertension, obesity, Syndrome-X, inflammation, arthritis, cancer, Alzheimer's disease, skin disorders, respiratory diseases, ophthalmic disorders, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, type-1 and type-2 diabetes, Crohn's disease, stroke, intermittent claudication, restenosis after PCTA, obesity

- 2 -

including reduction in CV risk in obese patients, hypofibrinolysis, hypercoaguable state, metabolic/cardiometabolic syndrome, elevated CRP, appearance of microalbuminuria, reduction of proteinuria, renal failure (DM, non-DM), NASH (non alcoholic steato hepatitis) non-alcoholic fatty liver, CV events in patients with high CRP, vascular dementia, psoriasis, ischaemia reperfusion injury, asthma, COPD, eosinophilia, RA, airway hyperresponsiveness (AHR), inflammatory digestive diseases (e.g. ulcerative colitis) diseases of anitgen-induced inflammatory responses, impaired glucose tolerance, hyperglycemia, insulin resistance, and for the improvement of cardiac metabolism and cardioprotection in heart transplant patients. In addition, the compounds of the invention are also useful in the facilitation of smoking cessation, temporary abstinence or smoking reduction and therefore prevention, delay of progression or treatment of conditions associated with smoking such as craving for nicotine and the increased appetite, dysphoria or depressed mood, sleeplessness, irritability, frustration, anger, anxiety, difficulty in concentrating and restlessness.

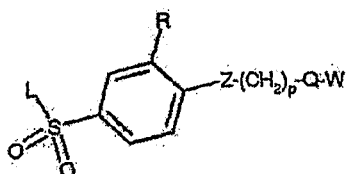
Dosages and routes of administration suitable for the compounds of the instant invention are well known in the art and can be found, *inter alia*, in PCT International Publication Number WO 03/043985 A1, published on May 30, 2003, the contents of which are hereby incorporated by reference into this application.

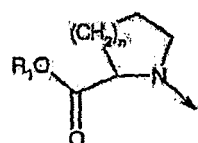
Surprisingly, it was found that these compounds could be obtained in high purity using a simplified three-step method wherein the first intermediate is isolated by filtration directly from the reaction mixture, the second intermediate is

- 3 -

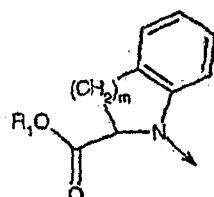
isolated by filtration after quenching the reaction mixture with water, and the product is isolated either in the free acid and the desired crystalline form using PVP, i.e. (2R)-2,3-Dihydro-1-[[4-[[5-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-oxazolyl]methoxy]phenyl]sulfonyl]-1H-indole-2-carboxylic acid, or as a potassium, hydrogen bis carboxylate form, i.e. potassium hydrogen bis((2R)-2,3-dihydro-1-[[4-[[5-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-oxazolyl]methoxy]phenyl]sulfonyl]-1H-indole-2-carboxylate).

This invention provides a method of preparing a compound having the structure



wherein L is  radical in which R₁ is hydrogen or optionally substituted alkyl, and n is zero or 1;

or

L is  radical in which R₁ is hydrogen or optionally substituted alkyl, and m is 1;

wherein R is H, halogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy;
wherein Z is a bond, O or S;

- 4 -

wherein p is an integer from 1 to 5;

wherein Q is a bond provided that Z is not a bond when p is 1;

or

Q is O, S or $-C(O)NR_6-$ in which R_6 is hydrogen, optionally substituted alkyl or cycloalkyl;

or

Q is $-NR_6-$, $-NR_5C(O)NH-$ or $-NR_5C(O)O-$ in which R_5 is hydrogen, alkyl or aralkyl provided that p is not 1;

wherein W is cycloalkyl, aryl or heterocyclyl;

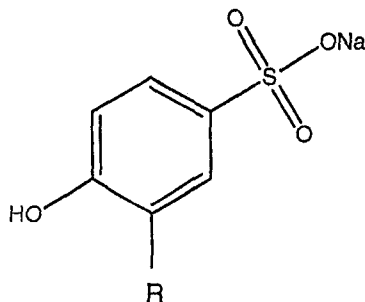
or

W and R_6 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 9-to 10-membered bicyclic ring, which may be optionally substituted or may contain another heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur;

the method comprising the steps of

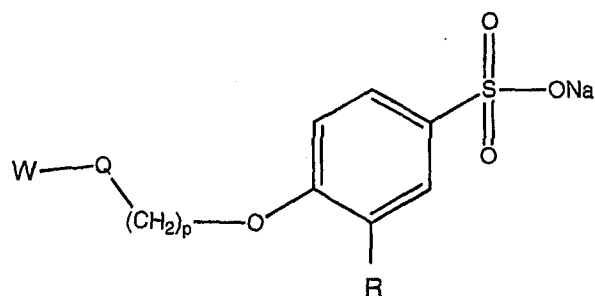
(a) reacting $Cl-(CH_2)_p-Q-W$ in the presence of a solvent,

and

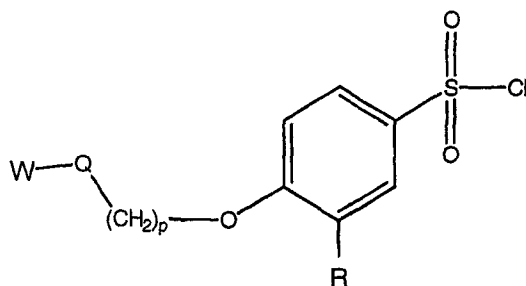


- 5 -

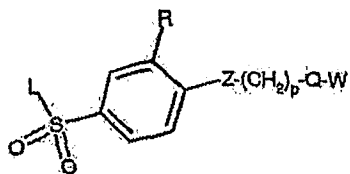
to provide



- (b) treating the product of step (a) with dimethylformamide (DMF), acetonitrile, and thionyl chloride to provide



- (c) reacting the product of step (b) with L in the presence of NaOH to provide the compound having the structure



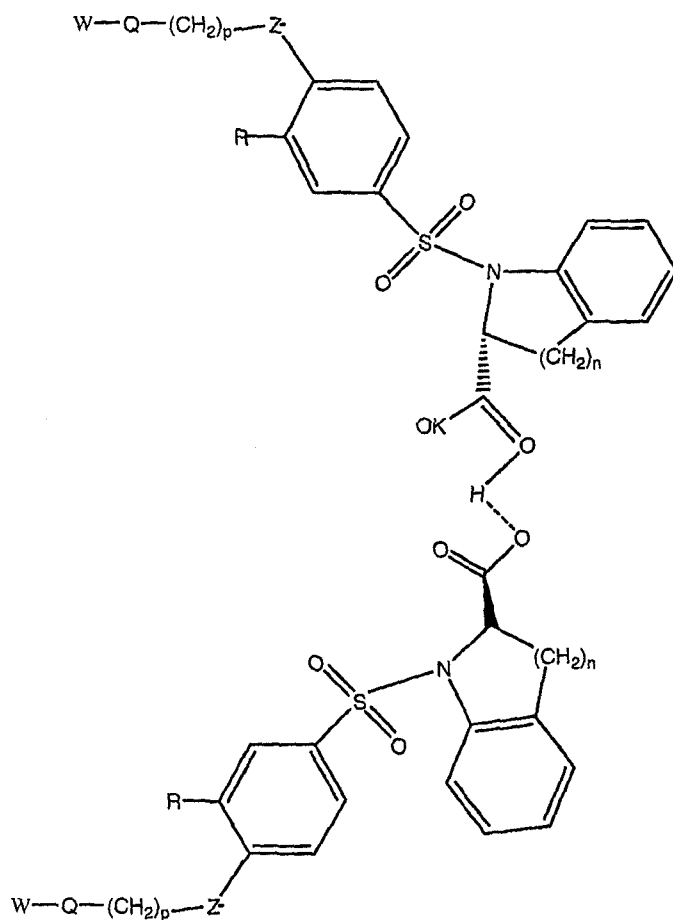
;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

This invention also provides the above method,

- 8 -

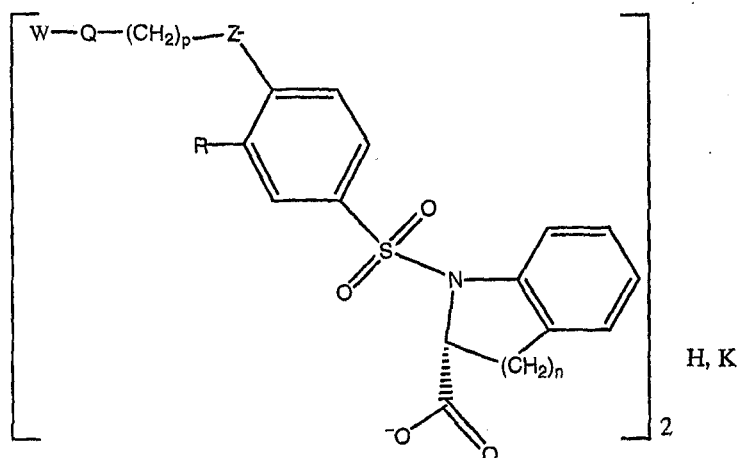
This invention also provides the above method further comprising a step (d) of treating the product of step (c) with KOH to provide the product having the structure



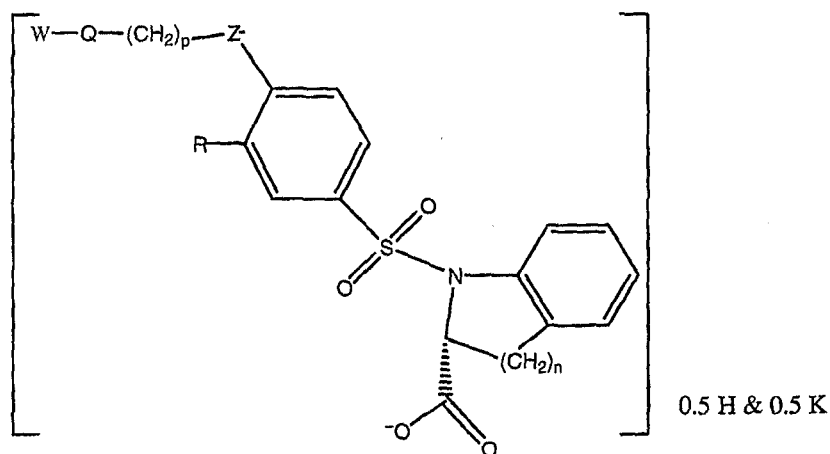
This invention further provides a step (e) of recrystallization of the product of step (d) in the presence of 2-propanol and water, or other suitable organic solvents which are miscible with water.

- 9 -

The product of step (d) may also be represented as



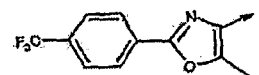
or



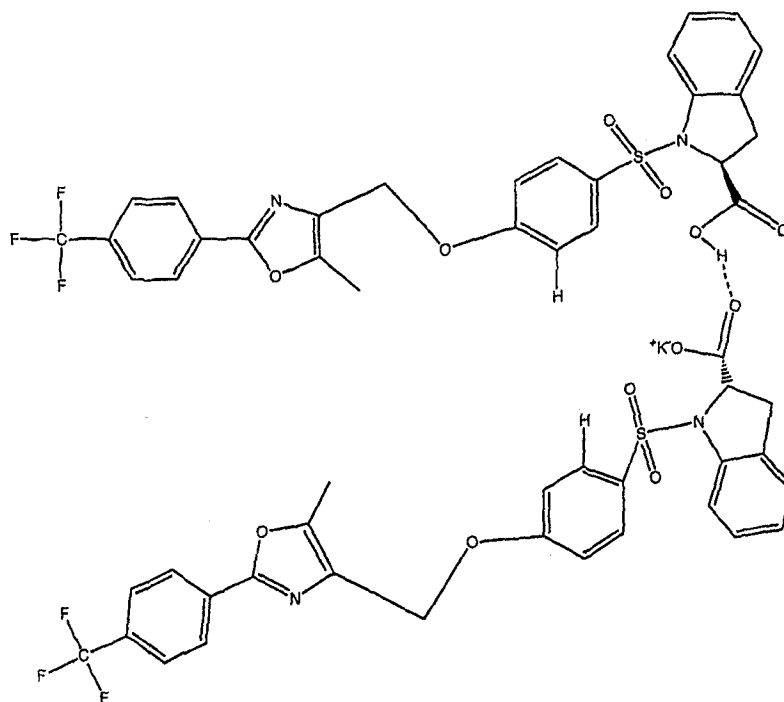
This invention further provides the above method further comprising a step (f) of milling the recrystallized product of step (e).

This invention also provides the above method, wherein R is a

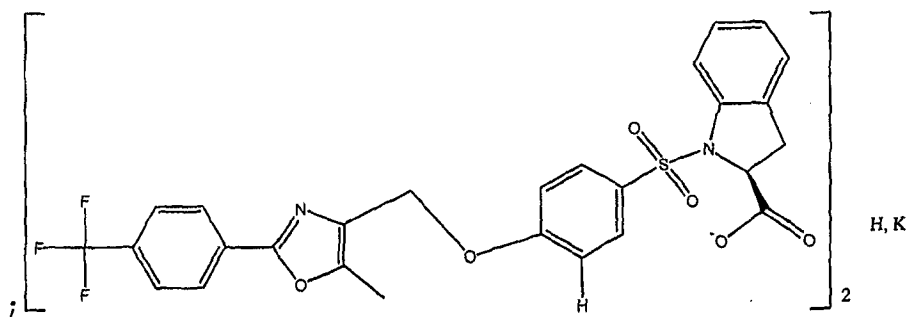
hydrogen, Z is O, p is 1, Q is a bond, and W is .



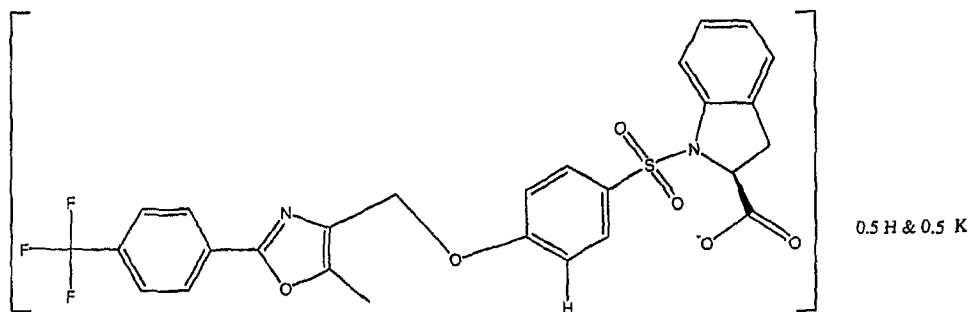
providing the product of step (c) having the structure



The above structure can also be represented as



or



- 11 -

or an analogous pharmaceutically acceptable salt thereof.

In the practice of this invention, analogous pharmaceutically acceptable salts include alkaline earth metal salts such as a calcium salt or a magnesium salt. Other pharmaceutically acceptable salts may be, but are not limited to, mesylate, maleate, fumarate, tartrate, hydrochloride, hydrobromide, esylate, p-tolunesulfonate, benzoate, acetate, phosphate and sulfate salts.

This invention further provides the above method further comprising a step (e) of recrystallizing the product of step (d). The recrystallizing may be in the presence a suitable water miscible solvent, for example, alcohol or acetonitrile. For example, the recrystallizing may be in the presence of 2-propanol and water.

This invention further provides the above method further comprising a step (f) of milling the recrystallized product of step (e).

The solvent of step (a) may be 1-methyl-2-pyrrolidinone (NMP) or other suitable solvents such as, but not limited to, dimethylformamide (DMF) or dimethylacetamide (DMA).

This invention provides the above method, wherein the product of step (b) was isolated by water quenching.

This invention provides the above method, wherein the product of step (c) was isolated by adding water and adjusting the pH to 1-2.

This invention also provides the above method, wherein R is H,

- 12 -

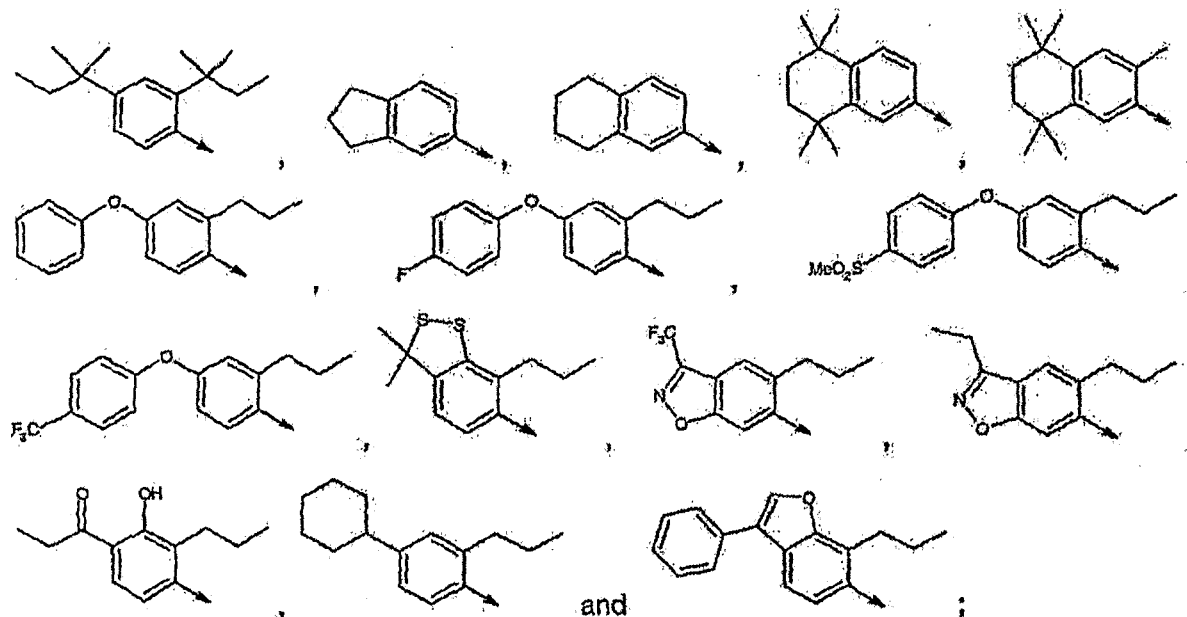
halogen, optionally substituted C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy; Z is O or S; p is 2; W is aryl or heterocyclyl; and Q is a $-NR_6-$ in which R_6 is lower alkyl. Specifically, R may be H, chloro, n-propyl, or methoxy.

This invention also provides the above method, wherein R is H, halogen, optionally substituted C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy; Z is a bond; p is 2; W is aryl or heterocyclyl, or W and R_6 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 9-to 10-membered bicyclic ring, which may be optionally substituted or may contain another heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur; and Q is a $-C(O)NR_6-$ in which R_6 is optionally substituted alkyl. Specifically R may be H, chloro, n-propyl, or methoxy.

This invention also provides the above method, wherein R is H, halogen, optionally substituted C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy; Z is a bond, O, or S; p is 2 or 3; W is aryl or heterocyclyl; and Q is O or S. Specifically, R may be H, chloro, n-propyl, or methoxy.

- 13 -

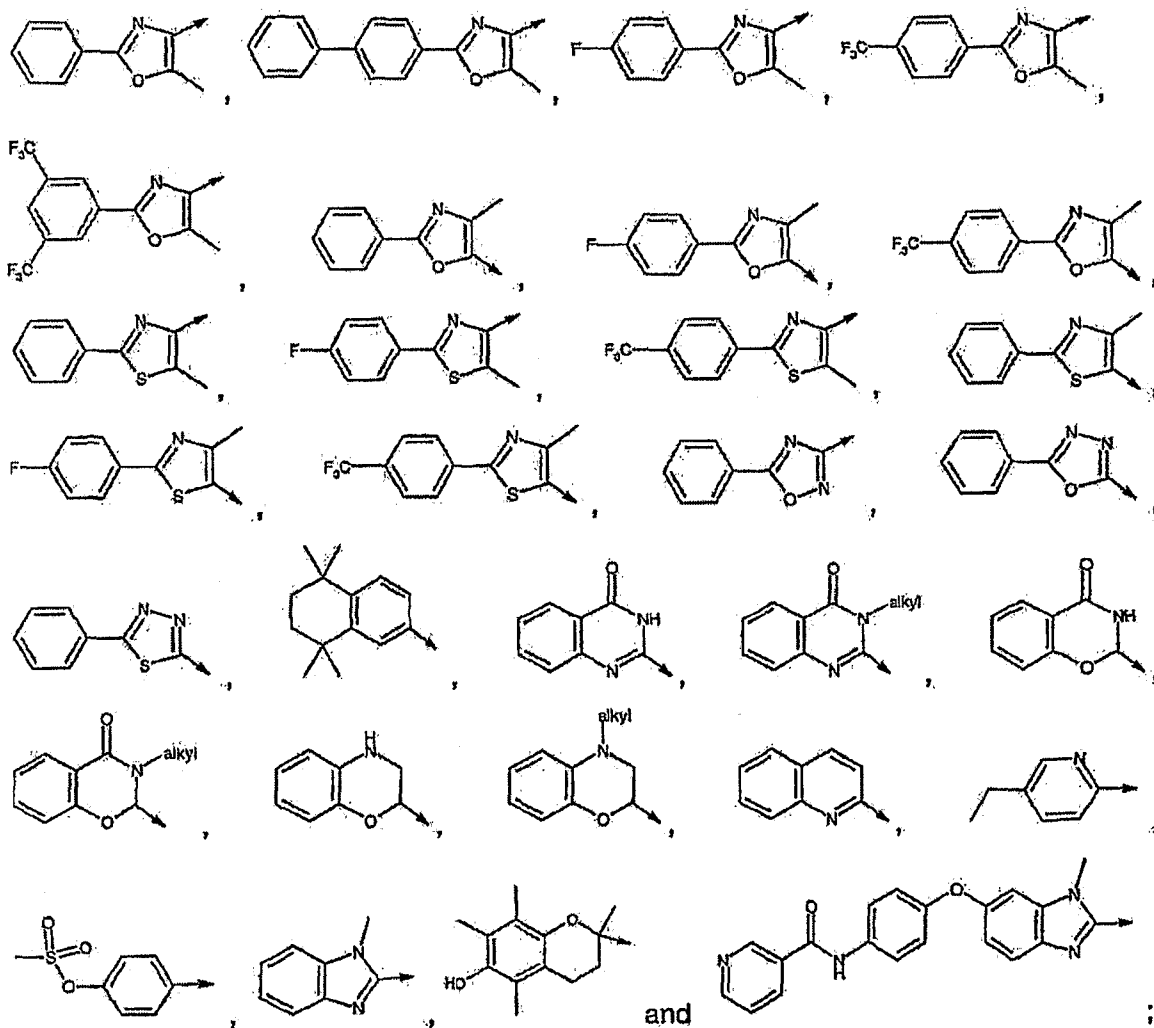
This invention also provides the above method, wherein R is H, halogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy; Z is a bond, O, or S; p is 2 or 3; W is selected from the group consisting of:



and Q is O or S.

