



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 04-52090

54. TÍTULO "Análogos de Lpoxena A4"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 65/28 // A61K 31/202
A61K 31/216

71. SOLICITANTE Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO Berlin, Alemania

74. APODERADO Gustavo Hellmann Bestrevo

22. BOGOTÁ, D. C., 3 de junio de 2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

1
20-8
L

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 0402090 CCCCCC3
Folios: 258
Fecha (C3): 2024-03-03 16:55:39
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE K3C1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS CRECIMIENTOS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

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

② SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**

Dirección: **Müllerstrasse 178**
13342 Berlin, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: **Berlin, Alemania**

Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③ REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección **Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308**

Teléfono: **6161948**

Fax: **6163976**

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒

Cual _____

Número 2.878.023 TP 5903

④ INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **BAUMAN, John, G.**

Dirección **5466 Deer Run Drive, El Sobrante,**

Nacionalidad o Domicilio: **CA 94803 Estados Unidos**

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/35318 Fecha Noviembre 5 de 2002
NO 2003/040080 A3

Publicación Internacional No. WO 03/040080 A2 Fecha Mayo 15 de 2003

⑥ Título (54) "ANALOGOS DE LIPOXINA A₄".

⑦ Clasificación Internacional (51) C07C 65/28 // A61K31/207 ; A61K31/216

⑧ PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos

Estados Unidos

(32) Fecha

Noviembre 4, 2001

Octubre 22, 2002

(31) Numero de Solicitud

60/338,684

10/279,084

⑨ Comprobante de pago No. 04 - 44,330

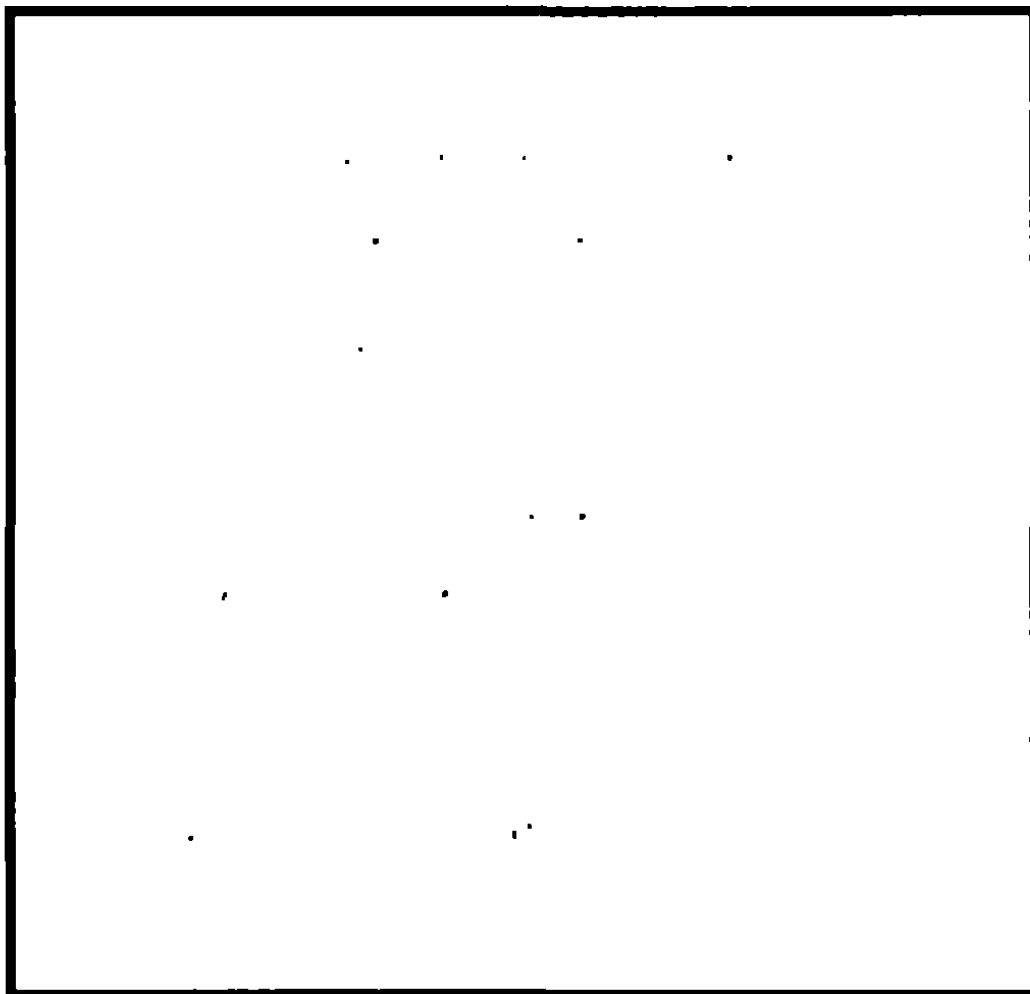
Fecha Junio 4 de 2004

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

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: 

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

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

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio:**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
GUILFORD, William, J.	1881 Robin Whipple Way,	Belmont, CA 94002 Estados Unidos
PARKINSON, John, F.	6727 Waverly Road,	Martinez, CA 94553, Estados Unidos
SKUBALLA, Werner	Mattersburger Weg 12,	13465 Berlin, Alemania
SUBRAMANYAM, Babu	497 McCall Drive,	Benicia, CA 94510 Estados Unidos

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia del formulario PCT/EI/301 correspondiente a la notificación de recibo de copia del registro.

Forma PCT/IB/304 correspondiente a la notificación y transmisión del documento de prioridad.

Forma PCT/IPEA/402 notificación de recibo de solicitud de examen preliminar internacional.

Forma PCT/IB/308 correspondiente a la notificación informando al solicitante de la comunicación de la solicitud internacional a las oficinas designadas.

Forma PCT/IB/332 información relativa a las oficinas elegidas.

Copia de la modificación bajo artículo 34.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Berlín, 23 de Agosto de 1999

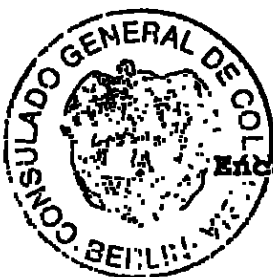
No. 05/99

El suscrito **ENCARGADO DE LAS FUNCIONES CONSULARES DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BERLIN**, República Federal de Alemania

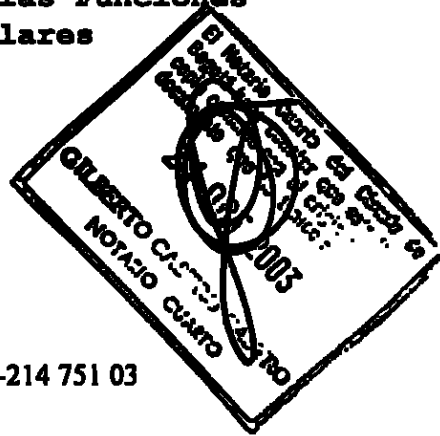
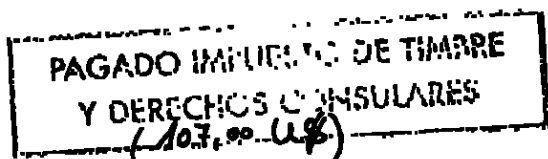
CERTIFICA:

1. Que el señor **GETFERDT**, quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones del Presidente Encargado del Tribunal Regional de Berlín, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
2. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía **SCHERING AG** domiciliada en Berlín, República Federal de Alemania, existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.
3. Que los señores **UWE HARTMANN** y **WALTER KLOSE** quienes firmaron el poder que precede, están autorizados para representarla en este acto y otorgar el certificado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.




GERMAN NEIRA
Encargado de las Funciones
Consulares



Tauentzienstr. 15, 10789 Berlin
TEL 030-214 751 63 - 030-214 751 64 - FAX 030-214 751 03

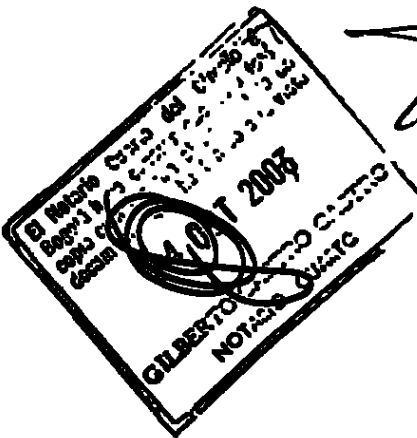
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

322052
Gemma Navea
SECRETARÍA DE ESTADO
ASISTENTE SOCIAL

SECRETARÍA DE ESTADO
RELACIONES EXTERIORES

1999 OCT 14 P 12:47

SECRETARÍA DE ESTADO
RELACIONES EXTERIORES



PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS
FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

acting on behalf of and representing

Company's
Name

domiciled in

Company's
Domicile

heraby appoint/s

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public office or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary 'legal' faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys

Signed in

On this day of 19

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
ppa.