This invention also provides the above method, wherein R is H, halogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy; Z is O or S; p is 1 or 2; W is aryl or heterocyclyl; and Q is a bond. Specifically, R may be H, chloro, n-propyl, or methoxy.

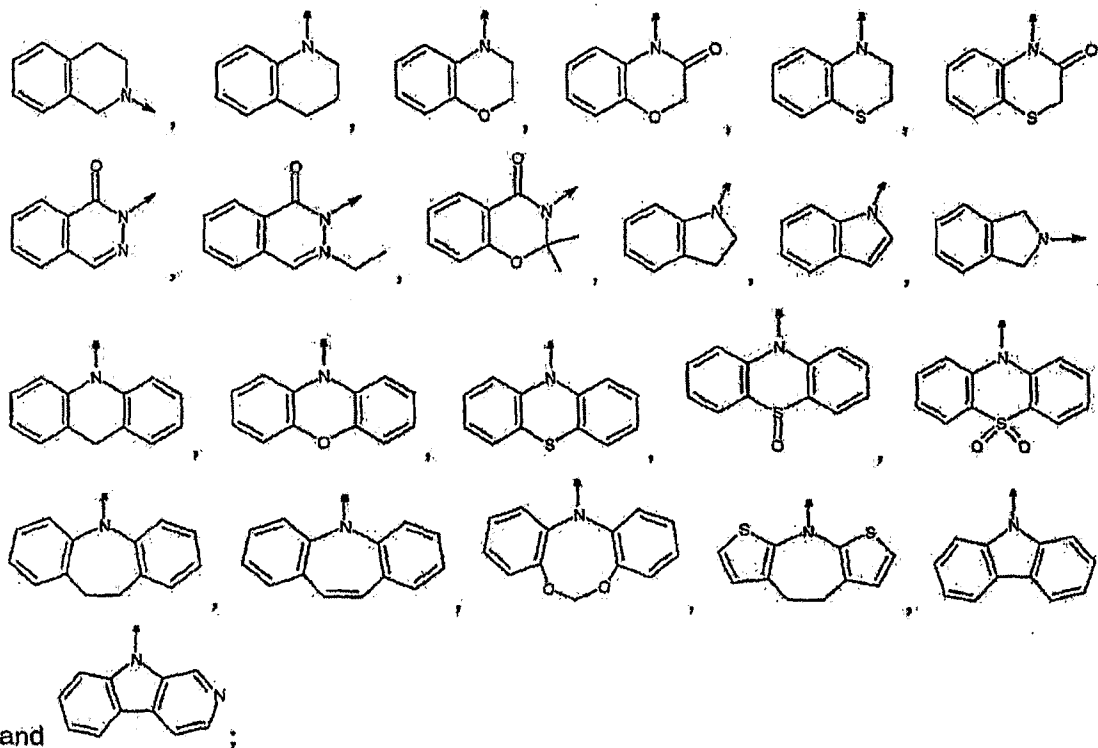
This invention also provides the above method, wherein R is H, halogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy; Z is O or S; p is 1 or 2; W is selected from the group consisting of:



and Q is a bond.

- 15 -

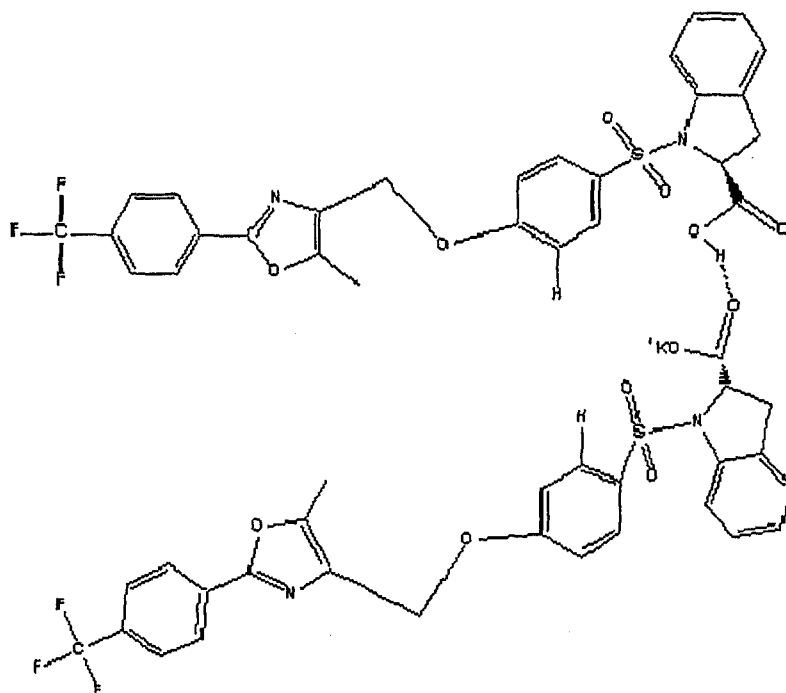
This invention also provides the above method, wherein R is H, halogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy; Z is O or S; p is 2; W is selected from the group consisting of:



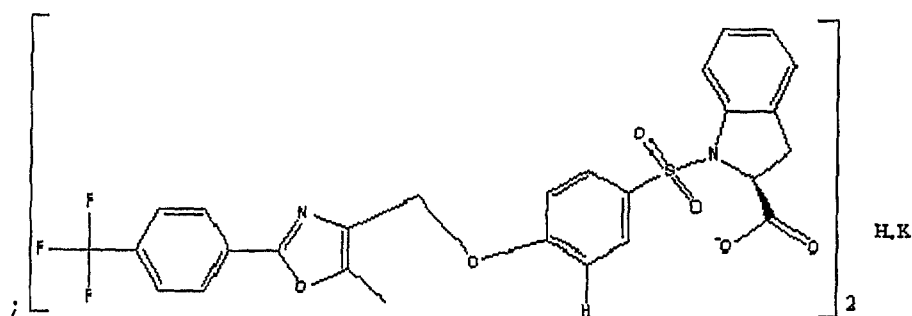
and Q is a bond.

- 16 -

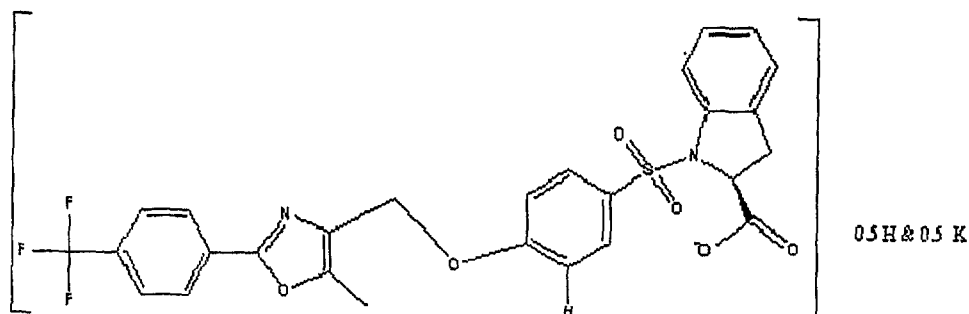
In one embodiment, this invention further provides a compound having the structure



Alternatively, this invention provides a compound having the structure

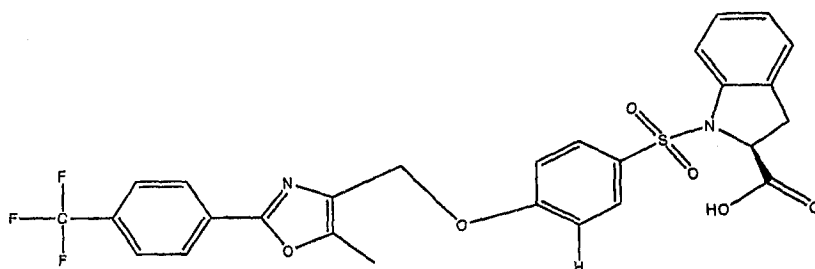


Alternatively, this invention provides a compound having the structure

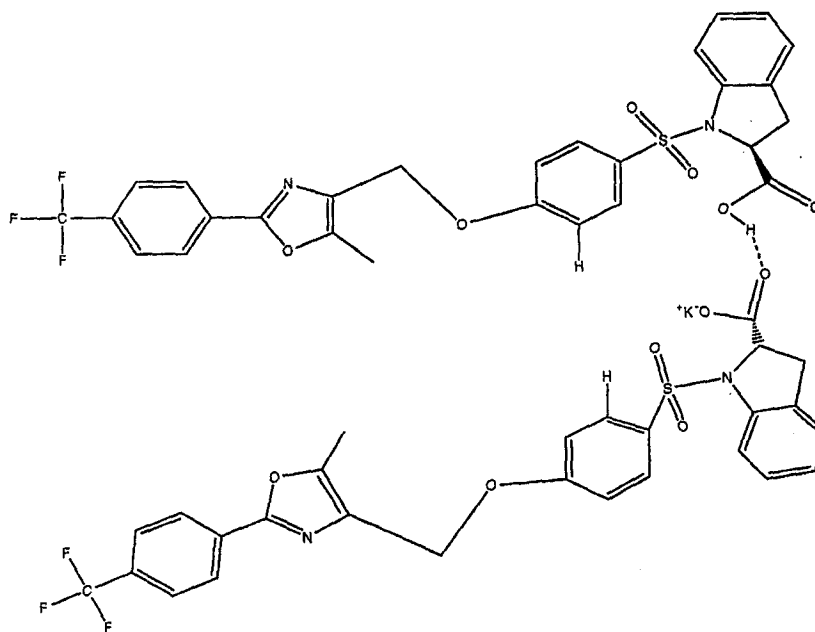


- 17 -

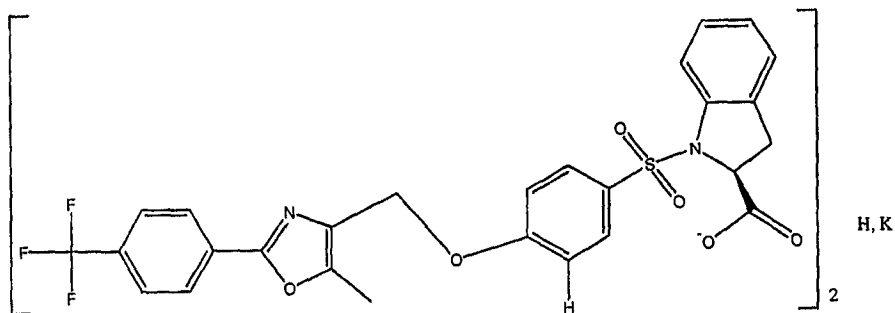
In particular, this invention provides a method for preparing a compound having the structure



and a hemi potassium salt having the structure



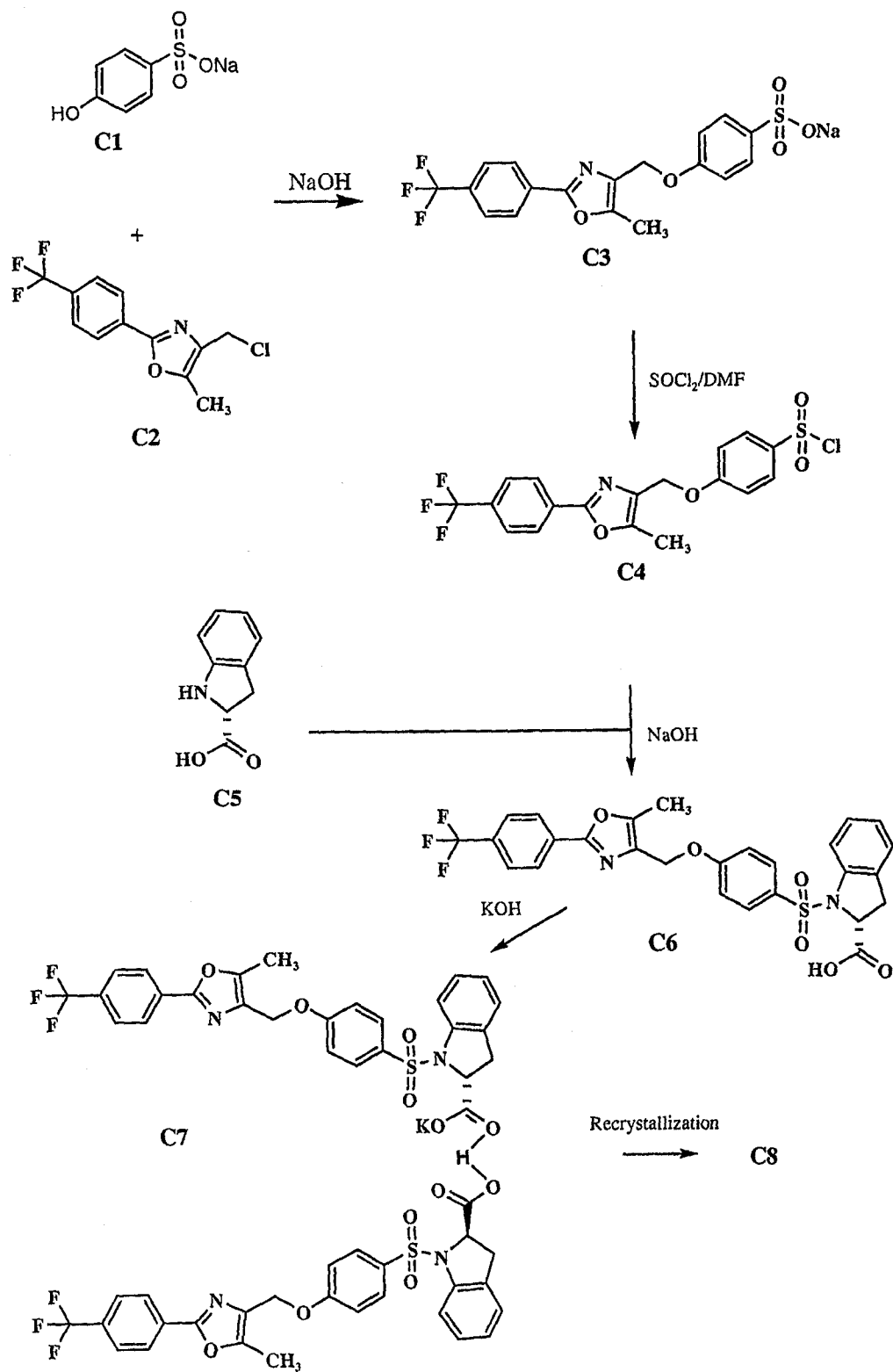
or



which comprises the reaction steps outlined in Scheme 1 below.

- 18 -

Scheme 1



- 19 -

Listed below are definitions of various terms used to describe the compounds of the instant invention. These definitions apply to the terms as they are used throughout the specification and the claims unless they are otherwise limited in specific instances either individually or as part of a larger group.

The term "optionally substituted alkyl" refers to unsubstituted or substituted straight or branched chain hydrocarbon groups having 1 to 20 carbon atoms, preferably 1 to 7 carbon atoms.

Exemplary unsubstituted alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, f-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl and the like. Substituted alkyl groups include, but are not limited to, alkyl groups substituted by one or more of the following groups: halo, hydroxy, cycloalkyl, alkanoyl, alkoxy, alkyloxyalkoxy, alkanoyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkanoylamino, thiol, alkylthio, alkylthiono, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, sulfonamido, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, aryl, alkenyl, alkynyl, aralkoxy, guanidino, heterocyclyl including indolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrrolidyl, pyridyl, pyrimidyl, piperidyl, morpholinyl and the like.

The term "halogen" or "halo" refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine.

The term "cycloalkyl" refers to optionally substituted monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon groups of 3 to 12 carbon atoms, each of which may optionally be substituted by one or more substituents, such as alkyl, halo, oxo,

- 20 -

~~40~~

hydroxy, alkoxy, alkanoyl, amino, alkylamino, dialkylamino, thiol, alkylthio, nitro, cyano, carboxy, carboxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl- and arylsulfonyl, sulfonamido, heterocyclyl and the like.

Exemplary monocyclic hydrocarbon groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl and cyclohexenyl and the like.

Exemplary bicyclic hydrocarbon groups include bornyl, indyl, hexahydroindyl, tetrahydronaphthyl, decahydronaphthyl, bicyclo[2.1.1]hexyl, bicyclo[2.2.1]heptyl, bicyclo[2.2.1]heptenyl, 6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, 2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, bicyclo[2.2.2]octyl and the like.

Exemplary tricyclic hydrocarbon groups include adamantyl and the like. The term "alkoxy" refers to alkyl-O-.

The term "aryl" refers to monocyclic or bicyclic aromatic hydrocarbon groups having 6 to 12 carbon atoms in the ring portion, such as phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, biphenyl and diphenyl groups, each of which may optionally be substituted by one to four substituents, such as alkyl, halo, hydroxy, alkoxy, alkanoyl, alkanoyloxy, optionally substituted amino, thiol, alkylthio, nitro, cyano, carboxy, carboxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkylthiono, alkyl- and arylsulfonyl, sulfonamido, heterocycloyl and the like.

The term "aralkyl" refers to an aryl group bonded directly through an alkyl group, such as benzyl.

The term "heterocyclyl" or "heterocyclo" refers to an

- 21 -

optionally substituted, fully saturated or unsaturated, aromatic or non-aromatic cyclic group, for example, which is a 4-to 7-membered monocyclic, 7- to 12-membered bicyclic, or 10- to 15-membered tricyclic ring system, which has at least one heteroatom in at least one carbon atom-containing ring. Each ring of the heterocyclic group containing a heteroatom may have 1, 2 or 3 heteroatoms selected from nitrogen atoms, oxygen atoms and sulfur atoms, where the nitrogen and sulfur heteroatoms may also optionally be oxidized. The heterocyclic group may be attached at a heteroatom or a carbon atom.

Exemplary monocyclic heterocyclic groups include pyrrolidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, oxetanyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolodinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, 4-piperidonyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide, thiamorpholinyl sulfone, 1,3-dioxolane and tetrahydro-1,1-dioxothienyl and the like.

Exemplary bicyclic heterocyclic groups include indolyl, dihydroidolyl, benzothiazolyl, benzoxazinyl, benzoxazolyl, benzothienyl, benzothiazinyl, quinuclidinyl, quinolinyl, tetrahydroquinolinyl, decahydroquinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroisoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, indolizinyl, benzofuryl, chromonyl, coumarinyl, benzopyranyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridinyl (such as furo[2,3-c]pyridinyl, furo[3,2-b]-pyridinyl] or furo[2,3-b]pyridinyl),

- 22 -

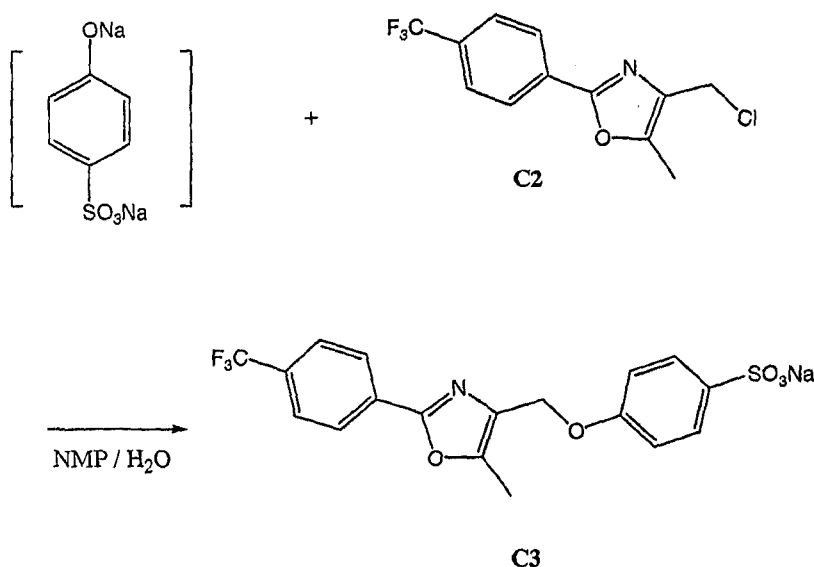
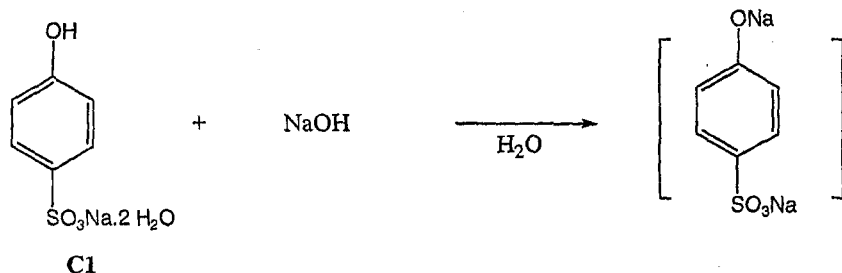
dihydroisoindolyl, dihydroquinazolinyl (such as 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinyl), phthalazinyl and the like.

Exemplary tricyclic heterocyclic groups include carbazolyl, dibenzoazepinyl, dithienoazepinyl, benzindolyl, phenanthrolinyl, acridinyl, phenanthridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, xanthenyl, carbolinyl and the like.

The term "heterocyclyl" includes substituted heterocyclic groups. Substituted heterocyclic groups refer to heterocyclic groups substituted with 1, 2 or 3 of the following: alkyl; hydroxy (or protected hydroxy); halo; oxo (i.e. = O); optionally substituted amino, alkylamino or dialkylamino; alkoxy; cycloalkyl; carboxy; heterocyclooxy; alkoxycarbonyl, such as unsubstituted lower alkoxycarbonyl; mercapto; nitro; cyano; sulfonamido, sulfonamidoalkyl, sulfonamidoaryl or sulfonamidodialkyl; aryl; alkylcarbonyloxy; arylcarbonyloxy; arylthio; aryloxy; alkylthio; formyl; carbamoyl; alkyl; or aryl substituted with alkyl, cycloalkyl, alkoxy, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino or halo.

- 23 -

To fully understand the present invention by way of example, below is provided a more detailed step by step analysis of Scheme 1.

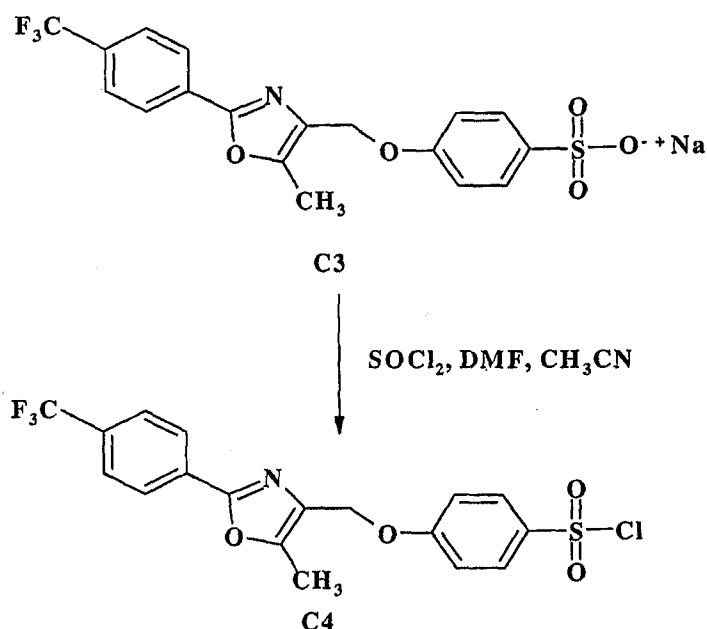
C1 + C2 → C3**Procedure:**

Charge a 2-L reactor with 39.4 g of 50 % sodium hydroxide and 324 g (324 ml) of water. Stir and to the clear, colorless solution, add 110.4 g (0.472 mol) of **C1**. Continue stirring for 15 minutes. Slowly add 517 g (500 mL) of 1-methyl-2-pyrrolidinone (NMP) and adjust the addition rate while maintaining the batch temperature below 30 °C. The reaction

- 24 -

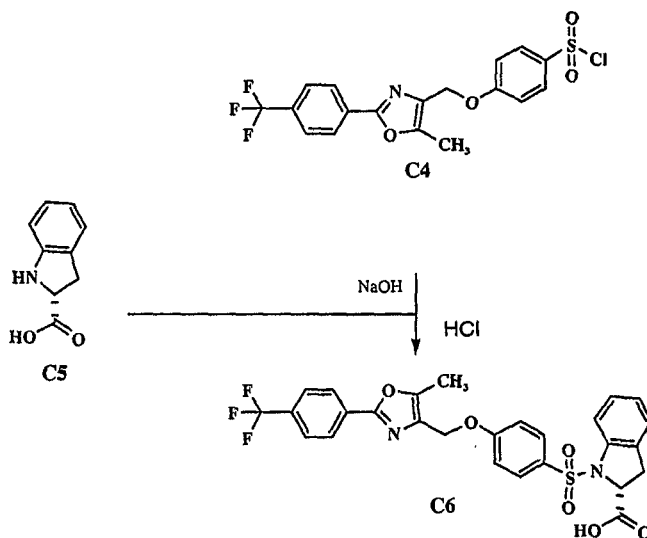
mixture changes from clear solution to misty to cloudy then to thin white slurry. Stir at the temperature for 30 min. Add 120.0 g (0.435 mol) of **C2**. Raise the batch temperature to 60 °C. The reaction mixture changes to thick white slurry. Hold for 6 h. Cool the reaction mixture to 50 °C, add 560 g (560 mL) of water to the slurry and stir at 50 °C for 30 min. Cool the reaction mixture to 22 °C and stir the slurry at 22 °C for 1 h. Filter the mixture. Use 393 g (500 mL) of acetonitrile to wash and rinse the reactor, and wash the filter-cake. Wash the filter cake with 500 g (500) mL of water. Dry the wet cake at 65 °C under house vacuum (~25 mbar) at least for 18 h to give 161.5 g of **C3** (dry) as a white solid.

- 25 -

C3 → C4Procedure:

A 2-L reactor was charged with 128.8 g of [4-[[5-methyl-2-[4-(trifluoromethyl) phenyl]-4-oxazolyl]methoxy]- phenyl]sulfonic acid, sodium salt (C3), 5.6 g of *N,N*-dimethylformamide, and 484 g of acetonitrile. Warm the reaction mixture to 40 °C over 15 min to give a white suspension. Add 85 g of thionyl chloride slowly into pot at 40 °C over 30 min, then heat the contents to 45 °C over 10 min. Maintain the suspension at 45 °C under an efficient stirring for 2 h. Add 1 kg of water into pot at 15 °C over 30 min to obtain a pale yellow suspension, then stir the contents at 20 °C for 1.5 h. Filter the solids through a polypropylene filter cloth in a Büchner funnel then wash the flask and filter cake once with 616 g of water. Dry the wet cake at 60 °C (30 mbar) for 18 h to give 122.7 g of [4-[[5-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-oxazolyl]methoxy]phenyl]- sulfonyl chloride (C4) as a pale yellow solid. mp 90-93 °C

- 26 -

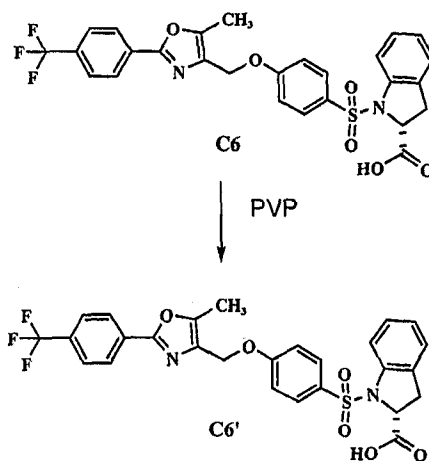
C4 + C5 → C6Procedure:

A 500 mL 4-necked flask was charged with 9.75 g of (R)-indoline-2-carboxylic acid (C5), 60 g of water, and 5.3 g of 50% sodium hydroxide aq. solution. Stir the reaction mixture to 20 °C for 15 min. Add 118 g of acetonitrile into pot at 20 → 15 °C, and stir at 15 °C for 15 min to give a light tan homogenous solution. Add 21.6 g of [4-[[5-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-oxazolyl]methoxy]phenyl]sulfonyl chloride (C4) into pot at 15-18 °C in 3 portions over 30 min. Maintain the contents at 18 °C under an efficient stirring for 1.5 h and stir at 20 °C for 1 h to give an off-white suspension (pH~5.5). Add 135 g of water into pot at 20 °C over 15 min to obtain a off-white suspension. Slowly add 10 g of 2N hydrochloric acid aq. solution into pot and adjust the mixture to pH 1-2. Filter off the solids through a polypropylene filter cloth in a Büchner funnel then wash the flask and filter cake once with 80 g of water. Dry the wet at 60±3 °C (20 mbar) for 18 h to give 26.3 g of (2R)-2,3-dihydro-1-[[4-[[5-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-oxazolyl]-methoxy]phenyl]sulfonyl]-1H-indole-2-carboxylic acid (C6).

- 27 -

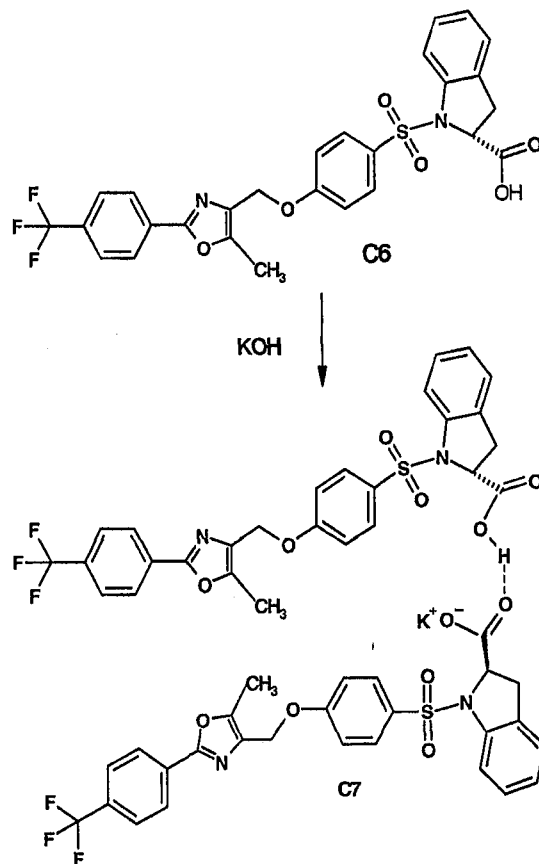
C6 → C6'

Initially obtained **C6** from the above procedure forms long needles with electrostatic properties. The following procedure describes the modification of crystal behaviour using polyvinylpyrrolidone (PVP) as an additive during recrystallization of **C6**, resulting in a product (**C6'**) without electrostatic properties.

Procedure:

Charge a 500-mL, 3-necked round bottom flask reactor (equipped with mechanical stirrer, nitrogen inlet, and thermocouple) with **C6** (3.79 g, 6.7 mmol) and polyvinylpyrrolidone (PVP) (0.0380 g). Add 2-propanol (147.1 mL, 116.2 g), and water (4.6 mL, 4.6 g) and begin stirring the contents of the kettle. Heat the reactor contents to 74°C over 0.25 h. Maintain the temperature at 74°C for 0.5 h. Cool the reaction mixture to 20 ± 3°C over 4 h. Stir the resulting slurry at 20°C for 8-12 h. Filter the solids from the slurry and rinse with 3% v/v water in 2-propanol (20 mL, 15.9 g). Allow the solids to dry for 1 h and then collect **C6'**. Dry the solids in a vacuum oven at 75 °C/ 600 mm Hg below atmospheric pressure for 4-5 h, or until constant weight is achieved to give 3.38 g.

- 28 -

C6 → C7Procedure:

Charge a 1-L reactor with 35.7 g (0.064 mol) of C6 and add 850 mL of isopropanol. Heat to an internal temperature of 70 °C. Add a solution of 31.86 mL (0.032 mol) of 1 N potassium hydroxide and 38.8 g (38.8 mL) of water. Cool the reaction mixture to 62 ± 3 °C and seed the reaction mixture with 10 mg of C7. Cool from 65 °C to an internal temperature 50 °C over 30 min. Hold at an internal temperature of 50 °C for at least 1 h. Cool from 50 °C to an internal temperature 0-5 °C over 1.5 h. Hold at an internal temperature of 0-5 °C. Add 84.0 g (107 mL) of 2-propanol over at least 20 min and stir for at least 30 min at 0-5 °C. Isolate the solid by filtration and wash the

- 29 -

cake with 157.0 g (200 mL) of 2-propanol. Dry the cake on the funnel for 30 min, then dry in an oven at 50-55 °C (15 mbar) for at least 16 h or to yield a white solid, 27.7 g of C7.

C4 + C5 → C7 (alternative procedure to C6 → C7)

Procedure:

Charge a 250-mL round-bottomed flask with 23.2 g (0.142 mol) of **C5** 140.0 g (140.0 mL) of water and add 12.5 g (0.156 mol) of 50% sodium hydroxide. Stir the homogeneous reaction mixture for 15 min at an internal temperature of 20-25 °C. Add 168.91 g (190 mL) of tetrahydrofuran. Stir, for 5 min at an internal temperature of 20-25 °C. Add 50.3 g (0.058 mol) of **C4** in 5 equal portions over at least 25 min. Stir the resulting heterogeneous reaction mixture at 20-25 °C for at least 2 h. Add 432.9 g (480 mL) of ethyl acetate and stir the heterogeneous reaction mixture for 15 min. The resulting fine solids were removed by filtration and the cake was washed with 45.1 g (50 mL) of ethyl acetate. Wash the reaction mixture with 480 g (470 mL) of 5 wt% sodium bicarbonate. Stir the biphasic solution for 15 min at 20-25 °C. Remove the lower aqueous layer and wash the top organic layer with 488 g (480 mL) of 1N hydrochloric acid. Stir the biphasic solution for 15 min at 20-25 °C. Discard the lower aqueous layer.

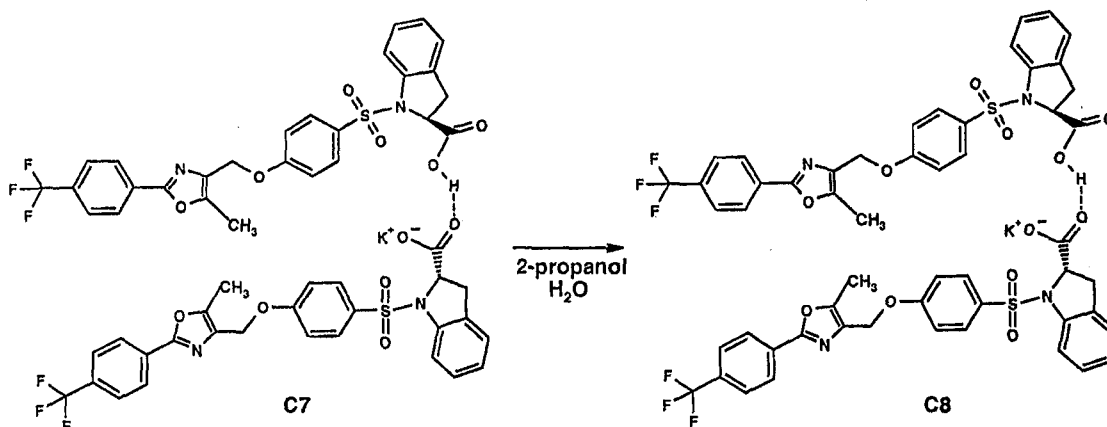
Charge a 1-L reactor with 295.6 g of **C6** free-acid solution and determine the amount of **C6** free-acid present in the solution. Concentrate the reaction mixture to a volume of 180-220 mL using a jacket temperature of 50 to 55 °C and 80 to 100 mm Hg vacuum. Add 392.5 g (500 mL) of 2-propanol, and concentrate the reaction mixture to a volume of 180-220 mL using a jacket temperature of 50 to 55 °C and 80 to 60 mm Hg vacuum. Remove a sample for solvent analysis. Add 628.0 g (800 mL) of 2-propanol, and concentrate to a final volume of 830 to 870 mL.

- 30 -

50

Heat to an internal temperature of 70 °C. Add a solution of 31.86 mL (0.032 mol) of 1 N potassium hydroxide and 38.8 g (38.8 mL) of water. Cool the reaction mixture to 62 ± 3 °C and seed the reaction mixture with 10 mg of **C7**. Cool from 65 °C to an internal temperature 50 °C over 30 min. Hold at an internal temperature of 50 °C for at least 1 h. Cool from 50 °C to an internal temperature 0-5 °C over 1.5 h. Hold at an internal temperature of 0-5 °C. Add 84.0 g (107 mL) of 2-propanol over at least 20 min and stir for at least 30 min at 0-5 °C. Isolate the solid by filtration and wash the cake with 157.0 g (200 mL) of 2-propanol. Dry the cake on the funnel for 30 min, then dry in an oven at 50-55 °C (15 mbar) for at least 16 h or to yield a white solid, 27.7 g of **C7**.

- 31 -

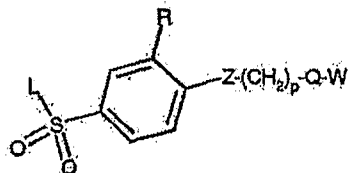
C7 → C8Procedure:

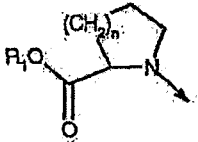
Charge the 1-L reactor with 27.5 g (0.024 mol) of **C7** and 720 g (917 mL) of 2-propanol. Heat to an internal temperature of 70 to 75 °C. Add 103 g (103 mL) of water. Cool to an internal temperature of 65 °C over 30 min and seed the reaction mixture with 10 mg of **C7**. Cool from 65 °C to an internal temperature 40 °C over 50 min. Hold at an internal temperature of 40 °C for at least 1 h. Cool from 40 °C to an internal temperature 0 °C over 80 min. Hold at an internal temperature of 0 °C for at least 1 h. Isolate the solid by filtration. Rinse the reactor with 63.2 g (81 mL) of 2-propanol into the Buechner funnel. Wash the cake with 157.0 g (200 mL) of 2-propanol. Dry the cake on the funnel for 30 min, then dry in an oven at 50-55 °C (15 mbar) for at least 16 h to yield a white solid, 24.9 g of **C8**.

- 32 -

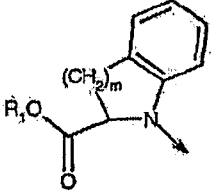
What is claimed is:

1. A method of preparing a compound having the structure



wherein L is  radical in which R₁ is hydrogen or optionally substituted alkyl, and n is zero or 1;

or

L is  radical in which R₁ is hydrogen or optionally substituted alkyl, and m is 1;

wherein R is H, halogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy;

wherein Z is a bond, O or S;

wherein p is an integer from 1 to 5;

wherein Q is a bond provided that Z is not a bond when p is 1;

or

Q is O, S or -C(O)NR₆- in which R₆ is hydrogen,

- 33 -

optionally substituted alkyl or cycloalkyl;

or

Q is $-NR_6-$, $-NR_5C(O)NH-$ or $-NR_5C(O)O-$ in which R_5 is hydrogen, alkyl or aralkyl provided that p is not 1;

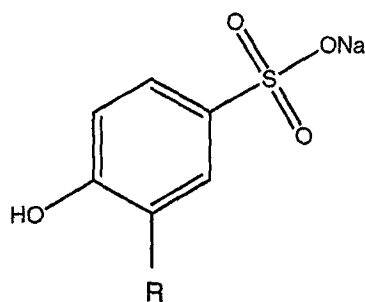
wherein W is cycloalkyl, aryl or heterocyclyl;

or

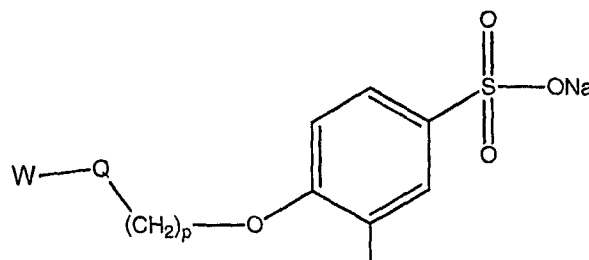
W and R_6 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 9-to 10-membered bicyclic ring, which may be optionally substituted or may contain another heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur;

the method comprising the steps of

- (a) reacting $Cl-(CH_2)_p-Q-W$ in the presence of a solvent, and



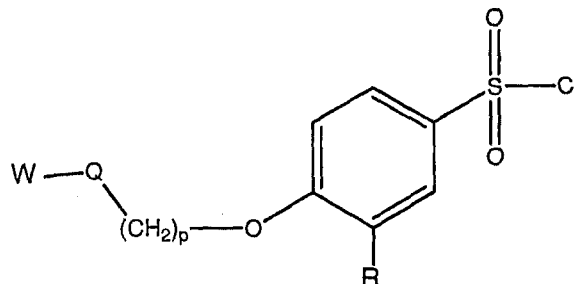
to provide



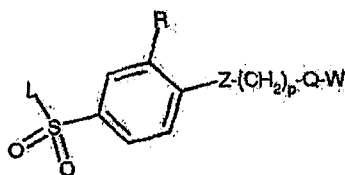
- (b) treating the product of step (a) with

- 34 -

dimethylformamide (DMF), acetonitrile, and thionyl chloride to provide



(c) reacting the product of step (b) with L in the presence of NaOH to provide the compound having the structure



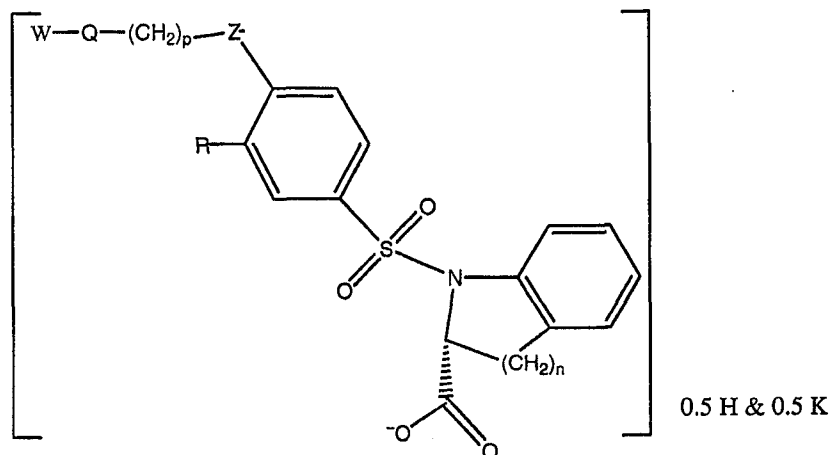
;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The method of claim 1, further comprising recrystallizing the product of step (c) in the presence of polyvinylpyrrolidone (PVP).