Signature(s)
Firma(s)

To (nosotros)

Dr. Uwe Hartmann y Dr. Walter Klose

obrando a nombre y representación de

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

con domicilio en

Müllerstr. 178

D-13353 Berlin / Germany

nombre(s) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o
LUIS PATIÑO LEYVA

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en

Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

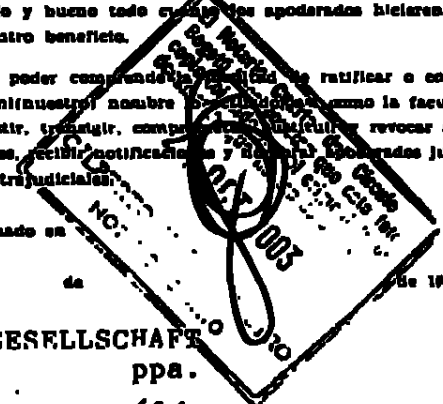
apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, así como sus traspaños, prorrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionamiento público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicando y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, substituir, revocar substitutions, recibir notificaciones y demás acciones judiciales o extrajudiciales.

Firmado en

de 19



CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Corporation
Company's

of

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

in accordance with the laws of

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

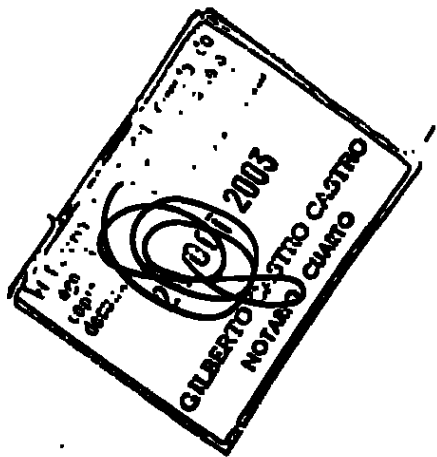
que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

En de de 19



6

- beglaubige ich hiermit.**

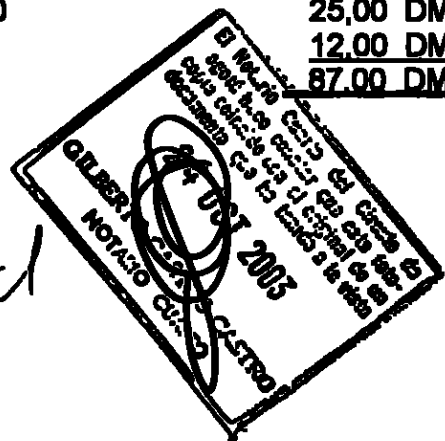
Ich habe den Beteiligten das Mitwirkungsverbot des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine meine Mitwirkung an der Amtshandlung ausschließende Vorbefassung vorliege, wurde von den Beteiligten verneint.

Diack
Notarin

\$ 45 |
 \$ 58
 \$ 150

25,00 DM
25,00 DM
25,00 DM
12,00 DM
87,00 DM

Arich
Notarin



MAC 117 C. n. l. 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift der Notarin

Elisabeth Quack

in Berlin und die Echtheit des beigedrückten Dienstsiegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß die Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Berlin, den 17. August 1999

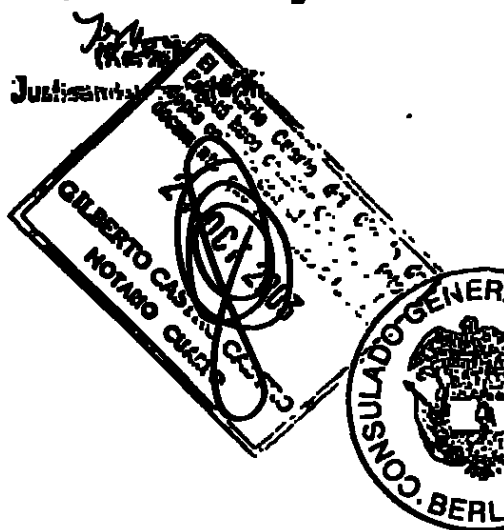
Der Präsident des Landgerichts
Im Auftrage

Getferdt
(Getferdt)
Richterin am Landgericht

9101 E-F. 2233/99

Gebühr: 25,00 DM
gezahlt

Berlin, den 17. August 1999



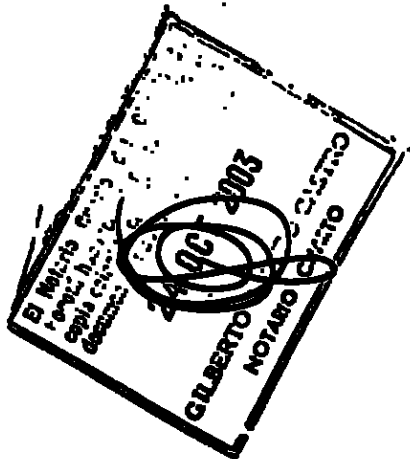
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Berlin, 23 Agosto 1999 No. 357/99
El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA:
Que Dr. Getferdt que autoriza el
presente documento ejerce legalmente en la fecha allí expresada
las funciones Encargado del Presidente
del Tribunal Regional de Berlín
y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos
son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento.

[Signature]
ANT. ANTONIO CONTRERAS

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES
(Vinte y dos dólares - 22,00 u.s.d.)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

322057
Coman
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESTINADO
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
199 OCT 14 P/2
JEFE DE LEGALIZACIONES
STAFF DE MONTAÑA

[Handwritten signature]

Traducción oficial del alemán de la notarización (Registro Notarial No. 656/1999) y de la legalización de firmas correspondientes al poder de la compañía SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT domiciliada D-13353 Berlín, República Federal de Alemania.

Por medio de este documento autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, ejecutadas en presencia mía el día de hoy por los Apoderados

1. Dr. Uwe Hartmann,

2. Dr. Walter Klose,

ambos con domicilio de negocios en Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, y conocidos personalmente por la suscrita Notaria.

Al mismo tiempo, con base en el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 283 Acta 93 del Juzgado Municipal de Berlín- Charlottenburg fechado el 17 de Junio de 1999, certifico que los mencionados Señores en su calidad de Apoderados están autorizados para representar conjuntamente a la compañía Schering Aktiengesellschaft domiciliada en Berlín.

Yo les expliqué a los involucrados las prohibición de co-participación descrita en el Artículo 3 Inciso 1 Numeral 7 de la Ley de Certificaciones Notariales. Ellos contestaron negativamente mi pregunta acerca de si existía una prohibición que excluyera mi co-participación en este acto oficial.

Berlín, Agosto 11 de 1999

Registro Notarial No. 656/1999

Elisabeth Quack, Notaria en Berlín

(Firma y Sello Oficial)



------(continúa en la 2ª página)-----

Nota de gastos:

Artículos 141, 154 Disposición de Impuestos

Valor del negocio: 20.000,-- DM

Derechos por autenticación Artículo 45I	25,00 DM
Derechos por concepto de porte Artículo 58	25,00 DM
Derechos por Cert. de Representación Art. 150	25,00 DM
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	12,00 DM
Total:	87,00 DM

Elisabeth Quack, Notaria (firma)

Se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece a la Notaria Elisabeth Quack en Berlín, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma. Al mismo tiempo, se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Berlín, 17 de Agosto de 1999

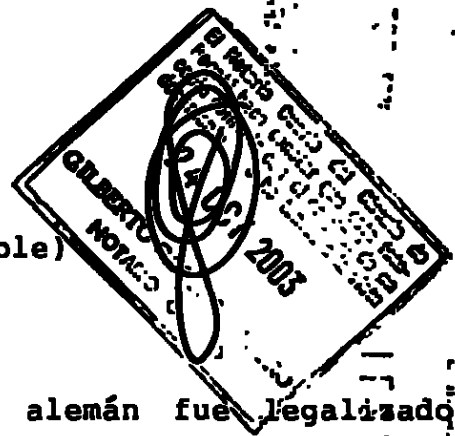
Getferdt, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

910 E-F. 2233/99

Impuesto: 25,00 DM pagado

Berlín, 17 de Agosto de 1999

La inspectora de Impuestos (firma ilegible)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 322052 y bajo el No. 322053 el 14 de Octubre de 1999 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 2439

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

323271.
ADOLF WATZKE
CUNA FIJMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESLAMPEN
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 20 11:08
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAFF DE BOGOTA



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 May 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/040080 A2(51) International Patent Classification: C07C 65/28,
65/40, 59/66, 59/64, 69/734, 69/738, 69/92, A61P 37/00,
31/00, A61K 31/202, 31/216(74) Agents: ZELANO, Anthony, J. et al.; Millen, White, Ze-
lano & Branigan, P.C., Arlington Courthouse Plaza 1, 2200
Clarendon Boulevard, Suite 1400, Arlington, VA 22201
(US).