- 37 -

or having the structure

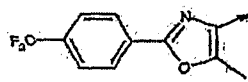


6. The method of claim 5 further comprising:
(e) recrystallizing the product of step (d).
7. The method of claim 6, wherein the recrystallizing is in the presence of a water miscible solvent and water.
8. The method of claim 7, wherein the water miscible solvent is 2-propanol.
9. The method of claim 6 further comprising
(f) milling the recrystallized product of step (e).

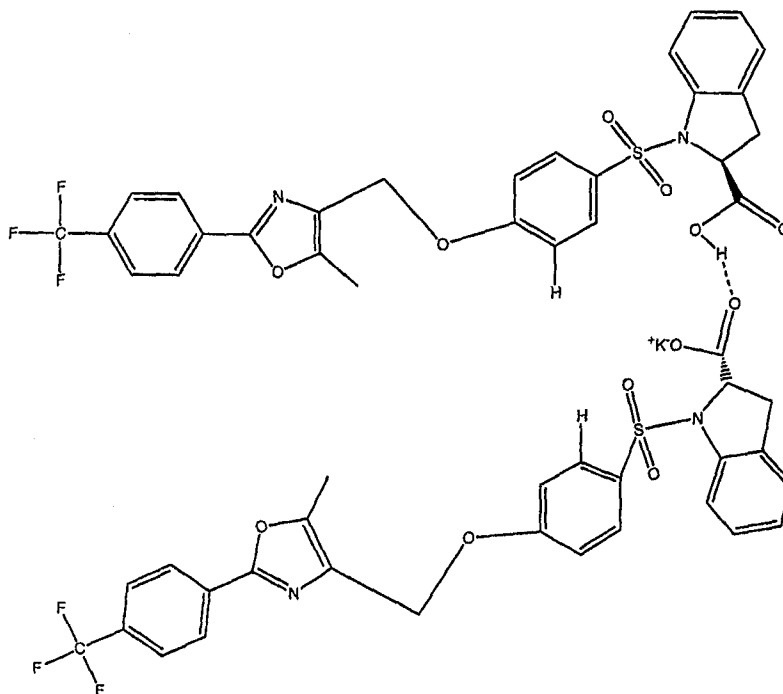
- 39 -

12. The method of claim 5, wherein R is a hydrogen, Z is O, p

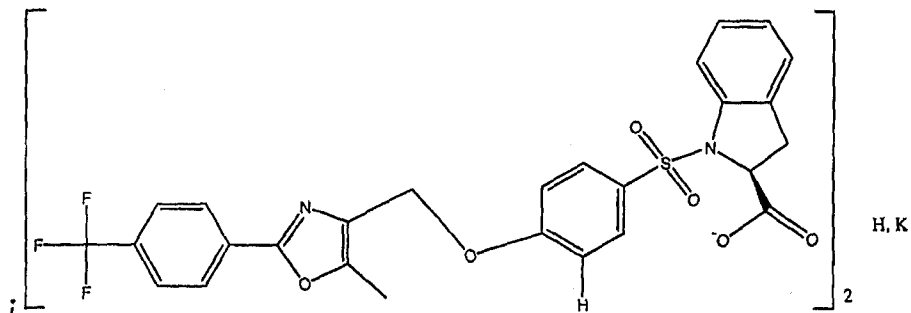
is 1, Q is a bond, and W is



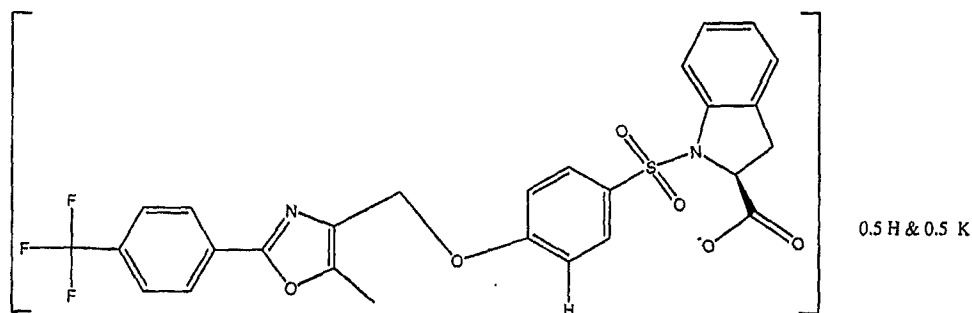
; providing the product of step (c) followed by salt formation having the structure



or having the structure



or having the structure



- 40 -

or an analogous pharmaceutically acceptable salt thereof.

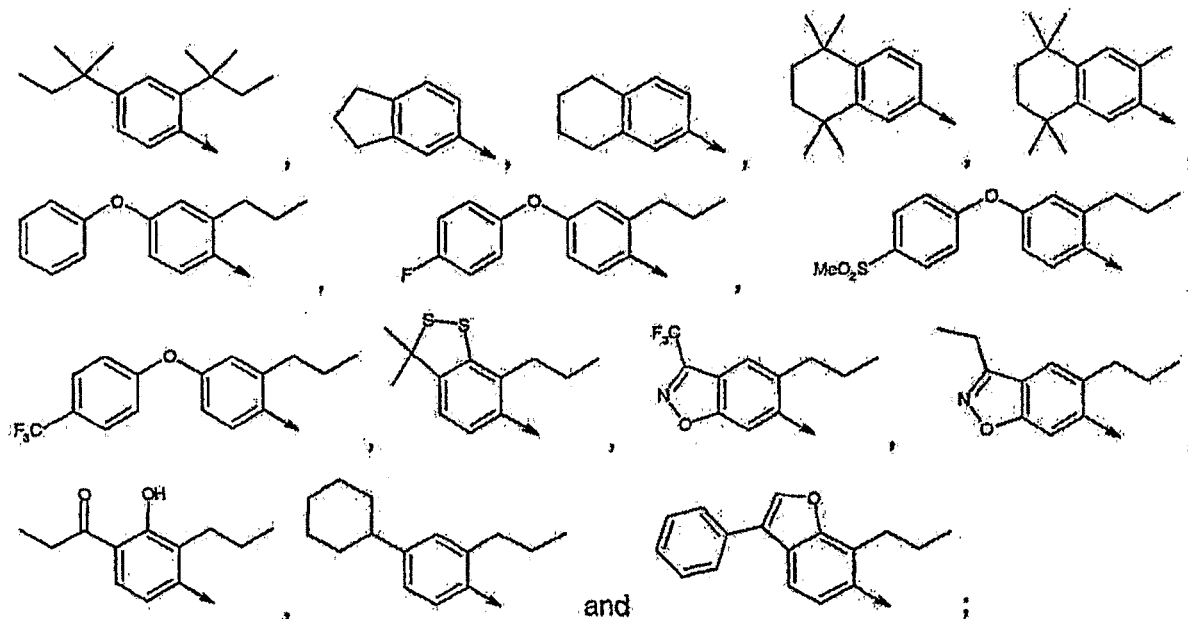
13. The method of claim 12, wherein the analogous pharmaceutically acceptable salt is a magnesium salt or a calcium salt.
14. The method of claim 12 further comprising (e) recrystallizing the product of step (d).
15. The method of claim 14, wherein the recrystallizing is in the presence of a water miscible solvent and water.
16. The method of claim 15, wherein the water miscible solvent is 2-propanol.
17. The method of claim 14 further comprising (f) milling the recrystallized product of step (e).
18. The method of claim 1, wherein the solvent of step (a) is 1-methyl-2-pyrrolidinone (NMP), dimethylformamide (DMF), or dimethylacetamide (DMA).
19. The method of claim 1, wherein the product of step (b) is isolated by water quenching.
20. The method of claim 1, wherein R is H, halogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy; Z is O or S; p is 2; W is aryl or heterocyclyl; and Q is a -NR₆- in which R₆ is lower alkyl.
21. The method of claim 20, wherein R is H, chloro, n-propyl, or methoxy.

- 41 -

22. The method of claim 1, wherein R is H, halogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy; Z is a bond; p is 2; W is aryl or heterocyclyl, or W and R₆ taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 9-to 10-membered bicyclic ring, which may be optionally substituted or may contain another heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur; and Q is a -C(O)NR₆- in which R₆ is optionally substituted alkyl.
23. The method of claim 22, wherein R is H, chloro, n-propyl, or methoxy.
24. The method of claim 1, wherein R is H, halogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy; Z is a bond, O, or S; p is 2 or 3; W is aryl or heterocyclyl; and Q is O or S.
25. The method of claim 24, wherein R is H, chloro, n-propyl, or methoxy.

- 42 -

26. The method of claim 1, wherein R is H, halogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy; Z is a bond, O, or S; p is 2 or 3; W is selected from the group consisting of:

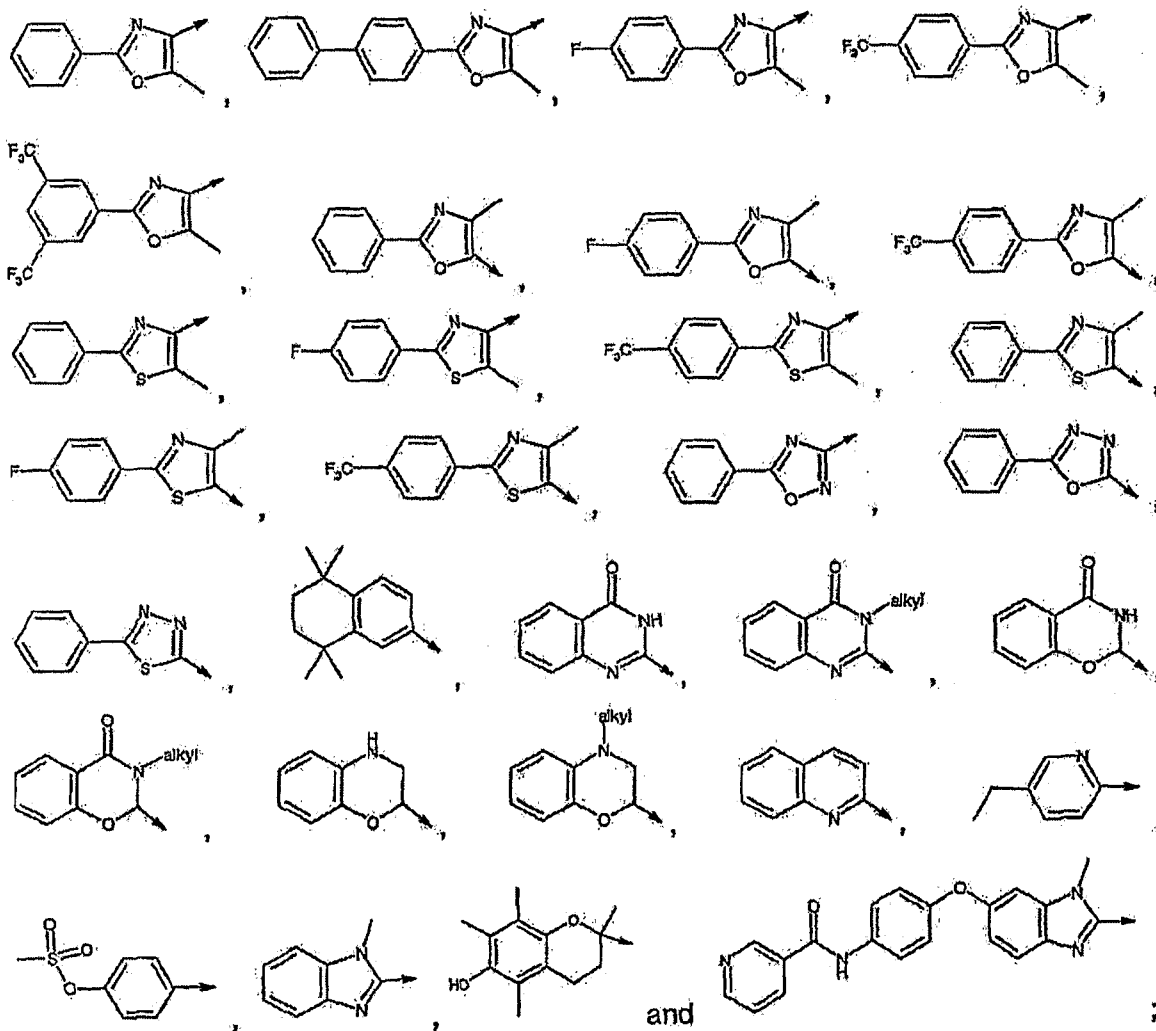


and Q is O or S.

27. The method of claim 1, wherein R is H, halogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy; Z is O or S; p is 1 or 2; W is aryl or heterocyclyl; and Q is a bond.

28. The method of claim 27, wherein R is H, chloro, n-propyl, or methoxy.

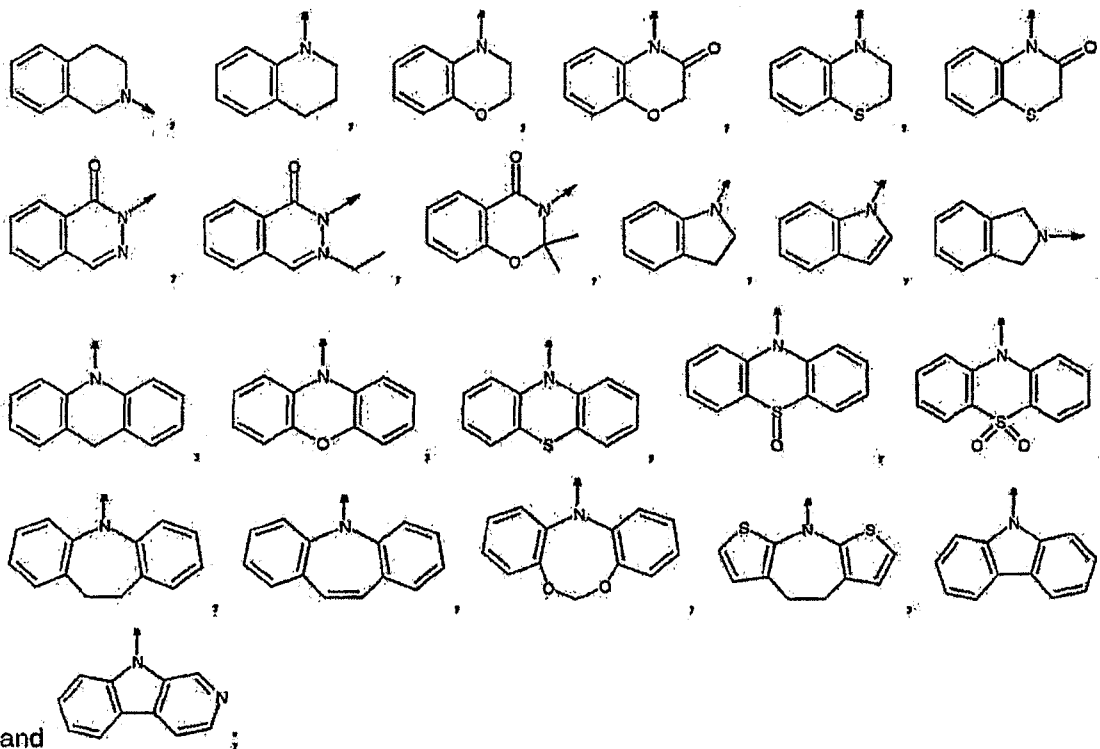
29. The method of claim 1, wherein R is H, halogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy; Z is O or S; p is 1 or 2; W is selected from the group consisting of:



and Q is a bond.

- 44 -

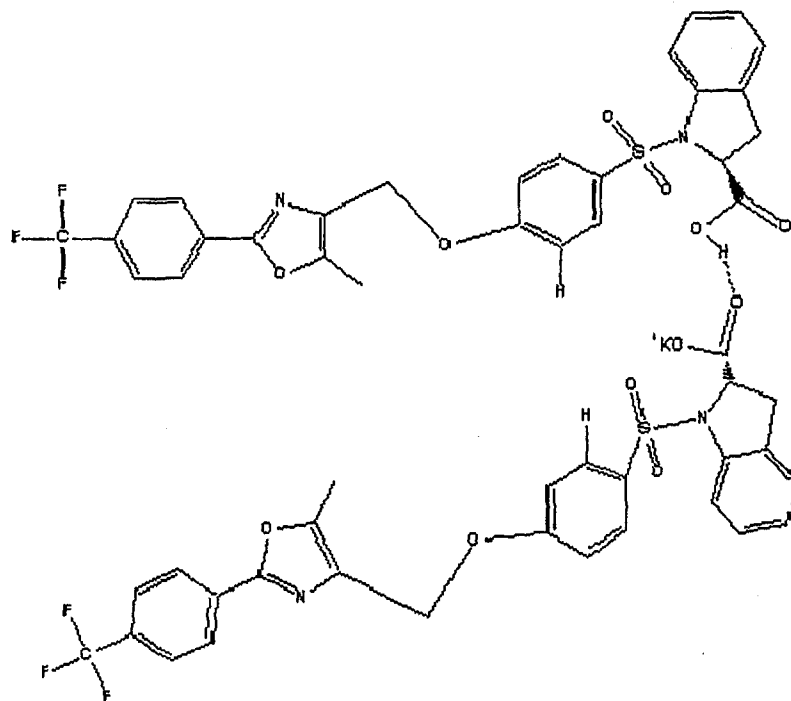
30. The method of claim 1, wherein R is H, halogen, optionally substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy; Z is O or S; p is 2; W is selected from the group consisting of:



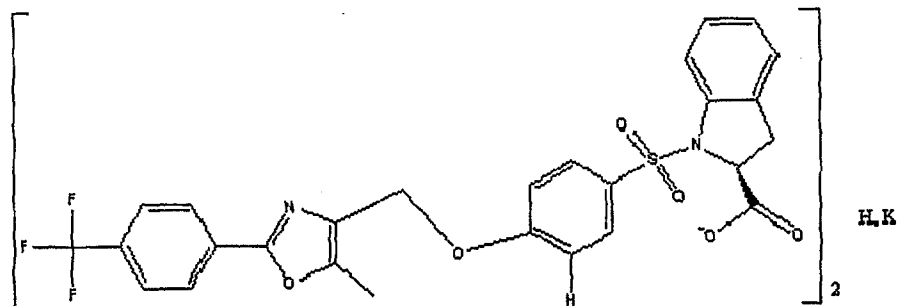
and Q is a bond.

- 45 -

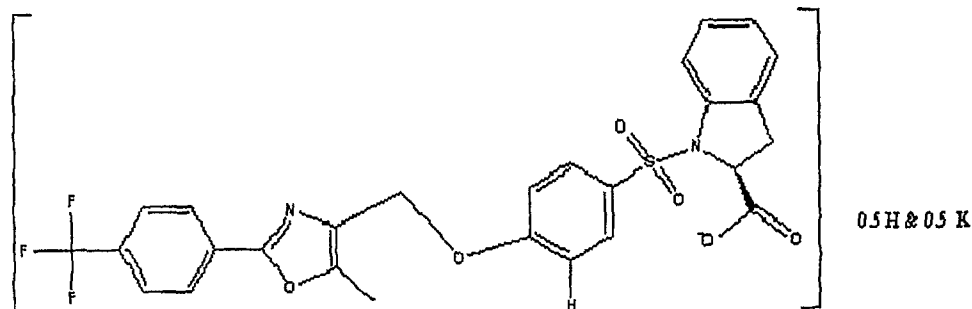
31. A compound having the structure



32. A compound having the structure



33. A compound having the structure



**AGONISTAS DE PPAR [ALFA/GAMMA] Y PROCESOS DE
PREPARACION**

Descripción de la Invención

5 A través de toda esta solicitud, se hace referencia a diferentes publicaciones. Las descripciones de estas publicaciones se incorporan en su totalidad por referencia en esta solicitud con el objeto de describir más completamente el estado de la técnica conocida por los expertos en la misma, y la fecha de
10 esta invención.