(21) International Application Number: PCT/US02/35318

(22) International Filing Date:
5 November 2002 (05.11.2002)

(25) Filing Language: English

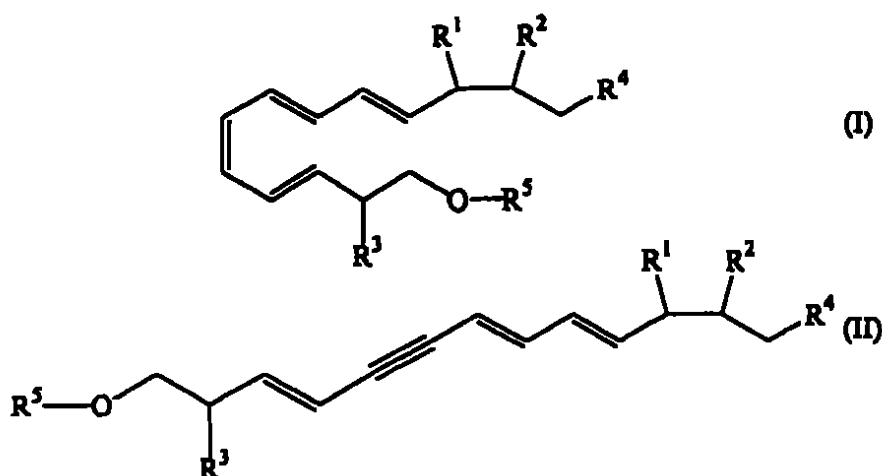
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/338,684 6 November 2001 (06.11.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): SCHER-
ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 13342
Berlin (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BAUMAN, John,
G. [US/US]; 5466 Deer Run Drive, El Sobrante, CA 94803
(US). GUILFORD, William, J. [US/US]; 1881 Robin
Whipple Way, Belmont, CA 94002 (US). PARKINSON,
John, F. [GB/US]; 6727 Waverly Road, Martinez, CA
94553 (US). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Matfers-
burger Weg 12, 13465 Berlin (DE). SUBRAMANYAM,
Babu [IN/US]; 497 McCall Drive, Benicia, CA 94510
(US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (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 reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: LIPOXIN A₄ ANALOGS(57) Abstract: This invention is directed to lipoxin A₄ analogs of the following formulas (I) and (II), wherein R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are described herein. These analogs are useful in treating inflammatory and autoimmune disorders in humans. These analogs are also useful in treating pulmonary or respiratory tract inflammation in humans.

WO 03/040080 A2

LIPOXIN A₄ ANALOGS

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

The invention relates to lipoxin A₄ analogs, their use in treating
 5 inflammatory and autoimmune disorders and pulmonary and respiratory tract
 inflammation, and pharmaceutical compositions containing the analogs and processes
 for their preparation.

Description of the Related Art

Lipoxins, together with leukotrienes, prostaglandins, and thromboxanes,
 10 constitute a group of biologically active oxygenated fatty acids collectively referred to
 as the eicosanoids. Eicosanoids are all synthesised de novo from membrane
 phospholipid via the arachidonic acid cascade of enzymes. Since their initial discovery
 in 1984, it has become apparent that lipoxins, which are a structurally unique class of
 eicosanoids, possess potent anti-inflammatory properties that suggest they may have
 15 therapeutic potential (Serhan, C.N., *Prostaglandins* (1997), Vol. 53, pp. 107-137;
 O'Meara, Y.M. *et al.*, *Kidney Int. (Suppl.)* (1997), Vol. 58, pp. S56-S61; Brady, H.R. *et al.*,
Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. (1996), Vol. 5, pp. 20-27; and Serhan, C.N.,
Biochem. Biophys. Acta. (1994), Vol. 1212, pp. 1-25). Of particular interest is the
 20 ability of lipoxins to antagonise the pro-inflammatory functions of leukotrienes in
 addition to other inflammatory agents such as platelet activating factor, FMLP, immune
 complexes and TNF α . Lipoxins are thus potent anti-neutrophil (PMN) agents which
 inhibit PMN chemotaxis, homotypic aggregation, adhesion, migration across
 endothelial and epithelial cells, margination/diapedesis and tissue infiltration (Lee, T.
 H., *et al.*, *Clin. Sci.* (1989), Vol. 77, pp. 195-203; Fiore, S., *et al.*, *Biochemistry* (1995),
 25 Vol. 34, pp. 16678-16686; Papyianni, A., *et al.*, *J. Immunol.* (1996), Vol. 56, pp. 2264-
 2272; Hedqvist, P., *et al.*, *Acta. Physiol. Scand.* (1989), Vol. 137, pp. 157-572;
 Papyianni, A., *et al.*, *Kidney Intl.* (1995), Vol. 47, pp. 1295-1302). In addition, lipoxins
 are able to down-regulate endothelial P-selectin expression and adhesiveness for PMNs
 (Papyianni, A., *et al.*, *J. Immunol.* (1996), Vol. 56, pp. 2264-2272), bronchial and
 30 vascular smooth muscle contraction, mesangial cell contraction and adhesiveness
 (Dahlen, S.E., *et al.*, *Adv. Exp. Med. Biol.* (1988), Vol. 229, pp. 107-130; Christie, P.E.,
et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* (1992), Vol. 145, pp. 1281-1284; Badr, K.F., *et al.*, *Proc.*

Natl. Acad. Sci. (1989), Vol. 86, pp. 3438-3442; and Brady, H.R., *et al.*, *Am. J. Physiol.* (1990), Vol. 259, pp. F809-F815) and eosinophil chemotaxis and degranulation (Soyombo, O., *et al.*, *Allergy* (1994), Vol. 49, pp. 230-234).

This unique anti-inflammatory profile of lipoxins, particularly lipoxin A₄, has prompted interest in exploiting their potential as therapeutics for the treatment of inflammatory or autoimmune disorders and pulmonary and respiratory tract inflammation. Such disorders and inflammation which exhibit a pronounced inflammatory infiltrate are of particular interest and include dermatologic diseases, such as psoriasis, and rheumatoid arthritis, and respiratory disorders, such as asthma.

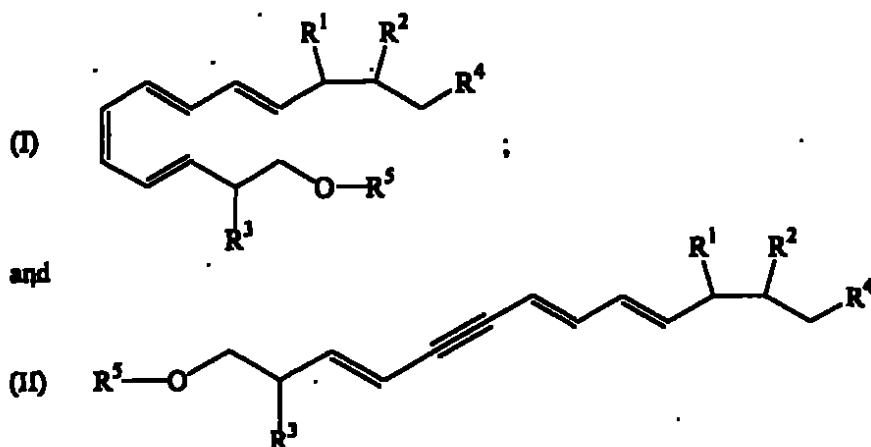
- As with other endogenous eicosanoids, naturally occurring lipoxins are unstable products which are rapidly metabolized and inactivated (Serhan, C.N., *Prostaglandins* (1997), Vol. 53, pp. 107-137). This has limited the development of the lipoxin field of research, particularly with respect to in vivo pharmacological assessment of the anti-inflammatory profile of lipoxins. Several U.S. Patents have issued directed to compounds having the active site of lipoxin A₄, but with a longer tissue half-life. See, e.g., U.S. Patent Nos. 5,441,951 and 5,648,512, the disclosures of which are incorporated in full by reference herein. These compounds retain lipoxin A₄ receptor binding activity and the potent in vitro and in vivo anti-inflammatory properties of natural lipoxins (Takano, T., *et al.*, *J. Clin. Invest.* (1998), Vol. 101, pp. 819-826; Scalia, R., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1997), Vol. 94, pp. 9967-9972; Takano, T., *et al.*, *J. Exp. Med.* (1997), Vol. 185, pp. 1693-1704; Maddox, J.F., *et al.*, *J. Biol. Chem.* (1997), Vol. 272, pp. 6972-6978; Serhan, C.N., *et al.*, *Biochemistry* (1995), Vol. 34, pp. 14609-14615).

- All of the references cited herein, including published patent applications and journal articles, are incorporated in full by reference herein.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

- This invention is directed to potent, selective and metabolically/chemically stable lipoxin A₄ analogs and their use in treating inflammatory or autoimmune disorders and pulmonary or respiratory tract inflammation in mammals, particularly humans.

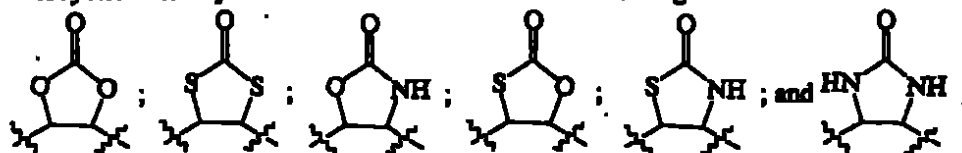
In one aspect, the invention is directed to compound of formula (I) or formula (II):



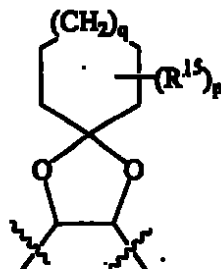
wherein:

each R^1 , R^2 and R^3 are independently halo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O)_tR^7$ (where t is 1 or 2) or $-N(R^7)R^8$;

5 or R^1 and R^2 together with the carbons to which they are attached form a monocyclic heterocyclic structure selected from the following:



or R^1 and R^2 together with the carbons to which they are attached form the following bicyclic heterocyclic structure:



10

(where q is 0 to 3, p is 1 to 4 and each R^{15} is hydrogen, alkyl, aralkyl or aryl);

each R^4 is $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (where t is 0 to 2), or

15 $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

each R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or

aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

each R^6 is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(S)OR^{14}$, $-C(O)N(R^7)R^8$, or $-C(S)N(R^7)R^8$;

5 each R^7 is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, or aralkyl;

R^8 is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, or cycloalkyl (optionally substituted with one more substituents selected from the group consisting of alkyl, $-N(R^7)_2$, and $-C(O)OR^7$);

10 each R^9 is independently a direct bond or a straight or branched alkylene chain;

each R^{10} is independently a straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, a straight or branched alkynylene chain or a cycloalkylene;

15 each R^{11} is independently $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-S(O)_2OR^7$, $-S(O)_2N(H)R^7$ or tetrazole;

R^{12} is aryl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, 20 alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

R^{13} is a branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain or a cycloalkylene; and

R^{14} is alkyl, aryl or aralkyl;

25 as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, this invention is directed to pharmaceutical compositions useful in treating an inflammatory or autoimmune disorder in a mammal, particularly a human, wherein the composition comprises one or more pharmaceutically 30 acceptable excipient(s) and a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or formula (II) as described above.

In another aspect, this invention is directed to pharmaceutical compositions useful in treating pulmonary or respiratory tract inflammation in a mammal, particularly a human, wherein the composition comprises one or more 35 pharmaceutically acceptable excipient(s) and a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or formula (II) as described above.

In another aspect, this invention is directed to methods of treating an inflammatory or autoimmune disorder in a mammal, particularly a human, wherein the method comprises administering to the mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or (II) as described above.

- 5 In another aspect, this invention is directed to methods of treating pulmonary or respiratory tract inflammation in a mammal, wherein the method comprises administering to a mammal, particularly a human, in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or formula (II):

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

10 A. Definitions

- As used herein the singular forms "a", "and", and "the" include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. For example, "a compound" refers to one or more of such compounds, while "the enzyme" includes a particular enzyme as well as other family members and equivalents thereof as known to those skilled in the art. Furthermore, as used in the specification and appended claims, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated:

- "Alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing no unsaturation, having from one to eight carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond, e.g., methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-methylethyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, *n*-pentyl, 1,1-dimethylethyl (*t*-butyl), and the like. Unless stated otherwise specifically in the specification, the alkyl radical may be optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of cyano, nitro, $-R^9-OR^6$, $-R^9-N=N-O-R^6$, $-R^9-N(R^6)_2$, $-R^9-C(O)R^6$, $-R^9-C(O)OR^6$, $-R^9-C(O)N(R^6)_2$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^6$, $-R^9-S(O)_tOR^6$ (where *t* is 0 to 2), $-R^9-S(O)_tR^6$ (where *t* is 0 to 2), $-R^9-S(O)_tN(R^6)_2$ (where *t* is 0 to 2) where each R^6 and R^9 is as defined above in the Summary of the Invention and each R^6 is hydrogen, alkyl or aralkyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, it is understood that such substitution can occur on any carbon of the alkyl group.

- 30 "Alkylene chain" refers to a straight or branched divalent hydrocarbon chain consisting solely of carbon and hydrogen, containing no unsaturation and having from one to eight carbon atoms, e.g., methylene, ethylene, propylene, *n*-butylene, and the like.

"Alkenyl" refers to a straight or branched monovalent hydrocarbon chain radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing at least one double bond, having from two to eight carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond, e.g., ethenyl, prop-1-enyl, but-1-enyl, pent-1-enyl, penta-1,4-dienyl, and the like. Unless stated otherwise specifically in the specification, the alkenyl radical may be optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of cyano, nitro, $-R^9-OR^6$, $-R^9-N=N-O-R^{16}$, $-R^9-N(R^6)_2$, $-R^9-C(O)R^6$, $-R^9-C(O)OR^6$, $-R^9-C(O)N(R^6)_2$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{16}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^6$, $-R^9-S(O)_tOR^6$ (where t is 0 to 2), $-R^9-S(O)_tR^6$ (where t is 0 to 2), $-R^9-S(O)_tN(R^6)_2$ (where t is 0 to 2) where each R^6 and R^9 is as defined above in the Summary of the Invention and each R^{16} is hydrogen, alkyl or aralkyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, it is understood that such substitution can occur on any carbon of the alkenyl group.

"Alkenylene chain" refers to a straight or branched divalent hydrocarbon chain consisting solely of carbon and hydrogen, containing at least one double bond and having from two to eight carbon atoms, e.g., ethenylene, prop-1-enylene, but-1-enylene, pent-1-enylene, hexa-1,4-dienylene, and the like.

"Alkynyl" refers to a straight or branched monovalent hydrocarbon chain radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing at least one triple bond, having from two to eight carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond, e.g., ethynyl, prop-1-ynyl, but-1-ynyl, pent-1-ynyl, pent-3-ynyl, and the like. Unless stated otherwise specifically in the specification, the alkynyl radical may be optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of cyano, nitro, $-R^9-OR^6$, $-R^9-N=N-O-R^{16}$, $-R^9-N(R^6)_2$, $-R^9-C(O)R^6$, $-R^9-C(O)OR^6$, $-R^9-C(O)N(R^6)_2$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{16}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^6$, $-R^9-S(O)_tOR^6$ (where t is 0 to 2), $-R^9-S(O)_tR^6$ (where t is 0 to 2), $-R^9-S(O)_tN(R^6)_2$ (where t is 0 to 2) where each R^6 and R^9 is as defined above in the Summary of the Invention and each R^{16} is hydrogen, alkyl or aralkyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, it is understood that for radicals, as defined below, that contain a substituted alkynyl group that the substitution can occur on any carbon of the alkynyl group.