 La presente invención se refiere a compuestos que son agonistas del Receptor Activado por los proliferadores de peroxisoma (PPAR) α y γ , y a nuevos procesos para la preparación de estos compuestos. De una manera más específica,
15 esta invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación del ácido (2R)-2,3-dihidro-1-[[4-[[5-metil-2-[4-(trifluoro-metil)-fenil]-4-oxazolil]-metoxi]-fenil]-sulfonil]-1H-indol-2-carboxílico, o bis-((2R)-2,3-dihidro-1-[[4-[[5-metil-2-[4-(trifluoro-metil)-fenil]-4-oxazolil]-metoxi]-fenil]-sulfonil]-1H-indol-2-carboxilato) ácido de
20 potasio, o sales farmacéuticamente aceptables análogas de los mismos.

 Los compuestos de la invención son potentes agonistas de los Receptores Activados por el Proliferador de Peroxisoma (PPARs). De conformidad con lo anterior, los compuestos de la
25 invención son útiles para el tratamiento de condiciones mediadas

por la actividad del receptor activado por el proliferador de peroxisoma en mamíferos. Estas condiciones incluyen dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerosis, hipertrigliceridemia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedades vasculares, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad, Síndrome-X, inflamación, artritis, cáncer, enfermedades de Alzheimer, trastornos de la piel, enfermedades respiratorias, trastornos oftálmicos, enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerativa, diabetes tipo-1 y tipo-2, enfermedad de Crohn, embolia, claudicación intermitente, restenosis después de PCTA, obesidad incluyendo reducción en el riesgo de CV en pacientes obesos, hipofibrinólisis, estado hipercoagulable, síndrome metabólico/ cardiometabólico, CRP elevada, aparición de microalbuminuria, reducción de proteinuria, insuficiencia renal (DM y no DM), NASH (esteatohepatitis no alcohólica), hígado graso no alcohólico, eventos de CV en pacientes con alta CRP, demencia vascular, psoriasis, isquemia, lesión por reperfusión, asma, COPD, eosinofilia, RA, hiper-responsividad de las vías respiratorias (AHR), enfermedades digestivas inflamatorias (por ejemplo, colitis ulcerativa), enfermedades de respuestas inflamatorias inducidas por antígeno, tolerancia deteriorada a la glucosa, hiperglicemia, resistencia a la insulina, y para la mejora del metabolismo cardíaco y la cardioprotección en pacientes de trasplante de corazón. En adición, los compuestos de la invención también son

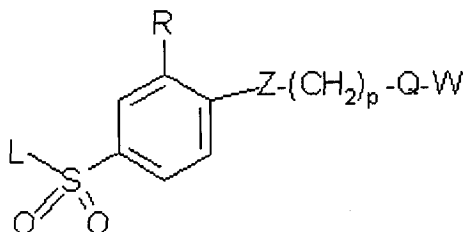
útiles para facilitar el dejar de fumar, la abstinencia temporal o la reducción del fumar, y por consiguiente, la prevención, demora de progreso, o tratamiento de las condiciones asociadas con fumar, tales como la necesidad de nicotina y el apetito incrementado, 5 disforia o humor deprimido, somnolencia, irritabilidad, frustración, ira, ansiedad, dificultad para concentrarse, e inquietud.

Las dosificaciones y vías de administración adecuadas para los compuestos de la presente invención son bien conocidas en la materia, y se pueden encontrar, entre otras cosas, en la 10 Publicación Internacional del TCP Número 03/043985 A1, publicada el 30 de mayo de 2003, cuyo contenido se incorpora por referencia en esta solicitud.

De una manera sorprendente, se encontró que estos compuestos se podrían obtener en una alta pureza utilizando un 15 método simplificado de tres pasos, en donde el primer intermediario se aísla mediante filtración directamente a partir de la mezcla de reacción, el segundo intermediario se aísla mediante filtración después de apagar la mezcla de reacción con agua, y el producto se aísla ya sea en la forma de ácido libre y la forma 20 cristalina deseada utilizando polivinil-pirrolidona, es decir, ácido (2R)-2,3-dihidro-1-[[4-[[5-metil-2-[4-(trifluoro-metil)-fenil]-4-oxazolil]-metoxi]-fenil]-sulfonil]-1H-indol-2-carboxílico, o como una forma de bis-carboxilato ácido de potasio, es decir, bis-((2R)-2,3-dihidro-1-[[4-[[5-metil-2-[4-(trifluoro-metil)-fenil]-4-oxazolil]-metoxi]-fenil]-sulfonil]-1H-indol-2-carboxilato) ácido de potasio. 25

Esta invención proporciona un método para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:

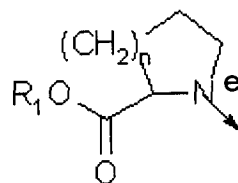
5



en donde L es un radical R_1O en donde R_1 es hidrógeno,

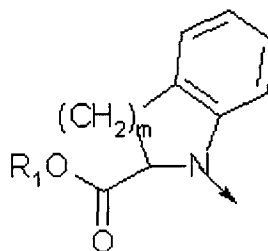
10

o alquilo opcionalmente sustituido, y n es 0 ó 1; o



L es un radical hidrógeno o

15



, en donde R_1 es

alquilo opcionalmente sustituido, y m es 1;

en donde R es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos;

20

en donde Z es un enlace, O ó S;

en donde p es un entero de 1 a 5;

en donde:

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; o

25

Q es O, S, ó $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo

~~20~~

opcionalmente sustituido, o cicloalquilo; o

Q es $-\text{NR}_6-$, $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ó $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{O}-$, en donde R_5 es hidrógeno, alquilo, o aralquilo, en el entendido de que p no es 1; en donde:

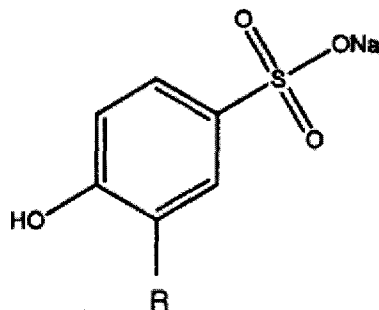
5 W es cicloalquilo, arilo, o heterociclilo; o

W y R_6 , tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, el cual puede estar opcionalmente sustituido, o puede contener otro heteroátomo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre;

comprendiendo el método los pasos de:

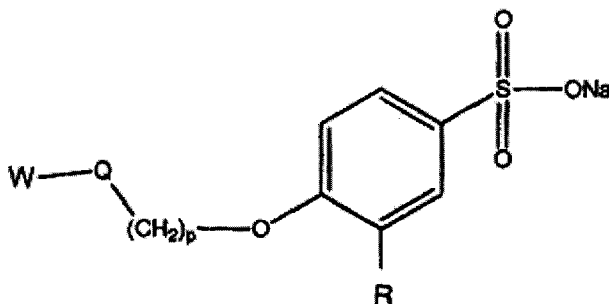
(a) hacer reaccionar $\text{Cl}-(\text{CH}_2)_p-\text{Q}-\text{W}$ en la presencia de un solvente y

15



para proporcionar:

20

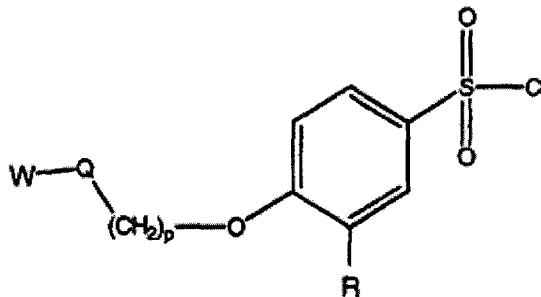


25

(b) tratar el producto del paso (a) con dimetil-formamida

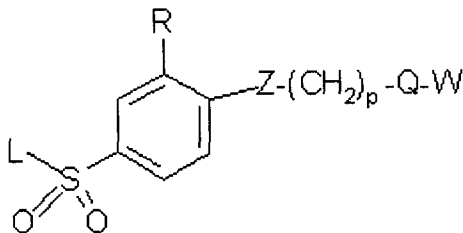
(DMF), acetonitrilo, y cloruro de tionilo, para proporcionar:

5



(c) hacer reaccionar el producto del paso (b) con L en la presencia de NaOH, para proporcionar el compuesto que tiene la estructura:

10



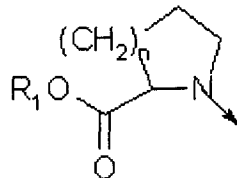
15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención también proporciona el método anterior,

20

en donde L es un radical



, en donde R₁ es

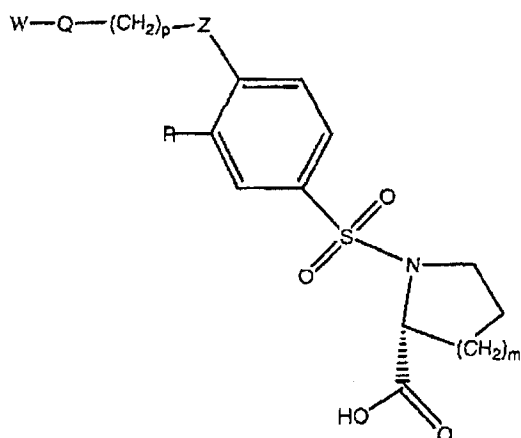
hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y n es 0 ó 1,

que da como resultado el producto del paso (c) mostrado

25

en seguida:

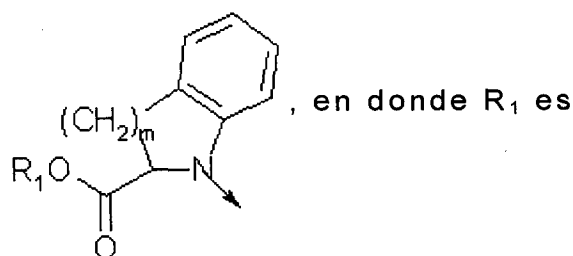
5



Esta invención también proporciona el método anterior,

10

en donde L es un radical



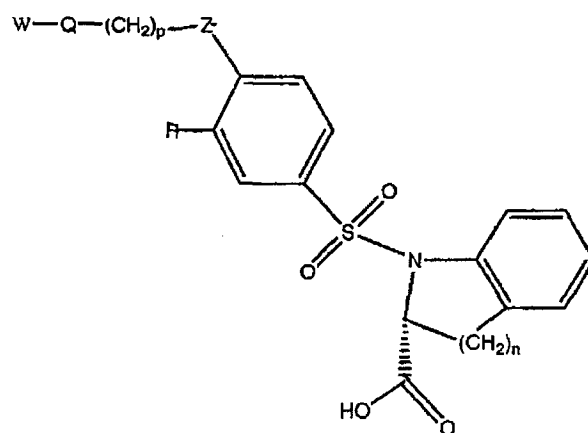
, en donde R₁ es

hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y m es 1,

que da como resultado el producto del paso (c) mostrado

15

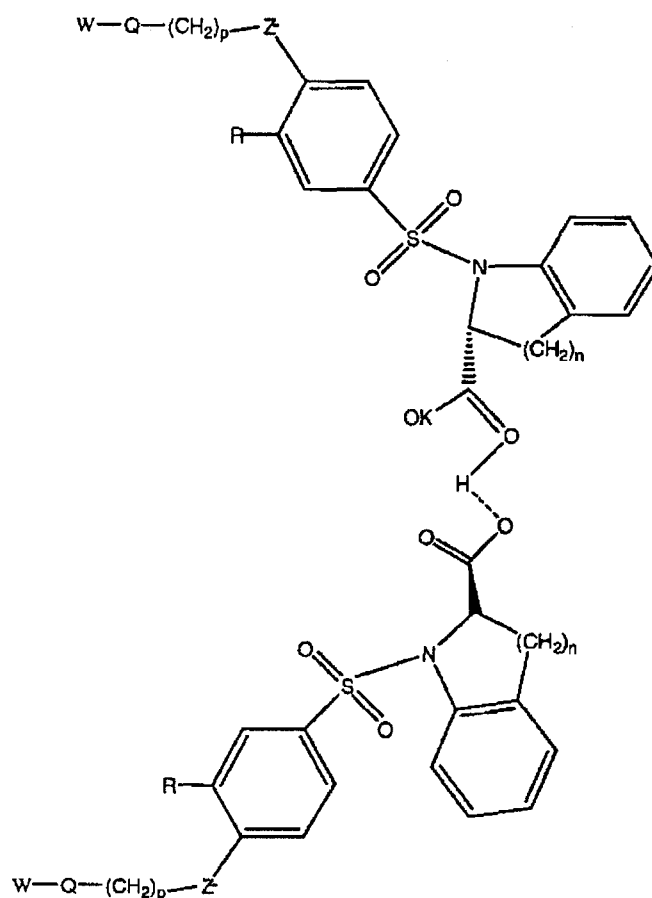
en seguida:



20

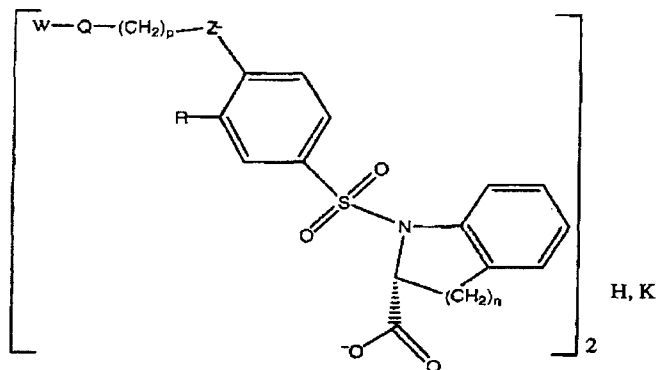
Esta invención también proporciona el método anterior, el cual comprende además un paso (d) de tratar el producto del paso (c) con KOH, para proporcionar el producto que tiene la estructura:

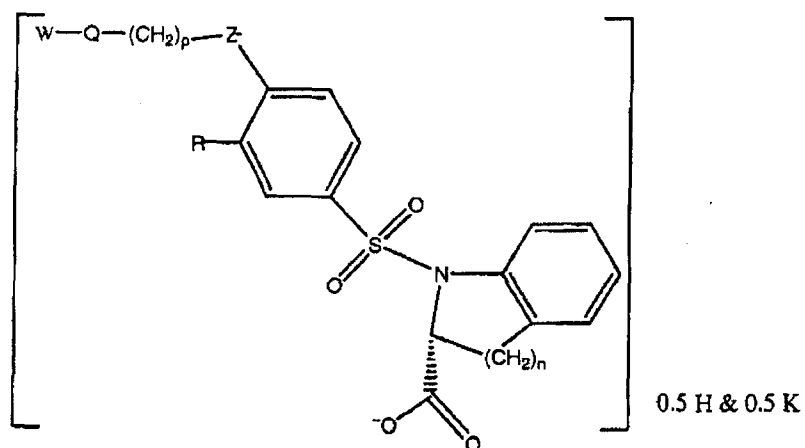
25



Esta invención proporciona además un paso (e) de recristalización del producto del paso (d) en la presencia de 2-propanol y agua, u otros solventes orgánicos adecuados que sean miscibles con agua.

El producto del paso (d) también se puede representar como:

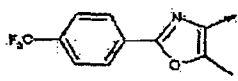




10

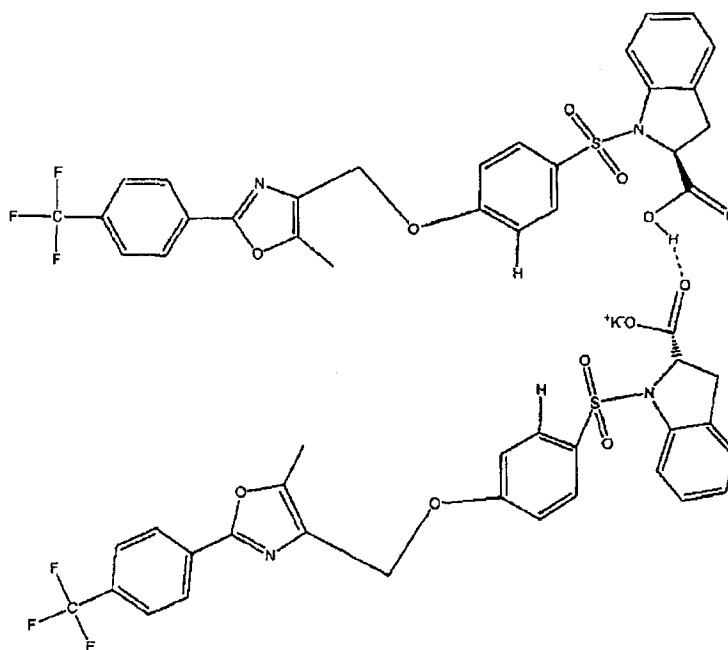
Esta invención proporciona además el método anterior, el cual comprende además un paso (f) de moler el producto recristalizado del paso (e).

Esta invención también proporciona el método anterior, en donde R es un hidrógeno, Z es O, p es 1, Q es un enlace, y W es:



15

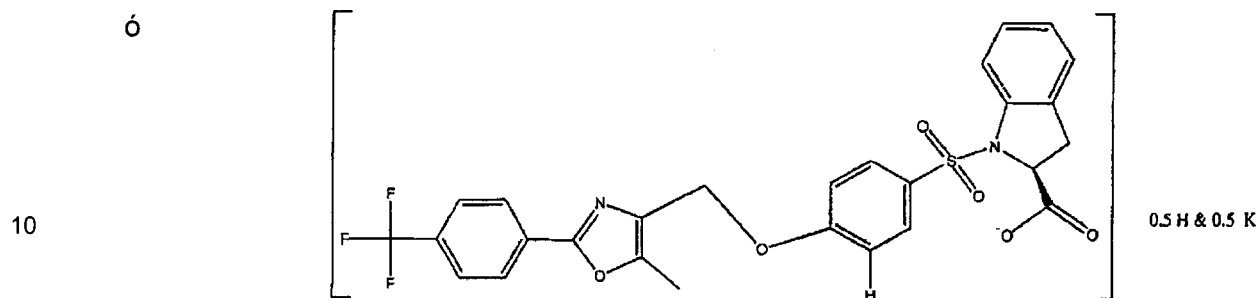
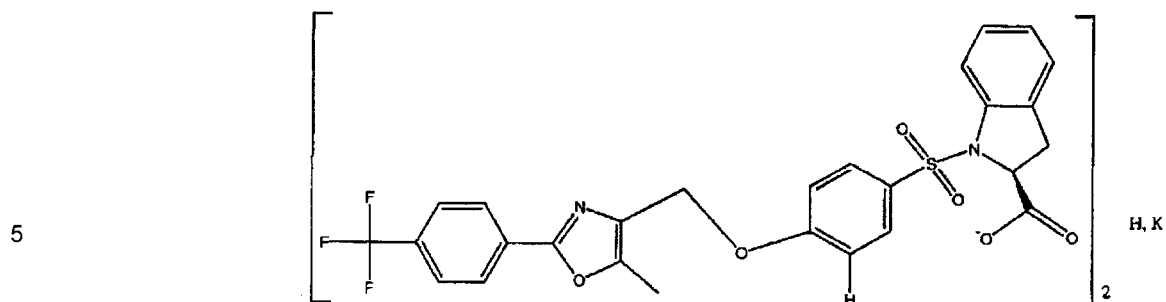
que proporciona el producto del paso (c), que tiene la estructura:



20

25

La estructura anterior también se puede representar como:



o una sal farmacéuticamente aceptable análoga de las mismas.

En la práctica de esta invención, las sales farmacéuticamente aceptables análogas incluyen las sales de metales alcalinotérreos, tales como una sal de calcio una sal de magnesio. Otras sales farmacéuticamente aceptables pueden ser, pero no se limitan a, las sales de mesilato, maleato, fumarato, tartrato, clorhidrato, bromhidrato, esilato, p-toluen-sulfonato, benzoato, acetato, fosfato, y sulfato.

Esta invención proporciona además el método anterior, el cual comprende además un paso (e) de recrystalizar el producto del paso (d). La recrystalización puede ser en la presencia de un solvente miscible en agua adecuado, por ejemplo alcohol o acetonitrilo. Por ejemplo, la recrystalización puede ser en la

presencia de 2-propanol y agua.

Esta invención proporciona además el método anterior, el cual comprende adicionalmente un paso (f) de moler el producto recristalizado del paso (e).

5 El solvente del paso (a) puede ser 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) u otros solventes adecuados, tales como, pero no limitándose a, dimetil-formamida (DMF) ó dimetil-acetamida (DMA).

10 Esta invención proporciona el método anterior, en donde el producto del paso (b) se aisló mediante enfriado rápido con agua.

Esta invención proporciona el método anterior, en donde el producto del paso (c) se aisló mediante la adición de agua, y ajustando el pH a 1-2.