"Alkynylene chain" refers to a straight or branched divalent hydrocarbon chain consisting solely of carbon and hydrogen, containing at least one triple bond and having from two to eight carbon atoms, e.g., ethynylene, prop-1-ynylene, but-1-ynylene, pent-3-ynylene, hexa-1,4-diynylene, and the like.

"Alkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_a$ where R_a is an alkyl radical as defined above, e.g., methoxy, ethoxy, n-propoxy, 1-methylethoxy (iso-propoxy), n-butoxy, n-pentoxy, 1,1-dimethylethoxy (t-butoxy), and the like.

"Amino" refers to the $-NH_2$ radical.

5 "Aryl" refers to a phenyl or naphthyl radical. Unless stated otherwise specifically in the specification, the term "aryl" or the prefix "ar-" (such as in "aralkyl") is meant to include aryl radicals which may be optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, cyano, nitro, aryl, aralkyl, cycloalkyl, $-R^9-OR^6$, $-R^9-N=N-O-R^{16}$, $-R^9-N(R^6)_2$, $-R^9-C(O)R^6$,
10 $-R^9-C(O)OR^6$, $-R^9-C(O)N(R^6)_2$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{16}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^6$, $-R^9-S(O)_tOR^6$ (where t is 0 to 2), $-R^9-S(O)_tR^6$ (where t is 0 to 2), $-R^9-S(O)_tN(R^6)_2$ (where t is 0 to 2) where each R^6 and R^9 is as defined above in the Summary of the Invention and each R^{16} is hydrogen, alkyl or aralkyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, it is understood that such substitution can occur on any carbon of the aryl group.

15 "Aralkyl" refers to a radical of the formula $-R_aR_b$ where R_a is an alkyl radical as defined above and R_b is an aryl radical as defined above, e.g., benzyl, and the like. The aryl radical may be optionally substituted as described above.

"Carboxy" refers to the $-C(O)OH$ radical.

As used herein, compounds which are "commercially available" may be
20 obtained from standard commercial sources including Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI, including Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK), Avocado Research (Lancashire U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak
25 Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Chemicals (Leicestershire UK), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics (Cornwall U.K.), Lancaster Synthesis (Windham NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall U.K.), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co.
30 (Rockford IL), Riedel de Haen AG (Hannover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD), and Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA).

As used herein, "methods known to one of ordinary skill in the art" may be identified through various reference books and databases. Suitable reference books
35 and treatise that detail the synthesis of reactants useful in the preparation of compounds of the present invention, or provide references to articles that describe the preparation,

include for example, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler *et al.*, "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Specific and analogous reactants may also be identified through the indices of known chemicals prepared by the Chemical Abstract Service of the American Chemical Society, which are available in most public and university libraries, as well as through on-line databases (the American Chemical Society, Washington, D.C., www.acs.org may be contacted for more details). Chemicals that are known but not commercially available in catalogs may be prepared by custom chemical synthesis houses, where many of the standard chemical supply houses (e.g., those listed above) provide custom synthesis services.

As used herein, "suitable conditions" for carrying out a synthetic step are explicitly provided herein or may be discerned by reference to publications directed to methods used in synthetic organic chemistry. The reference books and treatise set forth above that detail the synthesis of reactants useful in the preparation of compounds of the present invention, will also provide suitable conditions for carrying out a synthetic step according to the present invention.

"Clathrates" as used herein refers to substances which fix gases, liquids or compounds as inclusion complexes so that the complex may be handled in solid form and the included constituent (or "guest" molecule) subsequently releases by the action of a solvent or by melting. The term "clathrate" is used interchangeably herein with the phrase "inclusion molecule" or with the phrase "inclusion complex". Clathrates used in the instant invention are prepared from cyclodextrins. Cyclodextrins are widely known as having the ability to form clathrates (i.e., inclusion compounds) with a variety of molecules. See, for example, *Inclusion Compounds*, edited by J.L. Atwood, J.E.D. Davies, and D.D. MacNicol, London, Orlando, Academic Press, 1984; Goldberg, I., "The Significance of Molecular Type, Shape and Complementarity in Clathrate Inclusion", *Topics in Current Chemistry* (1988), Vol. 149, pp. 2-44; Weber, E. *et al.*, "Functional Group Assisted Clathrate Formation - Scissor-Like and Roof-Shaped Host Molecules", *Topics in Current Chemistry* (1988), Vol. 149, pp. 45-135; and MacNicol, D.D. *et al.*, "Clathrates and Molecular Inclusion Phenomena", *Chemical Society Reviews* (1978), Vol. 7, No. 1, pp. 65-87. Conversion into cyclodextrin clathrates is known to increase the stability and solubility of certain compounds, thereby facilitating

their use as pharmaceutical agents. See, for example, Saenger, W., "Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1980), Vol. 19, pp. 344-362; U.S. Patent No. 4,886,788 (Schering AG); U.S. Patent No. 6,355,627 (Takasago); U.S. Patent No. 6,288,119 (Ono Pharmaceuticals); U.S. Patent
 5 No. 6,110,969 (Ono Pharmaceuticals); U.S. Patent No. 6,235,780 (Ono Pharmaceuticals); U.S. Patent No. 6,262,293 (Ono Pharmaceuticals); U.S. Patent No. 6,225,347 (Ono Pharmaceuticals); and U.S. Patent No. 4,935,446 (Ono Pharmaceuticals).

"Cyclodextrin" refers to cyclic oligosaccharides consisting of at least six
 10 glucopyranose units which are joined together by $\alpha(1-4)$ linkages. The oligosaccharide ring forms a torus with the primary hydroxyl groups of the glucose residues lying on the narrow end of the torus. The secondary glucopyranose hydroxyl groups are located on the wider end. Cyclodextrins have been shown to form inclusion complexes with hydrophobic molecules in aqueous solutions by binding the molecules into their
 15 cavities. The formation of such complexes protects the "guest" molecule from loss of evaporation, from attack by oxygen, visible and ultraviolet light and from intra- and intermolecular reactions. Such complexes also serve to "fix" a volatile material until the complex encounters a warm moist environment, at which point the complex will dissolve and dissociate into the guest molecule and the cyclodextrin. For purposes of
 20 this invention, the six-glucose unit containing cyclodextrin is specified as α -cyclodextrin, while the cyclodextrins with seven and eight glucose residues are designated as β -cyclodextrin and γ -cyclodextrin, respectively. The most common alternative to the cyclodextrin nomenclature is the naming of these compounds as cycloamyloses.

25 "Cycloalkyl" refers to a stable monovalent monocyclic or bicyclic hydrocarbon radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, having from three to ten carbon atoms, and which is saturated and attached to the rest of the molecule by a single bond, e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, decalanyl and the like. Unless otherwise stated specifically in the specification, the term "cycloalkyl" is
 30 meant to include cycloalkyl radicals which are optionally substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, halo, haloalkyl, haloalkenyl, cyano, nitro, aryl, aralkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, $-R^9-OR^6$, $-R^9-N=N-O-R^{16}$, $-R^9-N(R^6)_2$, $-R^9-C(O)R^6$, $-R^9-C(O)OR^6$, $-R^9-C(O)N(R^6)_2$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{16}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^6$, $-R^9-S(O)_tOR^6$ (where t is 0 to
 35 2), $-R^9-S(O)_tR^6$ (where t is 0 to 2), $-R^9-S(O)_tN(R^6)_2$ (where t is 0 to 2) where each R^6 and R^9 is as defined above in the Summary of the Invention and each R^{16} is hydrogen,

alkyl or aralkyl. Unless stated otherwise specifically in the specification, it is understood that such substitution can occur on any carbon of the cycloalkyl group.

"Cycloalkylene" refers to a stable divalent monocyclic or bicyclic hydrocarbon consisting solely of carbon and hydrogen atoms, having from three to ten carbon atoms, and which is saturated and attached to the rest of the molecule by two single bonds, e.g., cyclopropylene, cyclobutylene, cyclopentylene, cyclohexylene, decalinyne and the like. Unless otherwise stated specifically in the specification, the term "cycloalkylene" is meant to include cycloalkylene moieties which are optionally substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxy, amino, and carboxy.

"Halo" refers to bromo, chloro, iodo or fluoro.

"Haloalkyl" refers to an alkyl radical, as defined above, that is substituted by one or more halo radicals, as defined above, e.g., trifluoromethyl, difluoromethyl, trichloromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1-fluoromethyl-2-fluoroethyl, 3-bromo-2-fluoropropyl, 1-bromomethyl-2-bromoethyl, and the like.

"Haloalkoxy" refers to a radical of the formula $-OR_x$ where R_x is an haloalkyl radical as defined above, e.g., trifluoromethoxy, difluoromethoxy, trichloromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 1-fluoromethyl-2-fluoroethoxy, 3-bromo-2-fluoropropoxy, 1-bromomethyl-2-bromoethoxy, and the like.

"Mammal" includes humans and domesticated animals, such as cats, dogs, swine, cattle, sheep, goats, horses, rabbits, and the like.

"Optional" or "optionally" means that the subsequently described event of circumstances may or may not occur, and that the description includes instances where said event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "optionally substituted aryl" means that the aryl radical may or may not be substituted and that the description includes both substituted aryl radicals and aryl radicals having no substitution.

"Pharmaceutically acceptable salt" includes both acid and base addition salts.

"Pharmaceutically acceptable acid addition salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free bases, which are not biologically or otherwise undesirable, and which are formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, and organic acids such as acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid,

methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, salicylic acid, and the like.

"Pharmaceutically acceptable base addition salt" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free acids, which are not biologically or otherwise undesirable. These salts are prepared from addition of an inorganic base or an organic base to the free acid. Salts derived from inorganic bases include, but are not limited to, the sodium, potassium, lithium, ammonium, calcium, magnesium, iron, zinc, copper, manganese, aluminum salts and the like. Preferred inorganic salts are the ammonium, sodium, potassium, calcium, and magnesium salts. Salts derived from organic bases include, but are not limited to, salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange resins, such as isopropylamine, trimethylamine, diethylamine, triethylamine, tripropylamine, ethanolamine, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, dicyclohexylamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, procaine, hydrabamine, choline, betaine, ethylenediamine, glucosamine, methylglucamine, theobromine, purines, piperazine, piperidine, N-ethylpiperidine, polyamine resins and the like. Particularly preferred organic bases are isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexylamine, choline and caffeine.

"Prodrugs" is meant to indicate a compound that may be converted under physiological conditions or by solvolysis to a biologically active compound of the invention. Thus, the term "prodrug" refers to a metabolic precursor of a compound of the invention that is pharmaceutically acceptable. A prodrug may be inactive when administered to a subject in need thereof, but is converted *in vivo* to an active compound of the invention. Prodrugs are typically rapidly transformed *in vivo* to yield the parent compound of the invention, for example, by hydrolysis in blood. The prodrug compound often offers advantages of solubility, tissue compatibility or delayed release in a mammalian organism (see, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

A discussion of prodrugs is provided in Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," *A.C.S. Symposium Series*, Vol. 14, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated in full by reference herein.

The term "prodrug" is also meant to include any covalently bonded carriers which release the active compound of the invention *in vivo* when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs of a compound of the invention may

be prepared by modifying functional groups present in the compound of the invention in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or *in vivo*, to the parent compound of the invention. Prodrugs include compounds of the invention wherein a hydroxy, amino or mercapto group is bonded to any group that, when the prodrug of the compound of the invention is administered to a mammalian subject, cleaves to form a free hydroxy, free amino or free mercapto group, respectively. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol and amine functional groups in the compounds of the invention and the like.

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

"Therapeutically effective amount" refers to that amount of a compound of the invention which, when administered to a mammal, particularly a human, in need thereof, is sufficient to effect treatment, as defined below, for inflammatory or autoimmune disorders or pulmonary or respiratory tract inflammation. The amount of a compound of the invention which constitutes a "therapeutically effective amount" will vary depending on the compound, the inflammatory or autoimmune disorder, or pulmonary or respiratory tract inflammation, and its severity, and the age of the mammal to be treated, but can be determined routinely by one of ordinary skill in the art having regard to his own knowledge and to this disclosure.

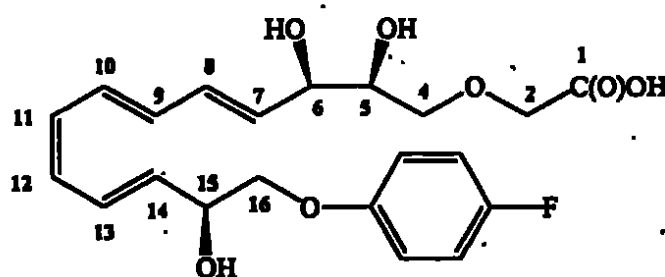
"Treating" or "treatment" as used herein covers the treatment of a inflammatory or autoimmune disorder in a mammal, preferably a human, or the treatment of a pulmonary or respiratory tract inflammation in a mammal, preferably a human, and includes:

- (i) preventing the disorder or inflammation from occurring in a mammal, in particular, when such mammal is predisposed to the disorder but has not yet been diagnosed as having it;
- (ii) inhibiting the disorder or inflammation, i.e., arresting its development; or
- (iii) relieving the disorder or inflammation, i.e., causing regression of the disorder or inflammation.

The compounds of the invention, as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, or as a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof, may contain one or more asymmetric centers and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other

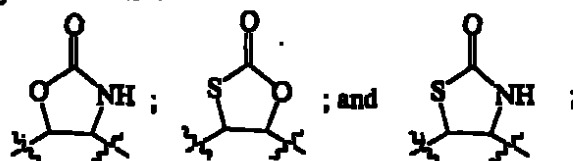
stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (*R*)- or (*S*)- or, as (*D*)- or (*L*)- for amino acids. The present invention is meant to include all such possible isomers, as well as, their racemic and optically pure forms. Optically active (*R*)- and (*S*)-, or (*D*)- and (*L*)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques. When the compounds described herein contain olefinic double bonds or other centers of geometric asymmetry, and unless specified otherwise, it is intended that the compounds include both *E* and *Z* geometric isomers. Likewise, all tautomeric forms are also intended to be included.

- 10 The nomenclature used herein is a modified form of the I.U.P.A.C. nomenclature system wherein the compounds of the invention are named herein as derivatives of the hexadecanoic moiety. For example, the following compound of formula (I) where R^1 , R^2 and R^3 are each $-OR^6$ (where R^6 is hydrogen); R^4 is $-R^8-O-R^{10}-R^{11}$ (where R^8 is a direct bond, R^{10} is methylene and R^{11} is $-C(O)OH$); and R^5 is phenyl substituted at the 4-position by fluoro, *i.e.*,

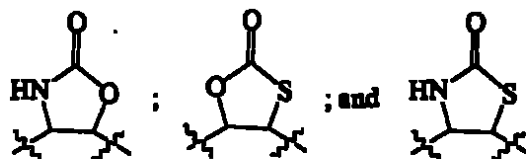


- is named herein as (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoic acid. Unless otherwise indicated by the nomenclature, compound names are intended to include any single stereoisomer, enantiomer, racemate or mixtures thereof.

- For purposes of this disclosure, in those compounds of the invention wherein R^1 and R^2 together with the carbons to which they are attached form the following heterocyclic structures:



it is understood that the structures include the following reverse structures:



B. Utility of the Compounds of the Invention

The compounds of the invention are lipoxin A₄ analogs that have similar biological activity of natural lipoxin A₄, but with an enhanced resistance to metabolic degradation. Accordingly, the compounds of the invention are useful in treating inflammatory or autoimmune disorders in mammals, particularly in humans. In particular, the compounds of the invention are useful in inhibiting acute or chronic inflammation or an inflammatory or autoimmune response that is mediated by neutrophils, eosinophils, T lymphocytes, NK cells or other immune cells which contribute to the pathogenesis of inflammatory, immune or autoimmune diseases. The compounds are also useful in the treatment of proliferative disorders including, but not limited to, those associated with derangements in the inflammatory or immune response, such as cancer. The compounds are also useful as inhibitors of angiogenic responses in the pathogenesis of cancer.