15 Esta invención también proporciona el método anterior, en donde R es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos; Z es O ó S; p es 2; W es arilo ó heterociclilo; y Q es un $-NR_6-$, en donde R_6 es alquilo inferior. De una manera específica, R puede ser H, cloro, propilo normal, o metóxido.

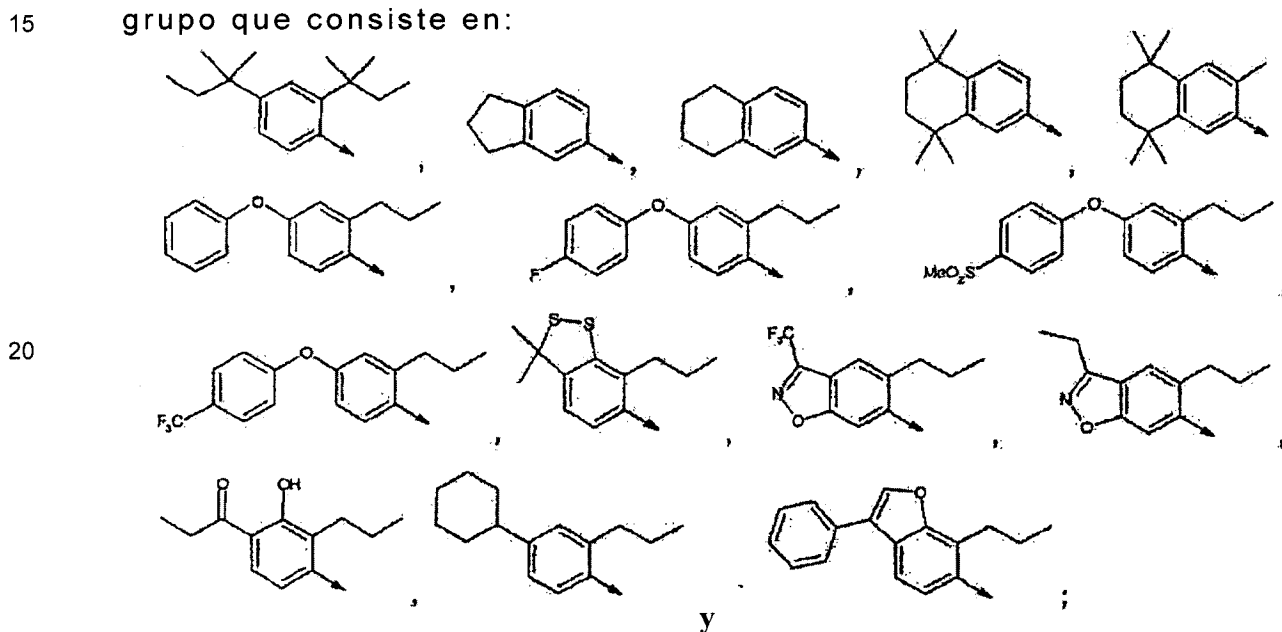
20 Esta invención también proporciona el método anterior, en donde R es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos; Z es un enlace; p es 2; W es arilo ó heterociclilo, ó W y R_6 tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, el cual puede estar opcionalmente

25

sustituido o puede contener otro heteroátomo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre; y Q es un $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es alquilo opcionalmente sustituido. De una manera específica, R puede ser H, cloro, propilo normal, o metoxilo.

5 Esta invención también proporciona el método anterior, en
donde R es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó
alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos; Z
es un enlace, O ó S, p es 2 ó 3; W es arilo ó heterociclilo; y Q es
O ó S. De una manera específica, R puede ser H, cloro, propilo
10 normal, o metoxilo.

Esta invención también proporciona el método anterior, en donde R es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos; Z es un enlace, O ó S, p es 2 ó 3; W se selecciona a partir del grupo que consiste en:



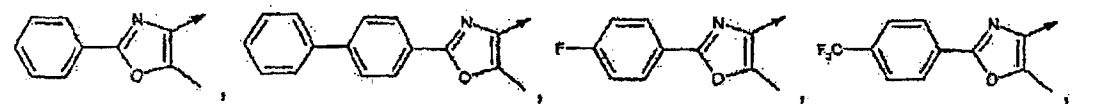
25 y Q es O ó S.

25

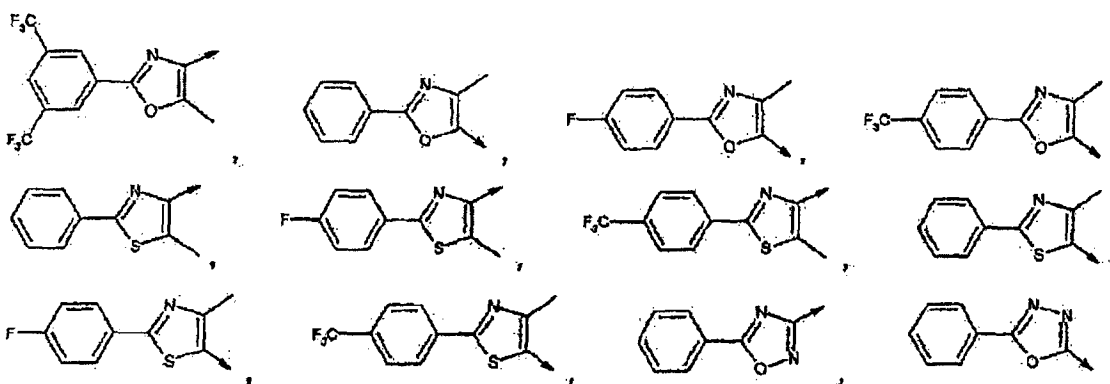
Esta invención también proporciona el método anterior, en donde R es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos; Z es O ó S; p es 1 ó 2; W es arilo ó heterociclilo; y Q es un enlace. De una manera específica, R puede ser H, cloro, propilo normal, o metoxilo.

Esta invención también proporciona el método anterior, en donde R es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos; Z es O ó S; p es 1 ó 2; W se selecciona a partir del grupo que consiste en:

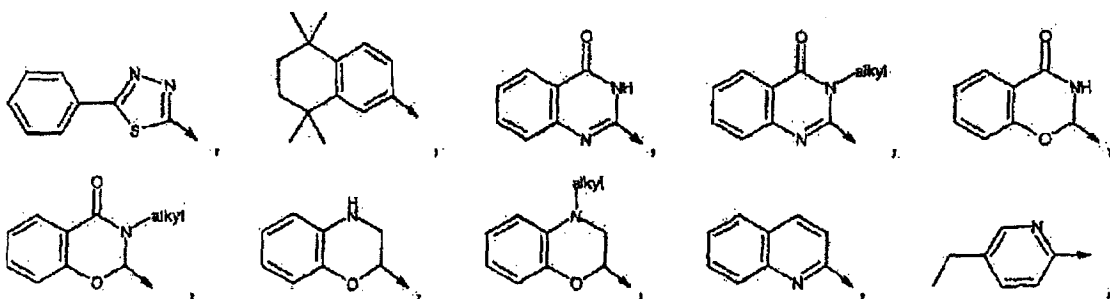
10



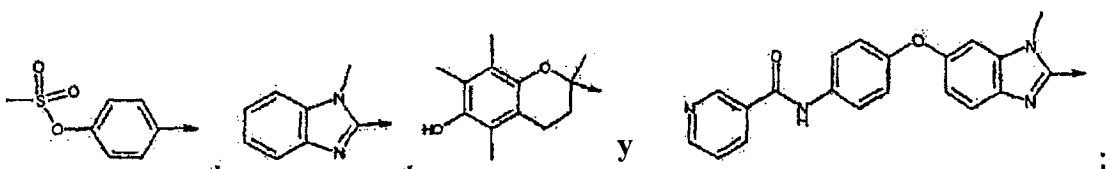
15



20



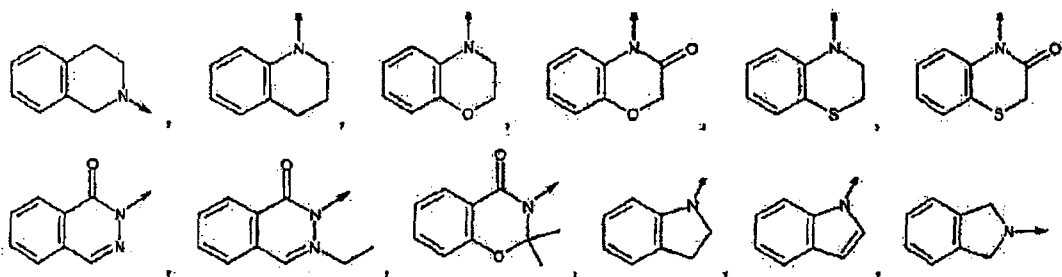
25



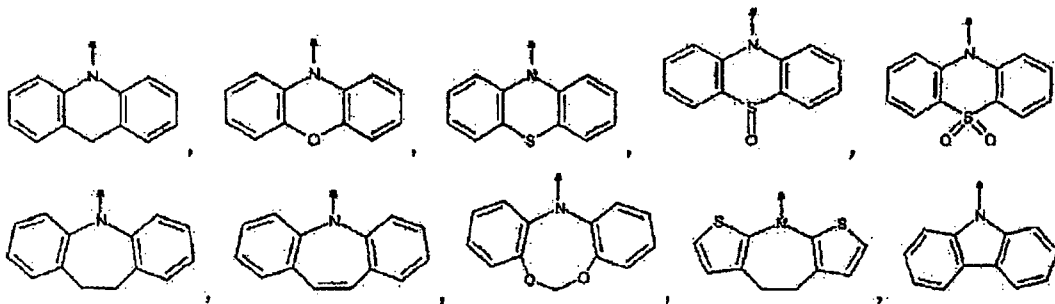
y Q es un enlace.

Esta invención también proporciona el método anterior, en donde R es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos; Z es O ó S, p es 2; W se selecciona a partir del grupo que consiste en:

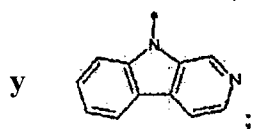
10



15



20



y Q es un enlace.

En una modalidad, esta invención proporciona además un compuesto que tiene la estructura:

25



10

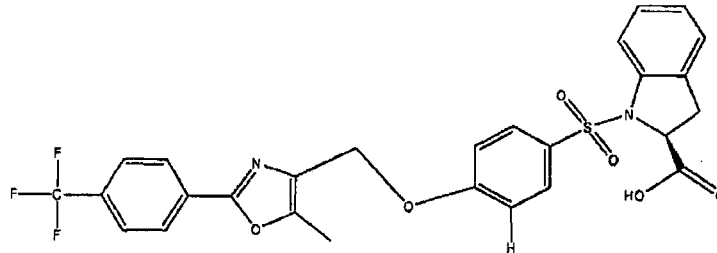


20



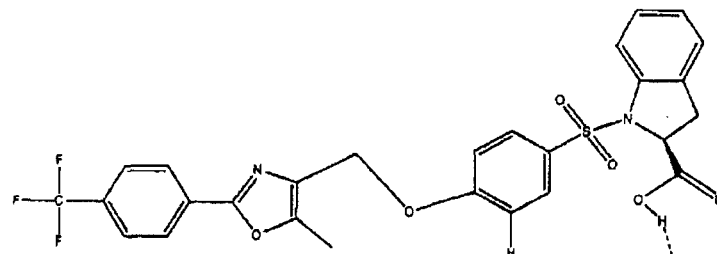
En particular, esta invención proporciona un método para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:

5

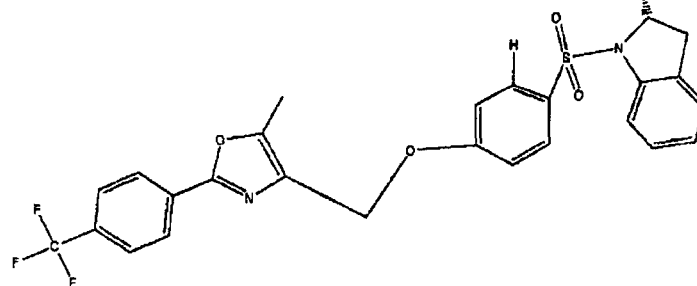


y una sal de hemi-potasio que tiene la estructura:

10

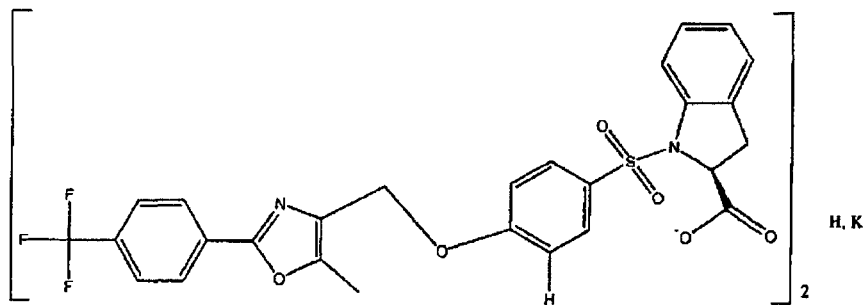


15



ó

20



el cual comprende los pasos de reacción ilustrados en el siguiente Esquema de reacción 1.

25

Más adelante se enlistan las definiciones de diferentes términos utilizados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos como se utilizan a través de toda la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, a menos que se limiten de otra manera en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a los grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada insustituídos o sustituidos que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 7 átomos de carbono.

Los grupos alquilo insustituído de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo normal, butilo terciario, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetil-pentilo, octilo, y similares. Los grupos alquilo sustituido incluyen, pero no se limitan a, los grupos alquilo sustituidos por uno o más de los siguientes grupos: halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, alcanóilo, alcoxilo, alquiloxi-alcoxilo, alcanoiloxilo, amino, alquil-amino, dialquil-amino, alcanoil-amino, tiol, tioalquilo, tionoalquilo, alquil-sulfonilo, aril-sulfonilo, heteroaril-sulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxilo, alcoxi-carbonilo, arilo, alquenilo, alquinilo, aralcoxilo, guanidino, heterociclilo incluyendo indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, piperidilo, morfolinilo, y similares.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro,

bromo, e yodo.

El término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos opcionalmente sustituidos de 3 a 12 átomos de carbono, cada uno de los cuales
5 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxilo, alcanóilo, amino, alquil-amino, dialquil-amino, tiol, tioalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carboxi-alquilo, alcoxi-carbonilo, alquil- y aril-sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo, y similares.

10 Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo, y similares.

Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidro-indilo, tetrahidro-naftilo, decahidro-
15 naftilo, biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, biciclo-[2.2.1]-heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, 2,6,6-trimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, biciclo-[2.2.2]-octilo, y similares.

Los grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo y similares.

20 El término "alcoxilo" se refiere a alquilo -O-.

El término "arilo" se refiere a los grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como los grupos fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, y difenilo, cada uno de los
25 cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno a cuatro

sustituyentes, tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alcanoílo, alcanoiloxilo, amino opcionalmente sustituido, tiol, tioalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carboxi-alquilo, alcoxí-carbonilo, tionoalquilo, alquil- y aril-sulfonilo, sulfonamido, hetero-ciclilo, y
5 similares.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo enlazado directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo.

El término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, totalmente saturado o
10 insaturado, opcionalmente sustituido, por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 12 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene cuando menos un heteroátomo en cuando menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que
15 contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, átomos oxígeno, y átomos de azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El grupo heterocíclico se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de
20 carbono.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo,
25 isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo,

oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfona, 1,3-dioxolano, y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, y similares.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen indolilo, dihidroindolilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidro-quinolinilo, decahidro-quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidro-isoquinolinilo, decahidro-isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolo-piridilo, furopiridinilo (tal como furo-[2,3-c]-piridinilo, furo-[3,2-b]-piridinilo ó furo-[2,3-b]-piridinilo), dihidro-isoindolilo, dihidro-quinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), ftalazinilo, y similares.

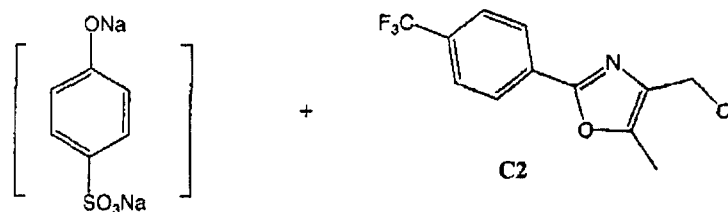
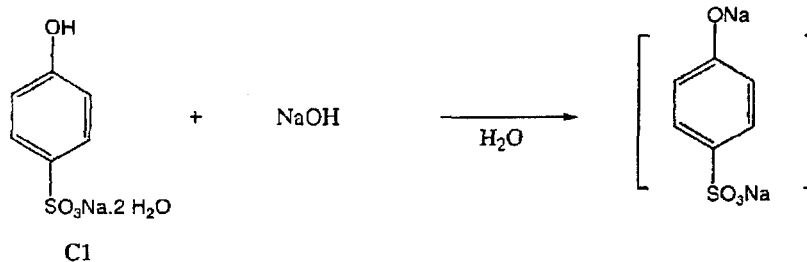
Los grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolilo, dibenzo-azepinilo, ditieno-azepinilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, carbolinilo, y similares.

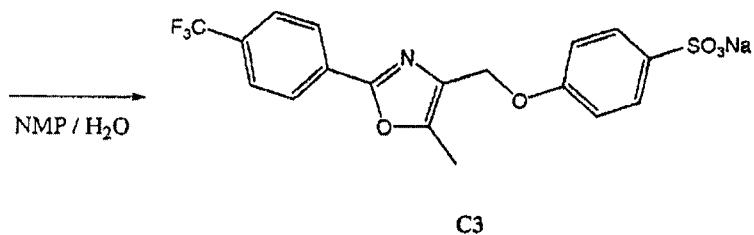
El término "heterociclilo" incluye los grupos heterocíclicos sustituidos. Los grupos heterocíclicos sustituidos se refieren a los grupos heterocíclicos sustituidos con 1, 2, ó 3 de los siguientes: alquilo; hidroxilo (o hidroxilo protegido); halógeno; oxo (es decir,

=O); amino opcionalmente sustituido, alquil-amino o dialquil-amino; alcóxido, cicloalquilo; carboxilo; heterociclo-óxido; alcóxi-carbonilo, tal como alcóxido inferior-carbonilo insustituido; mercapto; nitro; ciano; sulfonamido, sulfonamido-alquilo, sulfonamido-arilo, o sulfonamido-dialquilo; arilo; alquil-carbonilóxido; aril-carbonilóxido; tioarilo; arilóxido; tioalquilo; formilo; carbamoilo; aralquilo; o arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcóxido, hidróxido, amino, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno.

Con el fin de entender más completamente la presente invención a manera de ejemplo, en seguida se proporciona un análisis más detallado paso por paso del Esquema de reacción 1.

C1 + C2 → C3





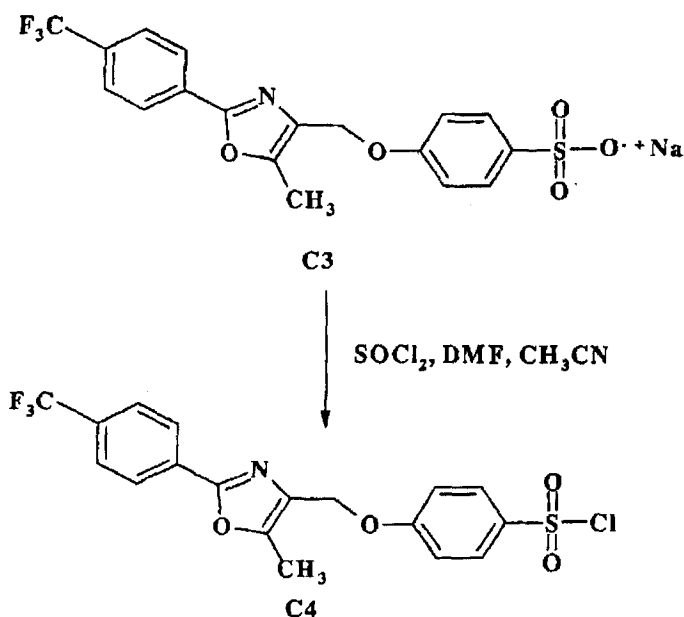
5

Procedimiento:

Se carga un reactor de 2 litros con 39.4 gramos de hidróxido de sodio al 50 por ciento, y 324 gramos (324 mililitros) de agua. Se agita, y a la solución incolora transparente, se le agregan 110.4 gramos (0.472 moles) del C1. Se continúa agitando durante 15 minutos. Lentamente se agregan 517 gramos (500 mililitros) de 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), y se ajusta la velocidad de adición mientras que se mantiene la temperatura del lote debajo de 30°C. La mezcla de reacción cambia desde una solución transparente hasta nebulosa, y luego hasta una pasta blanca delgada. Se agita a la temperatura durante 30 minutos. Se agregan 120.0 gramos (0.435 moles) del C2. Se eleva la temperatura del lote hasta 60°C. La mezcla de reacción cambia hasta una pasta blanca espesa. Se mantiene durante 6 horas. Se enfría la mezcla de reacción a 50°C, se agregan 560 gramos (560 mililitros) de agua a la pasta, y se agita a 50°C durante 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción a 22°C, y se agita la pasta a 22°C durante 1 hora. Se filtra la mezcla. Se utilizan 393 gramos (500 mililitros) de acetonitrilo para lavar y enjuagar el reactor, y se lava la torta del filtro. Se lava la torta del filtro con

500 gramos (500 mililitros) de agua. Se seca la torta húmeda a 65°C con una aspiradora doméstica (aproximadamente 25 mbar) cuando menos durante 18 horas, para dar 161.5 gramos del C3 (seco) como un sólido blanco.