Accordingly, the compounds can be used to treat the following inflammatory or autoimmune disorders in mammals, particularly humans: anaphylactic reactions, allergic reactions, allergic contact dermatitis, allergic rhinitis, chemical and non-specific irritant contact dermatitis, urticaria, atopic dermatitis, psoriasis, septic or endotoxic shock, hemorrhagic shock, shock-like syndromes, capillary leak syndromes induced by immunotherapy of cancer, acute respiratory distress syndrome, traumatic shock, immune- and pathogen-induced pneumonias, immune complex-mediated pulmonary injury and chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory bowel diseases including ulcerative colitis, Crohn's disease and post-surgical trauma, gastrointestinal ulcers, diseases associated with ischemia-reperfusion injury including acute myocardial ischemia and infarction, acute renal failure, ischemic bowel disease and acute hemorrhagic or ischemic stroke, immune-complex-mediated glomerulonephritis, autoimmune diseases including insulin-dependent diabetes mellitus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and systemic lupus erythematosus, acute and chronic organ transplant rejection, transplant arteriosclerosis and fibrosis, cardiovascular disorders including hypertension, atherosclerosis, aneurysm, critical leg ischemia, peripheral arterial occlusive disease and Reynaud's syndrome, complications of diabetes including diabetic nephropathy, neuropathy and retinopathy, ocular

disorders including macular degeneration and glaucoma, neurodegenerative disorders including delayed neurodegeneration in stroke, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, encephalitis and HIV dementia, inflammatory and neuropathic pain, including arthritic pain, periodontal disease including gingivitis, ear infections, migraine, benign
5 prostatic hyperplasia, cancers including, but not limited to, leukemias and lymphomas, prostate cancer, breast cancer, lung cancer, malignant melanoma, renal carcinoma, head and neck tumors and colorectal cancer.

The compounds are also useful in treating folliculitis induced by inhibitors of epidermal growth factor (EGF) or epidermal growth factor receptor
10 (EGFR) kinase used in the treatment of solid tumors. Clinical trials have revealed folliculitis (inflammation of the hair follicle manifested by severe acne-like skin rash on the face, chest and upper back) as a major dose-limiting side effect of such treatments. Such folliculitis is associated with an infiltration of neutrophils suggesting products
15 secreted by activated neutrophils to be the cause of the inflammation. The lipoxin A₄ analogs of the instant invention inhibit neutrophil or eosinophil-mediated inflammation, and are therefore useful in treating such folliculitis, thereby improving the quality of life of the treated cancer patients but also allowing for the increase of the dosage of the EGF inhibitor or EGFR kinase inhibitor or the extension of the duration of the treatment, resulting in improved efficacy of the desired inhibitor.

20 The compounds are also useful in the treatment of pulmonary and respiratory inflammation, including, but not limited to, asthma, chronic bronchitis, bronchiolitis, bronchiolitis obliterans (including such with organizing pneumonia), allergic inflammation of the respiratory tract (including rhinitis and sinusitis), eosinophilic granuloma, pneumonias, pulmonary fibrosis, pulmonary manifestations of
25 connective tissue diseases, acute or chronic lung injury, chronic obstructive pulmonary diseases, adult respiratory distress syndrome, and other non-infectious inflammatory disorders of the lung characterized by eosinophil infiltration.

For example, the compounds of the invention are useful in the inhibition of: eosinophil-mediated inflammation of the lung or tissues; neutrophil-mediated
30 inflammation of the lung; lymphocyte-mediated inflammation of the lung; cytokine and chemokine production, including interleukin-5, interleukin-13 and eotaxin; lipid mediator generation; including prostaglandin E₂ and cysteinyl leukotrienes; airway hyper-responsiveness; and airway and vascular inflammation.

C. Testing of the Compounds of the Invention

A hallmark of inflammation is the adhesion and transmigration across endothelium of neutrophils, eosinophils and other inflammatory cells. A similar process is observed for the migration of cells across polarized epithelial cells that occur
 5 in the lung, gastrointestinal tract and other organs. Cell culture models of these processes are available and have been used to show that lipoxin A₄ and stable lipoxin A₄ analogs inhibit the transmigration of human neutrophils across human endothelial cells and epithelial cells, including the human intestinal epithelial cell line T₈₄. Accordingly, one of ordinary skill in the art can test the compounds of the invention for
 10 their ability to inhibit the transmigration of human neutrophils and eosinophils across human endothelial cells and epithelial cells by performing assays similar to those described in Colgan, S.P., *et al.*, *J. Clin. Invest.* (1993), Vol. 92, No. 1, pp. 75-82 and Serhan, C.N., *et al.*, *Biochemistry* (1995), Vol. 34, No. 44, pp. 14609-14615.

The air pouch model and/or the mouse zymosan-induced peritonitis
 15 model may be used to evaluate the *in vivo* efficacy of the compounds of the invention in treating an inflammatory response. These are acute experimental models of inflammation characterized by infiltration of inflammatory cells into a localized area. See, e.g., the *in vivo* assays described in Ajuebor, M.N., *et al.*, *Immunology* (1998), Vol. 95, pp. 625-630; Gronert, K., *et al.*, *Am. J. Pathol.* (2001), Vol. 158, pp. 3-9; Pouliot, M., *et al.*, *Biochemistry* (2000), Vol. 39, pp. 4761-4768; Clish, C.B., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1999), Vol. 96, pp. 8247-8252; and Hachicha, M., *et al.*, *J. Exp. Med.* (1999), Vol. 189, pp. 1923-30.

Animal models (*i.e.*, *in vivo* assays) may also be utilized to determine the efficacy of the compounds of the invention in treating asthma and related disorders of
 25 the pulmonary and respiratory tract, including, but not limited to, asthma. See, e.g., the assays described in De Sanctis, G.T. *et al.*, *Journal of Clinical Investigation* (1999), Vol. 103, pp. 507-515 and Campbell, E.M., *et al.*, *J. Immunol.* (1998), Vol. 161, No. 12, pp. 7047-7053.

D. Administration of the Compounds of the Invention

30 Administration of a compound of the invention, as a single stereoisomers, a mixture of stereoisomers, or as a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof, in pure form or in an appropriate pharmaceutical composition, can be carried out via any of the accepted modes of administration or agents for serving similar utilities. Thus,
 35 administration can be, for example, orally, nasally, parenterally, pulmonary, topically,

transdermally, or rectally, in the form of solid, semi-solid, lyophilized powder, or liquid dosage forms, such as for example, tablets, suppositories, pills, soft elastic and hard gelatin capsules, powders, solutions, suspensions, aerosols, patches, or the like, preferably in unit dosage forms suitable for simple administration of precise dosages. The compositions will

- 5 include a conventional pharmaceutical carrier or excipient and a compound of the invention as the/an active agent, and, in addition, may include other medicinal agents, pharmaceutical agents, carriers, adjuvants, etc.

- Generally, depending on the intended mode of administration, the pharmaceutically acceptable compositions will contain about 0.1% to about 99.9% by weight of a compound(s) of the invention, as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, or as a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof, and 99.9% to 1.0% by weight of a suitable pharmaceutical excipient. Preferably, the composition will be about 5% to 75% by weight of a compound(s) of the invention, or as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, or as a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof, with the rest being suitable pharmaceutical excipients.

- The preferred route of administration is oral, using a convenient daily dosage regimen which can be adjusted according to the degree of severity of the disease-state to be treated. For such oral administration, a pharmaceutically acceptable composition containing a compound(s) of the invention, as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, or as a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof, is formed by the incorporation of one or more of the normally employed pharmaceutically acceptable excipient(s), such as, for example, pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, pregelatinized starch, magnesium stearate, sodium saccharine, talcum, cellulose ether derivatives, glucose, gelatin, sucrose, citrate, propyl gallate, and the like. Such compositions take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, sustained release formulations and the like.

- Preferably such compositions will take the form of capsule, caplet or tablet and therefore will also contain a diluent such as lactose, sucrose, dicalcium phosphate, and the like; a disintegrant such as croscarmellose sodium or derivatives thereof; a lubricant such as magnesium stearate and the like; and a binder such as a starch, gum acacia, polyvinylpyrrolidone, gelatin, cellulose ether derivatives, and the like.

The compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts, may also be formulated into a suppository using, for example, about 0.5% to about 50% active ingredient disposed in a carrier that slowly dissolves within the body, e.g., polyoxyethylene glycols and polyethylene glycols (PEG), e.g., PEG 1000 (96%) and PEG 4000 (4%).