C3 → C4



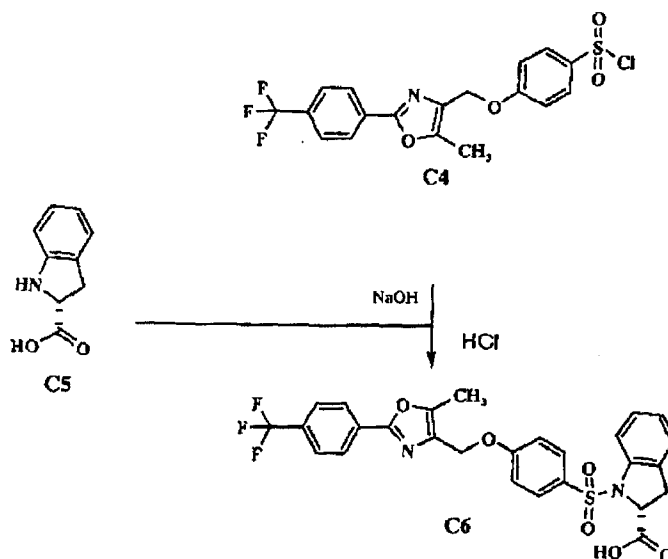
Procedimiento:

Un reactor de 2 litros se cargó con 128.8 gramos del ácido [4-[[5-metil-2-[4-(trifluoro-metil)-fenil]-4-oxazoliol]-metoxi]-fenil]-sulfónico, sal sódica (C3), 5.6 gramos de N,N-dimetil-formamida, y 484 gramos de acetonitrilo. Se calienta la mezcla de reacción a 40°C durante 15 minutos para dar una suspensión blanca. Se agregan 85 gramos de cloruro de tionilo lentamente en un recipiente a 40°C durante 30 minutos, y luego se calienta el contenido a 45°C durante 10 minutos. Se mantiene la suspensión a 45°C bajo una agitación eficiente durante 2 horas. Se agrega 1

89

kilogramo de agua al recipiente a 15°C durante 30 minutos, para obtener una suspensión amarilla pálida; luego se agita el contenido a 20°C durante 1.5 horas. Se filtran los sólidos a través de una tela de filtro de polipropileno en un embudo Büchner, luego se lava el matraz y la torta del filtro una vez son 616 gramos de agua. Se seca la torta húmeda a 60°C (30 mbar) durante 18 horas, para dar 122.7 gramos del cloruro de [4-[[5-metil-2-[4-(trifluoro-metil)-fenil]-4-oxazolil]-metoxi]-fenil]-sulfonilo (C4), como un sólido amarillo pálido. P. f. 90-93°C.

C4 + C5 → C6



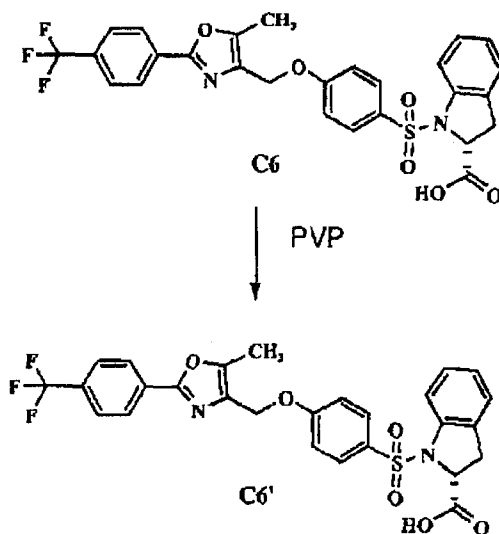
Procedimiento:

Un matraz de cuatro cuellos de 500 mililitros se cargó con 9.75 gramos del ácido (R)-indolin-2-carboxílico (C5), 60 gramos de agua, y 5.3 gramos de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 por ciento. Se agita la mezcla de reacción a 20°C

durante 15 minutos. Se agregan 118 gramos de acetonitrilo al recipiente a 20°C→15°C, y se agita a 15°C durante 15 minutos, para dar una solución homogénea bronceada clara. Se agregan 21.6 gramos de cloruro de [4-[[5-metil-2-[4-(trifluoro-metil)-fenil]-4-oxazolil]-metoxi]-fenil]-sulfonilo (C4), al recipiente a 15-18°C en tres porciones durante 30 minutos. Se mantiene el contenido a 18°C bajo una agitación eficiente durante 1.5 horas, y se agita a 20°C durante 1 hora, para dar una suspensión grisácea (pH de aproximadamente 5.5). Se agregan 135 gramos de agua al recipiente a 20°C durante 15 minutos, para obtener una suspensión grisácea. Se agregan lentamente 10 gramos de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N al recipiente, y se ajusta la mezcla a un pH de 1 a 2. Se filtran los sólidos a través de una tela de filtro de polipropileno en un embudo Büchner, y luego se lava el matraz y la torta del filtro un vez con 80 gramos de agua. Se seca la torta húmeda a 60±3°C (20 mbar) durante 18 horas, para dar 26.3 gramos del ácido (2R)-2,3-dihidro-1-[[4-[[5-metoxi]-fenil]-sulfonil]-1H-indol-2-carboxílico (C6).

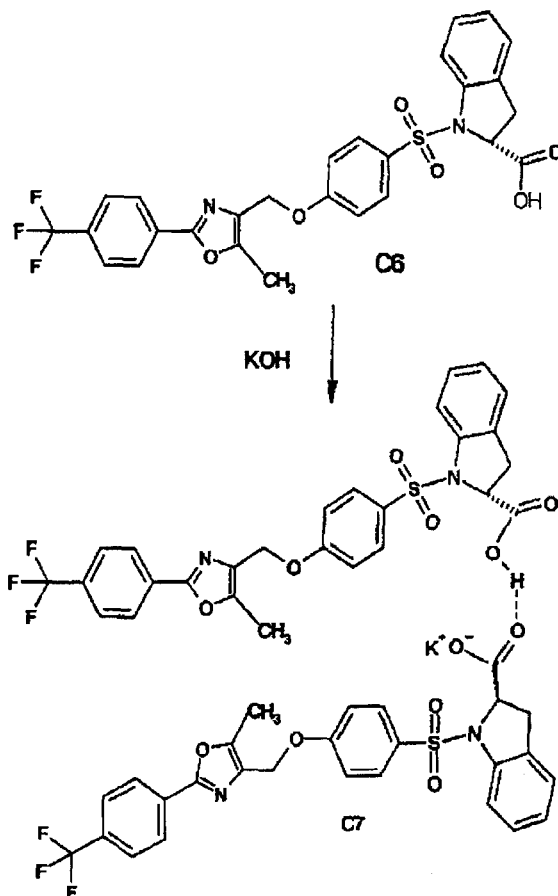
C6 → C6'

El C6 inicialmente obtenido del procedimiento anterior, forma agujas largas con propiedades electrostáticas. El siguiente procedimiento describe la modificación del comportamiento del cristal utilizando polivinil-pirrolidona (PVP) como un aditivo durante la recristalización del C6, que da como resultado un producto (C6') sin propiedades electrostáticas.



Procedimiento:

Se carga un reactor de matraz de fondo redondo, de tres cuellos, de 500 mililitros (equipado con agitador mecánico, entrada de nitrógeno, y termocople) con el **C6** (3.79 gramos, 6.7 milimoles) y polivinil-pirrolidona (PVP) (0.0380 gramos). Se agregan 2-propanol (147.1 mililitros, 116.2 gramos), y agua (4.6 mililitros, 4.6 gramos), y se empieza a agitar el contenido del recipiente. Se calienta el contenido del reactor a 74°C durante 0.25 horas. Se mantiene la temperatura a 74°C durante 0.5 horas. Se enfría la mezcla de reacción a 20±3°C durante 4 horas. Se agita la pasta resultante a 20°C durante 8 a 12 horas. Se filtran los sólidos de la pasta, y se enjuagan con agua al 3 por ciento por volumen/volumen en 2-propanol (20 mililitros, 15.9 gramos). Se dejan secar los sólidos durante 1 hora, y luego se recolecta el **C6'**. Se secan los sólidos en un horno al vacío a 75°C/600 mm Hg debajo de la presión atmosférica durante 4 a 5 horas, o hasta que se alcance un peso constante, para dar 3.38 gramos.

C6 → C7Procedimiento:

Se carga un reactor de 1 litro con 35.7 gramos (0.064 moles) de C6, y se agregan 850 mililitros de isopropanol. Se calienta a una temperatura interna de 70°C. Se agrega una solución de 31.86 mililitros (0.032 moles) de hidróxido de potasio 1N y 38.8 gramos (38.8 mililitros) de agua. Se enfría la mezcla de reacción a 62±3°C, y se siembra la mezcla de reacción con 10 miligramos del C7. Se enfría desde 65°C hasta una temperatura interna de 50°C durante 30 minutos. Se mantiene a una temperatura interna de 50°C durante cuando menos 1 hora. Se

enfria desde 50°C hasta una temperatura interna de 0°C a 5°C durante 1.5 horas. Se mantiene a una temperatura interna de 0°C a 5°C. Se agregan 84.0 gramos (107 mililitros) de 2-propanol durante cuando menos 20 minutos, y se agitan durante cuando
5 menos 30 minutos a 0-5°C. Se aísla el sólido mediante filtración, y se lava la torta con 157.0 gramos (200 mililitros) de 2-propanol. Se seca la torta sobre el embudo durante 30 minutos, y luego se seca en un horno a 50-55°C (15 mbar) durante cuando menos 16 horas, o para dar un sólido blanco; 27.7 gramos de C7.

10 C4 + C5 → C7 (procedimiento alternativo para C6 → C7).

Procedimiento:

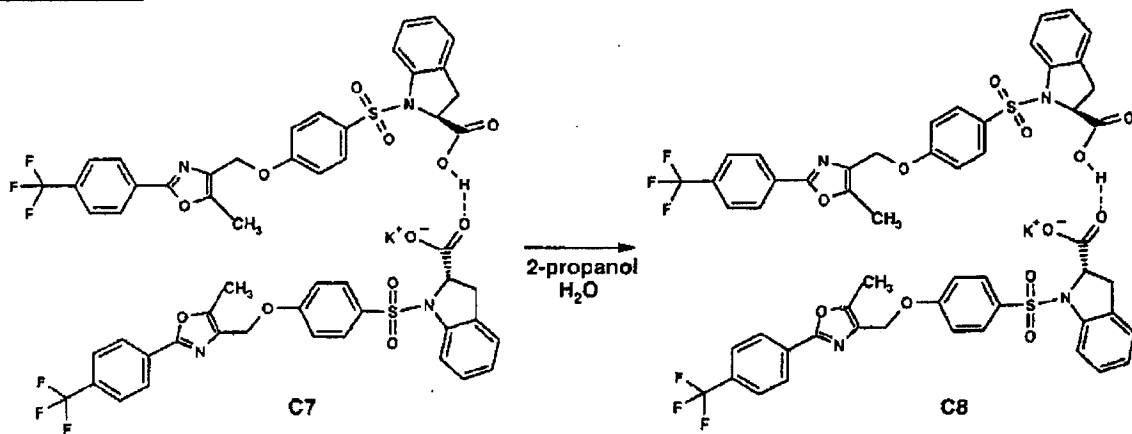
Se carga un matraz de fondo redondo de 250 mililitros con 23.2 gramos (0.142 moles) de C5, 140.0 gramos (140.0 mililitros)
15 de agua, y se agregan 12.5 gramos (0.156 moles) de hidróxido de sodio al 50 por ciento). Se agita la mezcla de reacción homogénea durante 15 minutos a una temperatura interna de 20°C a 25°C. Se agregan 168.91 gramos (190 mililitros) de tetrahidrofurano. Se agitan durante 5 minutos a una temperatura
20 interna de 20°C a 25°C. Se agregan 50.3 gramos (0.058 moles) de C4 en cinco porciones iguales durante cuando menos 25 minutos. Se agita la mezcla de reacción heterogénea resultante a 20-25°C durante cuando menos 2 horas. Se agregan 432.9 gramos (480 mililitros) de acetato de etilo, y se agita la mezcla de reacción
25 heterogénea durante 15 minutos. Los sólidos finos resultantes se

remueven mediante filtración, y la torta se lava con 45.1 gramos (50 mililitros) de acetato de etilo. Se lava la mezcla de reacción con 480 gramos (470 mililitros) de bicarbonato de sodio al 5 por ciento en peso. Se agita la solución bifásica durante 15 minutos a 20-25°C. Se remueve la capa acuosa inferior, y se lava la capa orgánica superior con 488 gramos (480 mililitros) de ácido clorhídrico 1N. Se agita la solución bifásica durante 15 minutos a 20-25°C. Se desecha la capa acuosa inferior.

Se carga un reactor de 1 litro con 295.6 gramos de la solución de ácido libre del C6, y se determina la cantidad de ácido libre C6, y se determina la cantidad del ácido libre C6 presente en la solución. Se concentra la mezcla de reacción hasta un volumen de 180 a 220 mililitros, utilizando una temperatura de la camisa de 50°C a 55°C, y un vacío de 80 a 100 mm Hg. Se agregan 392.5 gramos (500 mililitros) de 2-propanol, y se concentra la mezcla de reacción hasta un volumen de 180 a 220 mililitros utilizando una temperatura de la camisa de 50°C a 55°C, y un vacío de 80 a 60 mm Hg. Se remueve una muestra para el análisis con solvente. Se agregan 628.0 gramos (800 mililitros) de 2-propanol, y se concentran hasta un volumen final de 830 a 870 mililitros. Se calienta a una temperatura interna de 70°C. Se agrega una solución de 31.86 mililitros (0.032 moles) de hidróxido de potasio 1N y 38.8 gramos (38.8 mililitros) de agua. Se enfría la mezcla de reacción a $62 \pm 3^\circ\text{C}$, y se siembra la mezcla de reacción con 10 miligramos del C7. Se enfría desde 65°C hasta una

temperatura interna de 50°C durante 30 minutos. Se mantiene a una temperatura interna de 50°C durante cuando menos 1 hora. Se enfría desde 50°C hasta una temperatura interna de 0°C a 5°C durante 1.5 horas. Se mantiene a una temperatura interna de 0°C a 5°C. Se agregan 84.0 gramos (107 mililitros) de 2-propanol durante cuando menos 20 minutos, y se agitan durante cuando menos 30 minutos a 0-5°C. Se aísla el sólido mediante filtración, y se lava la torta con 157.0 gramos (200 mililitros) de 2-propanol. Se seca la torta sobre el embudo durante 30 minutos, y luego se seca en un horno a 50-55°C (15 mbar) durante cuando menos 16 horas, o para dar un sólido blanco, 27.7 gramos del C7.

C7 → C8



Procedimiento:

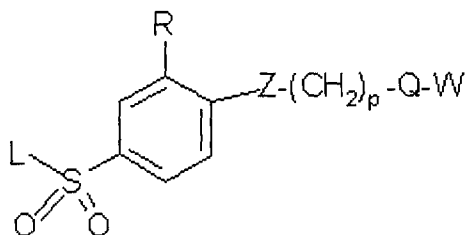
Se carga el reactor de 1 litro con 27.5 gramos (0.024 moles) del C7, y 720 gramos (917 mililitros) de 2-propanol. Se calienta a una temperatura interna de 70°C a 75°C. Se agregan

103 gramos (103 mililitros) de agua. Se enfría a una temperatura interna de 65°C durante 30 minutos, y se siembra la mezcla de reacción con 10 miligramos del C7. Se enfría desde 65°C hasta una temperatura interna de 40°C durante 50 minutos. Se mantiene a una temperatura interna de 40°C durante cuando menos 1 hora. Se enfría desde 40°C hasta una temperatura interna de 0°C durante 80 minutos. Se mantiene a una temperatura interna de 0°C durante cuando menos 1 hora. Se aísla el sólido mediante filtración. Se enjuaga el reactor con 63.2 gramos (81 mililitros) de 2-propanol en el embudo Büchner. Se lava la torta con 157.0 gramos (200 mililitros) de 2-propanol. Se seca la torta sobre el embudo durante 30 minutos, y luego se seca en un horno a 50-55°C (15 mbar) durante cuando menos 16 horas, para dar un sólido blanco, 24.9 gramos del C8.

REIVINDICACIONES

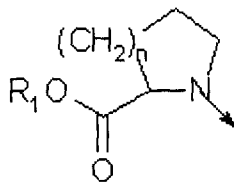
1. Un método para la preparación de un compuesto que tiene la estructura:

5



10

en donde L es un radical

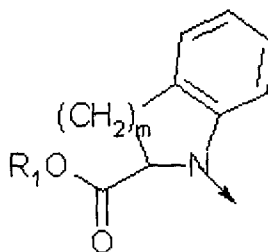


en donde R₁ es

hidrógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, y n es 0 ó 1; o

15

L es un radical



en donde R₁ es

hidrógeno o

alquilo opcionalmente sustituido, y m es 1;

20

en donde R es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos;

en donde Z es un enlace, O ó S;

en donde p es un entero de 1 a 5;

en donde:

25

Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace

cuando p es 1; o

Q es O, S, ó $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo; o

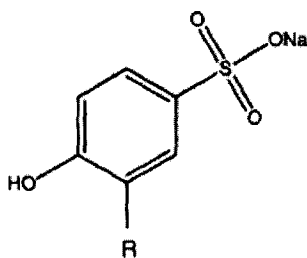
Q es $-NR_6-$, $-NR_5C(O)NH-$ ó $-NR_5C(O)O-$, en donde R_5 es
5 hidrógeno, alquilo, o aralquilo, en el entendido de que p no es 1;
en donde:

W es cicloalquilo, arilo, o heterociclilo; o

W y R_6 , tomados junto con el átomo de nitrógeno con el
que están unidos, forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros,
10 el cual puede estar opcionalmente sustituido, o puede contener
otro heteroátomo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y
azufre;

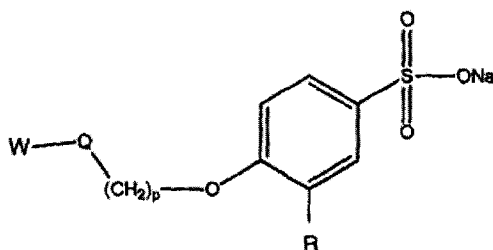
comprendiendo el método los pasos de:

(a) hacer reaccionar $Cl-(CH_2)_p-Q-W$ en la presencia de un
15 solvente y



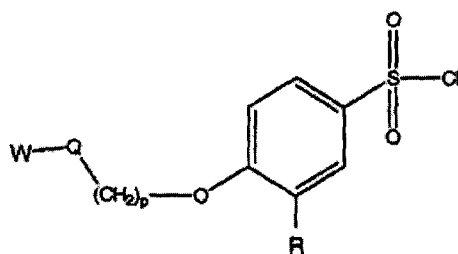
para proporcionar:

20



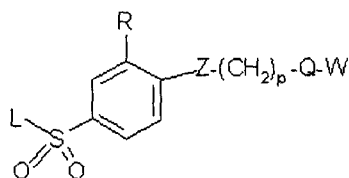
25

(b) tratar el producto del paso (a) con dimetil-formamida
(DMF), acetonitrilo, y cloruro de tionilo, para proporcionar:



5

(c) hacer reaccionar el producto del paso (b) con L en la presencia de NaOH, para proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



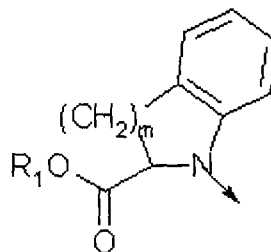
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El método de la reivindicación 1, el cual comprende además recrystalizar el producto del paso (c) en la presencia de polivinil-pirrolidona (PVP).

3. El método de la reivindicación 1,

en donde L es un radical
es

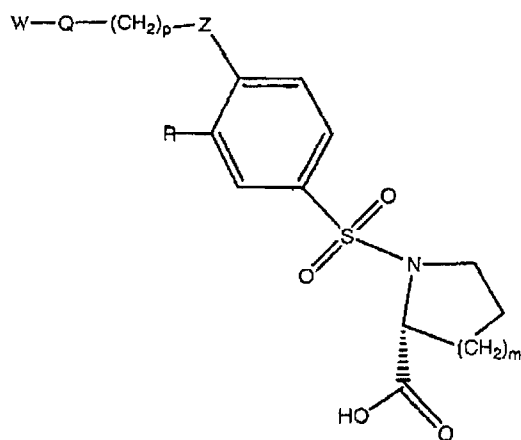


, en donde R₁

hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y n es 0 ó 1,

que da como resultado el compuesto que tiene la estructura:

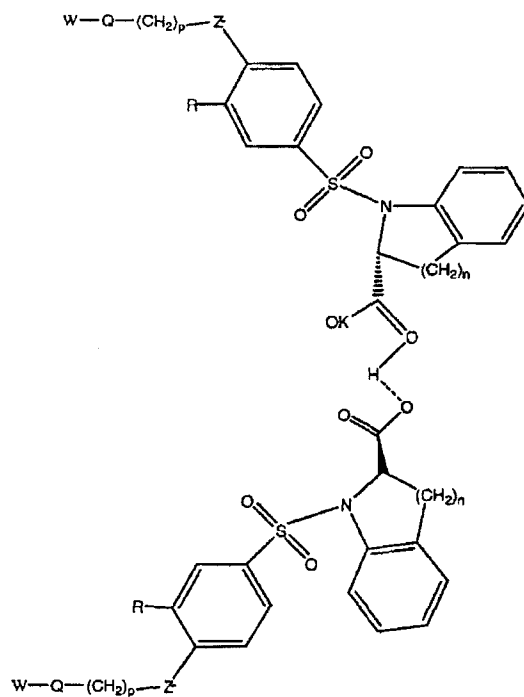
25

100
~~100~~

4. El método de la reivindicación 3, el cual comprende además recristalizar el producto del paso (c) en la presencia de polivinil-pirrolidona (PVP).

5. El método de la reivindicación 3, el cual comprende además:

(d) tratar el producto del paso (c) con KOH, para proporcionar el compuesto que tiene la estructura:



102

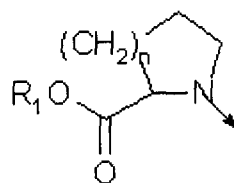
8. El método de la reivindicación 7, en donde el solvente miscible en agua es 2-propanol.

9. El método de la reivindicación 6, el cual comprende además:

5 (f) moler el producto recristalizado del paso (e).

10. El método de la reivindicación 1,

en donde L es un radical

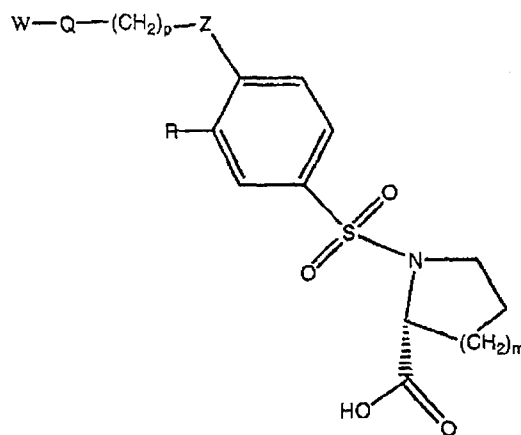


, en donde R₁

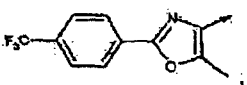
es

hidrógeno ó alquilo opcionalmente sustituido, y m es 1,

que da como resultado el compuesto que tiene la estructura:



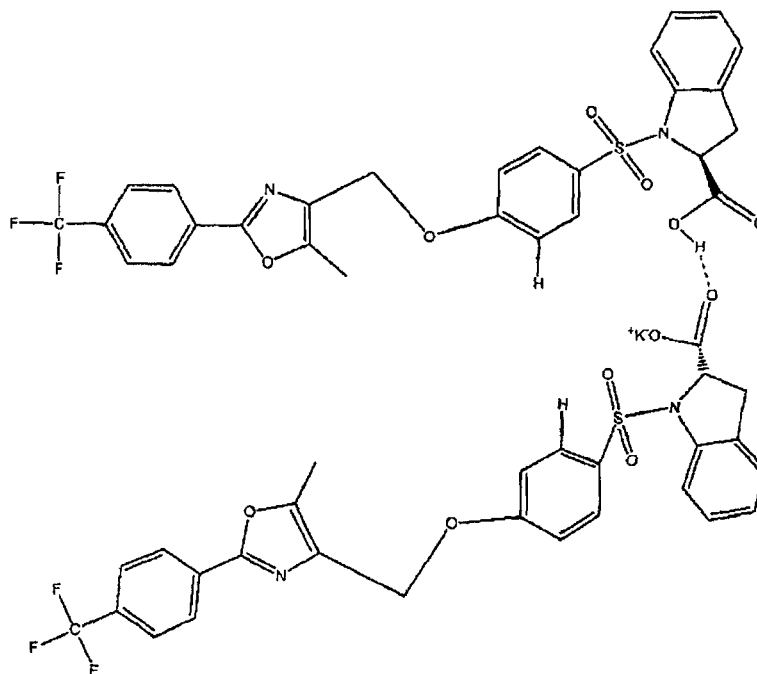
11. El método de la reivindicación 9, el cual comprende además recristalizar el producto del paso (c) en la presencia de polivinil-pirrolidona (PVP).

12. El método de la reivindicación 5, en donde R es hidrógeno, Z es O, p es 1, Q es un enlace, y W es , el cual proporciona el producto del paso (c), seguido por formación de sal que tiene la estructura:

5

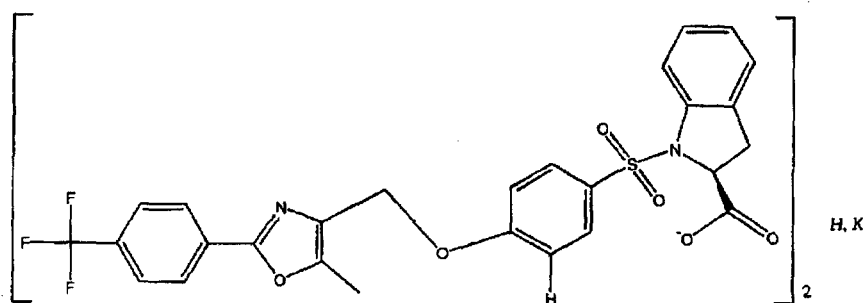
10

15



o que tiene la estructura:

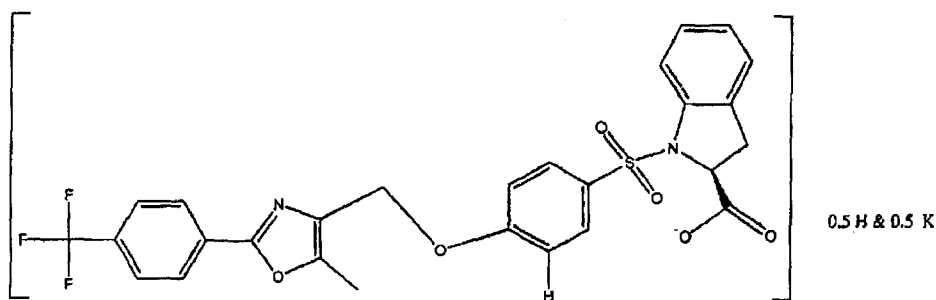
20



25

o que tiene la estructura:

5



o una sal farmacéuticamente aceptable análoga de las mismas.

13. El método de la reivindicación 12, en donde la sal farmacéuticamente aceptable análoga es una sal de magnesio o una sal de calcio.

10

14. El método de la reivindicación 12, el cual comprende además:

(e) recristalizar el producto del paso (d).

15

15. El método de la reivindicación 14, en donde la recristalización se hace en la presencia de un solvente miscible en agua, y agua.

16. El método de la reivindicación 15, en donde el solvente miscible en agua es 2-propanol.

17. El método de la reivindicación 14, el cual comprende además:

20

(f) moler el producto recristalizado del paso (e).

18. El método de la reivindicación 1, en donde el solvente del paso (a) es 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), dimetil-formamida (DMF), o dimetil-acetamida (DMA).

25

19. El método de la reivindicación 1, en donde el producto del paso (b) se aísla mediante enfriado rápido con agua.

20. El método de la reivindicación 1, en donde R es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos; Z es O ó S; p es 2; W es arilo ó heterociclilo; y Q es un $-NR_6-$, en donde R_6 es alquilo inferior.

21. El método de la reivindicación 20, en donde R es H, cloro, propilo normal, o metoxilo.

22. El método de la reivindicación 1, en donde R es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos; Z es un enlace; p es 2; W es arilo ó heterociclilo, ó W y R_6 tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, el cual puede estar opcionalmente sustituido o puede contener otro heteroátomo seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno, y azufre; y Q es un $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es alquilo opcionalmente sustituido.

23. El método de la reivindicación 22, en donde R es H, cloro, propilo normal, o metoxilo.

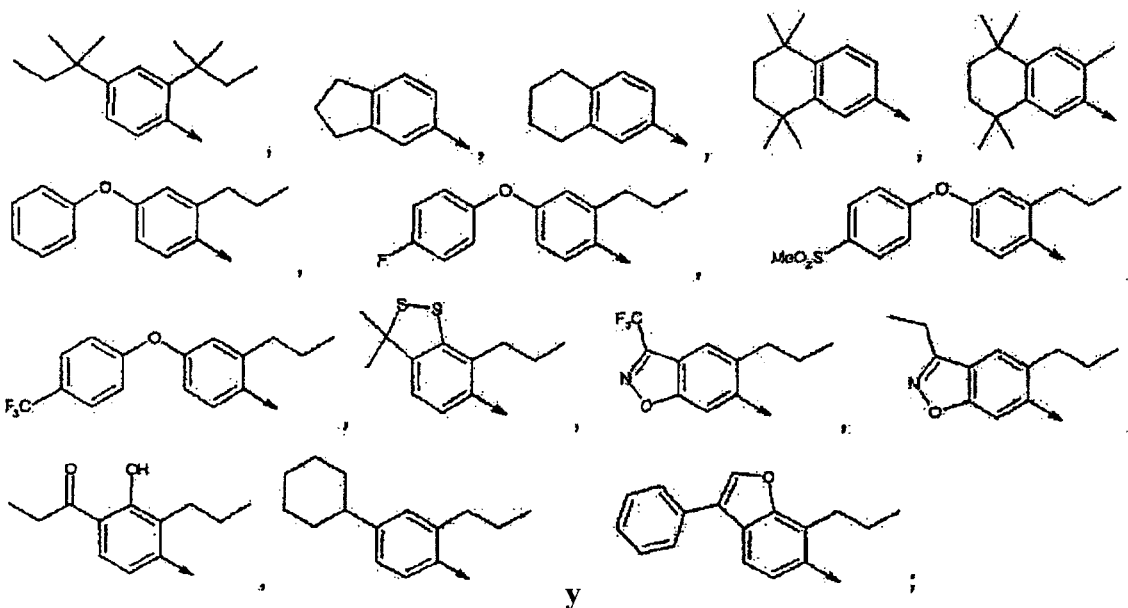
24. El método de la reivindicación 1, en donde R es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos; Z es un enlace, O ó S, p es 2 ó 3; W es arilo ó heterociclilo; y Q es O ó S.

25. El método de la reivindicación 24, en donde R es H, cloro, propilo normal, o metoxilo.

26. El método de la reivindicación 1, en donde R es H,

halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos; Z es un enlace, O ó S, p es 2 ó 3; W se selecciona a partir del grupo que consiste en:

5



10

15

y Q es O ó S.

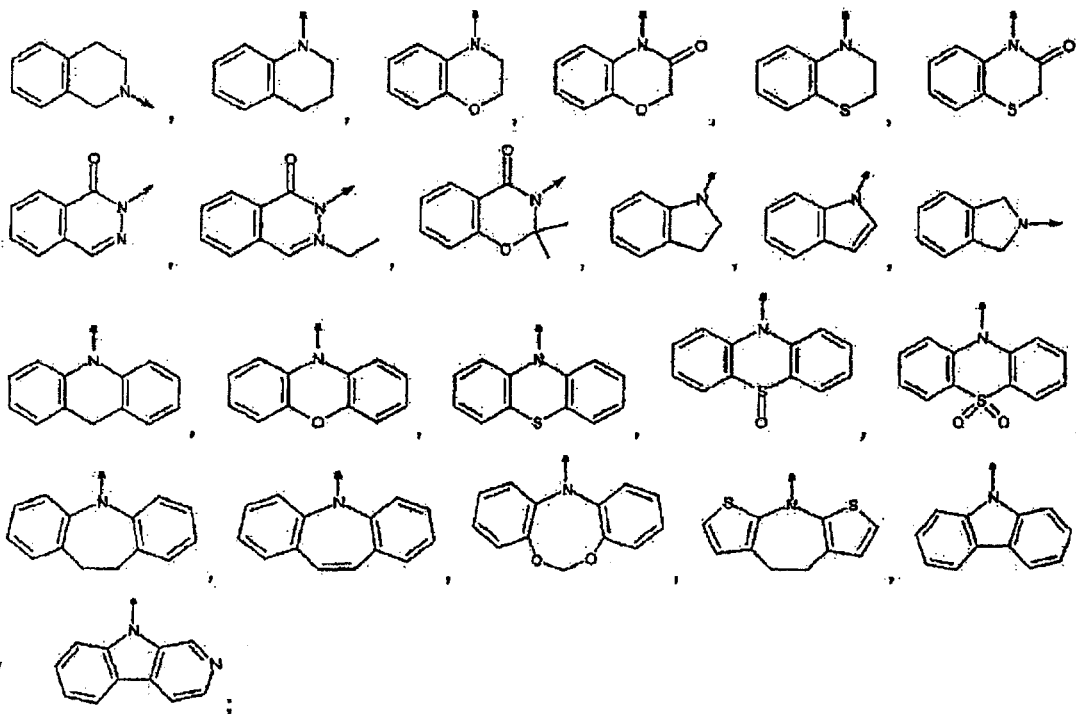
27. El método de la reivindicación 1, en donde R es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos; Z es O ó S; p es 1 ó 2; W es arilo ó heterociclilo; y Q es un enlace.

20

28. El método de la reivindicación 27, en donde R es H, cloro, propilo normal, o metoxilo.

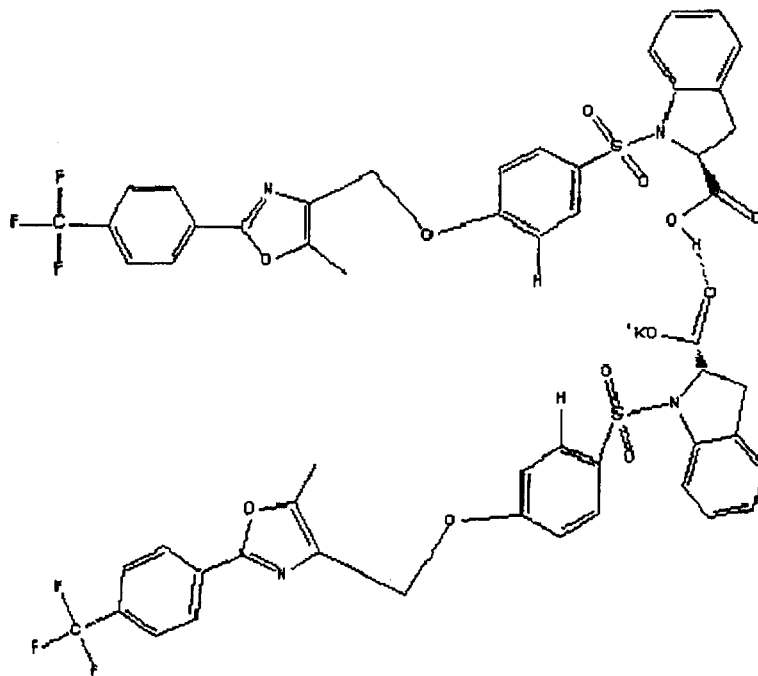
29. El método de la reivindicación 1, en donde R es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos; Z es O ó S; p es 1

25

~~108~~

y Q es un enlace.

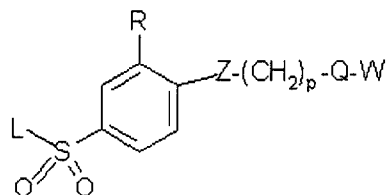
31. Un compuesto que tiene la estructura:



RESUMEN

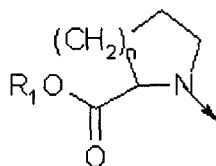
Esta invención proporciona un método para la preparación de compuestos que tienen la estructura:

5

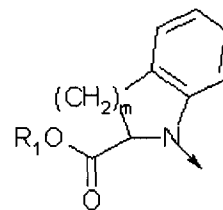


en donde L es:

10



ó



15

20

en donde R_1 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, n es 0 ó 1, y m es 1; en donde R es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ó alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos; en donde Z es un enlace, O, ó S; en donde p es un entero de 1 a 5; en donde Q es un enlace, en el entendido de que Z no es un enlace cuando p es 1; ó Q es O, S, ó $-C(O)NR_6-$, en donde R_6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo; ó Q es $-NR_6-$, $-NR_5C(O)NH-$ ó $-NR_5C(O)O-$, en donde R_5 es hidrógeno, alquilo, o aralquilo, en el entendido de que p no es 1; en donde W es cicloalquilo, arilo, ó heterociclilo; ó W y R_6 forman un anillo bicíclico de 9 a 10 miembros, el cual puede estar opcionalmente sustituido o puede contener oxígeno, nitrógeno, o azufre.

25

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 January 2007 (18.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/009080 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 413/12 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

Koteswara [US/US]; 31 Phillip Drive, Parsippany, NJ 07054 (US). SKORODINSKY, Ada [US/US]; 51 Winchester Road, Livingston, NJ 07039 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/027441

(74) Agent: MILSTEAD, Mark, W.; NOVARTIS, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza, Bldg. 104, East Hanover, NJ 07936 (US).

(22) International Filing Date: 12 July 2006 (12.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/698,801 13 July 2005 (13.07.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GmbH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GARRETT, Christine, E. [US/US]; 354 Greenfield Road, Bridgewater, NJ 08807 (US). CHEN, Guang-Pei [US/US]; 33 Preston Drive, Livingston, NJ 07039 (US). LEE, George Tien-San [US/US]; 15 Bonnieview Lane, Towaco, NJ 07082 (US). JIANG, Xinglong [US/US]; 433 Conover Drive, Hillsborough, NJ 08844 (US). GIRGIS, Michael, J. [US/US]; 21 Springbrook Road West, Montville, NJ 07045 (US). VIVELO, James, Anthony [US/US]; 27 Vanderveer Drive, Basking Ridge, NJ 07920 (US). SWERYDA-KRAWIEC, Beata [PL/US]; 7 Hay Barrick Road, Whitehouse Station, NJ 08889 (US). PAPOUTSAKIS, Dimitris [GR/US]; 8 Musket Drive, Acton, MA 01720 (US). KARPINSKI, Piotr [US/US]; 25 Terrace Parkway, Lincoln Park, NJ 07035 (US). KAPA, Prasad,

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

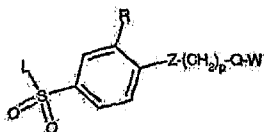
- with international search report

(88) Date of publication of the international search report:

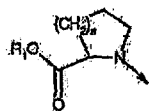
31 May 2007

[Continued on next page]

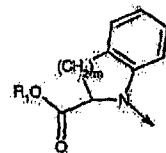
(54) Title: PPAR [ALPHA/GAMMA] AGONISTS AND PROCESSES OF PREPARING



(I)



(A)



(B)

(57) Abstract: This invention provides a method for preparing compounds having the structure [Formula (I)] wherein L is [Formula (A)] or [Formula (B)] in which R_1 is hydrogen or optionally substituted alkyl, n is zero or 1 and m is 1; wherein R is H, halogen, optionally substituted C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy; wherein Z is a bond, O or S; wherein p is an integer from 1 to 5; wherein Q is a bond provided that Z is not a bond when p is 1; or Q is O, S or $-C(O)NR_6$ in which R_6 is hydrogen, optionally substituted alkyl or cycloalkyl; or Q is $-NR_6$, $-NR_5C(O)NH$ or $-NR_5C(O)O$ in which R_5 is hydrogen, alkyl or aralkyl provided that p is not 1; wherein W is cycloalkyl, aryl or heterocyclyl; or W and R_6 form a 9-to 10-membered bicyclic ring, which may be optionally substituted or may contain oxygen, nitrogen or sulfur.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/027441

113

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/12 A61K31/422 A61P3/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/043985 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BACH ANDREW THOMAS [US];) 30 May 2003 (2003-05-30) cited in the application page 1, paragraph 1 page 1, formula (I) page 3, lines 5,6 page 3, lines 7-9 page 17, line 1 - page 19, line 11 page 23, line 28 - page 24, line 1 page 26, lines 3-19 example 2 page 55, example 6, compd. no. 6-46 -----	1-33



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

20 February 2007

Date of mailing of the international search report

01/03/2007

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

Hoepfner, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/027441

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03043985	A	30-05-2003	
		AU 2002352073 A1	10-06-2003
		BR 0214305 A	26-10-2004
		CA 2463154 A1	30-05-2003
		CN 1589260 A	02-03-2005
		EP 1448523 A1	25-08-2004
		HU 0402236 A2	28-02-2005
		JP 2005511634 T	28-04-2005
		KR 20050044556 A	12-05-2005
		MX PA04004869 A	11-04-2005
		NZ 532080 A	31-08-2006



No. 08-002344-00000-0000

Fecha: 2008-01-11 16:22:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**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 ☐

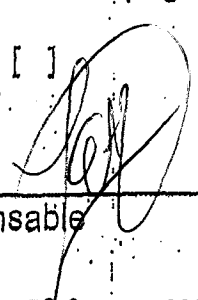
INCOMPLETA ☐

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 11 ENE. 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

46116

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	8 2344
	Solicitud internacional	PCT/US2006/027441
	Fecha inicio fase nacional	13/02/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1597

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 02/03/2008
adpall