Liquid pharmaceutically administrable compositions can, for example, be prepared by dissolving, dispersing, etc., a compound(s) of the invention (about 0.5% to about 20%), as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, or as a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof, and optional pharmaceutical acceptable adjuvants in a carrier, such as, for example, water, saline, aqueous dextrose, glycerol, ethanol and the like, to thereby form a solution or suspension.

If desired, a pharmaceutical composition of the invention may also contain minor amounts of auxiliary substances such as wetting or emulsifying agents, pH buffering agents, antioxidants, and the like, such as, for example, citric acid, sorbitan monolaurate, triethanolamine oleate, butylated hydroxytoluene, etc.

Actual methods of preparing such dosage forms are known, or will be apparent, to those skilled in this art; for example, see Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990). The composition to be administered will, in any event, contain a therapeutically effective amount of a compound of the invention, as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, or as a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof, for treatment of a disease-state characterized by inflammation in accordance with the teachings of this invention.

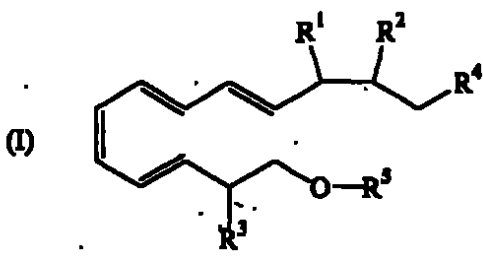
The compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts, are administered in a therapeutically effective amount which will vary depending upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed; the metabolic stability and length of action of the compound; the age, body weight, general health, sex, and diet of the patient; the mode and time of administration; the rate of excretion; the drug combination; the severity of the particular disease-states; and the host undergoing therapy. Generally, a therapeutically effective daily dose is from about 0.14 mg to about 14.3 mg/kg of body weight per day of a compound of the invention, as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, or as a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof; preferably, from about 0.7 mg to about 10 mg/kg of body weight per day; and most preferably, from about 1.4 mg to about 7.2 mg/kg of body

weight per day. For example, for administration to a 70 kg person, the dosage range would be from about 10 mg to about 1.0 gram per day of a compound of the invention, as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, or as a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably from about 50 mg to about 700 mg per day, and most preferably from about 100 mg to about 500 mg per day.

E. Preferred Embodiments

Of the compounds of the invention as set forth above in the Summary of the Invention, several groups of compounds are particularly preferred.

Accordingly, a preferred group of compounds of the invention are those compounds of formula (I):



wherein:

- 15 R^1, R^2 and R^3 are each independently halo, $-OR^6$, $-SR^6$ or $-N(R^7)R^8$;
- each R^4 is $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (where t is 0 to 2), or $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;
- R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy);
- each R^6 is independently hydrogen, alkyl, aralkyl, $-C(O)R^7$ or $-C(O)OR^7$;
- each R^7 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;
- 25 R^8 is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or cycloalkyl (optionally substituted with one more substituents selected from the group consisting of alkyl, $-N(R^7)_2$, and $-C(O)OR^7$);
- each R^9 is independently a direct bond or a straight or branched alkylene chain;

each R^{10} is independently a straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, a straight or branched alkynylene chain or a cycloalkylene;

each R^{11} is independently $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$;

5 R^{12} is aryl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo and haloalkoxy) or aralkyl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo and haloalkoxy);

10 R^{13} is a branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain or a cycloalkylene.

Of this group of compounds, a preferred subgroup of compounds is that subgroup of compounds wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are each independently halo, $-OR^6$, or $-SR^6$;

15 R^4 is $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy);

20 each R^6 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

R^9 is a direct bond or a straight or branched alkylene chain;

R^{10} is an straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, a straight or branched alkynylene chain or a cycloalkylene; and

25 R^{11} is $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$.

Of this subgroup of compounds, a preferred class of compounds is that class of compounds wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are each $-OR^6$;

R^4 is $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

30 R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy);

R^6 is hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

R^9 is a direct bond;

35 R^{10} is a straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, or a straight or branched alkynylene chain; and

R^{11} is $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$.

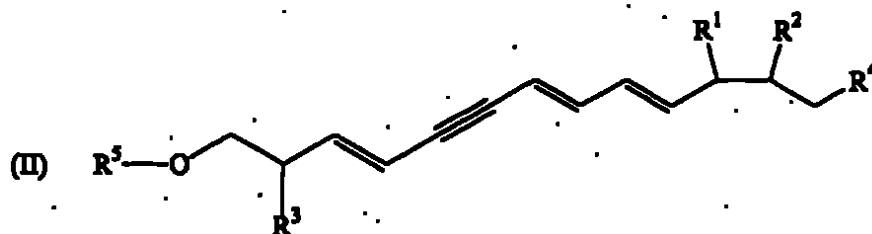
Of this class of compounds, preferred compounds are selected from the group consisting of the following compounds:

(5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoic acid, methyl ester, and

(5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoic acid.

Another preferred group of compounds of the invention is that group of compounds of formula (II):

10



wherein:

15 R^1 , R^2 and R^3 are each independently halo, $-OR^6$, $-SR^6$ or $-N(R^7)R^8$; each R^4 is $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (where t is 0 to 2), or $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

20 R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy);

each R^6 is independently hydrogen, alkyl, aralkyl, $-C(O)R^7$ or $-C(O)OR^7$;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

25 R^8 is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or cycloalkyl (optionally substituted with one more substituents selected from the group consisting of alkyl, $-N(R^7)_2$, and $-C(O)OR^7$);

each R^9 is independently a direct bond or a straight or branched alkylene chain;

30 each R^{10} is independently a straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, a straight or branched alkynylene chain or a cycloalkylene;

each R^{11} is independently $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$;

R^{12} is aryl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo and haloalkoxy) or aralkyl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one
5 or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo and haloalkoxy);

R^{13} is a branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain or a cycloalkylene.

Of this group of compounds, a preferred subgroup of compounds is that
10 subgroup of compounds wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are each independently halo, $-OR^6$, or $-SR^6$;

R^4 is $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy) or aralkyl (optionally
15 substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy);

each R^6 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

R^9 is a direct bond or a straight or branched alkylene chain;

R^{10} is an straight or branched alkylene chain, a straight or branched
20 alkenylene chain, a straight or branched alkynylene chain or a cycloalkylene; and

R^{11} is $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$.

Of this subgroup of compounds, a preferred class of compounds is that
class of compounds wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are each $-OR^6$;

R^4 is $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy);

R^6 is hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

R^9 is a direct bond;

R^{10} is a straight or branched alkylene chain, a straight or branched
30 alkenylene chain, or a straight or branched alkynylene chain; and

R^{11} is $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$.

Of this class of compounds, preferred compounds are selected from the
35 group consisting of the following compounds:

(5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid, methyl ester,

(5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid;

5 (5*S*,6*S*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid, methyl ester; and

(5*S*,6*S*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid.

Of the methods of using the compounds of the invention as set forth above in the Summary of the Invention, a preferred use of the compounds is the treatment of psoriasis, atopic dermatitis, multiple sclerosis or acute hemorrhagic or ischemic stroke in humans. Another preferred use of the compounds is the treatment of asthma in humans.

F. Preparation of the Compounds of the Invention

15 It is understood that in the following description, combinations of substituents and/or variables of the depicted formulae are permissible only if such contributions result in stable compounds.

It will also be appreciated by those skilled in the art that in the processes described below the functional groups of intermediate compounds may need to be protected by suitable protecting groups. Such functional groups include hydroxy, amino, mercapto and carboxylic acid. Suitable protecting groups for hydroxy include trialkylsilyl or diarylalkylsilyl (e.g., *t*-butyldimethylsilyl, *t*-butyldiphenylsilyl or trimethylsilyl), tetrahydropyranyl, benzyl, and the like. Suitable protecting groups for 1,2-dihydroxys include ketal- and acetal-forming groups. Suitable protecting groups for amino, amidino and guanidino include *t*-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, and the like. Suitable protecting groups for mercapto include -C(O)-R (where R is alkyl, aryl or aralkyl), *p*-methoxybenzyl, trityl and the like. Suitable protecting groups for carboxylic acid include alkyl, aryl or aralkyl esters.

Protecting groups may be added or removed in accordance with standard techniques, which are well-known to those skilled in the art and as described herein.

The use of protecting groups is described in detail in Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience. The protecting group may also be a polymer resin such as a Wang resin or a 2-chlorotrityl chloride resin.

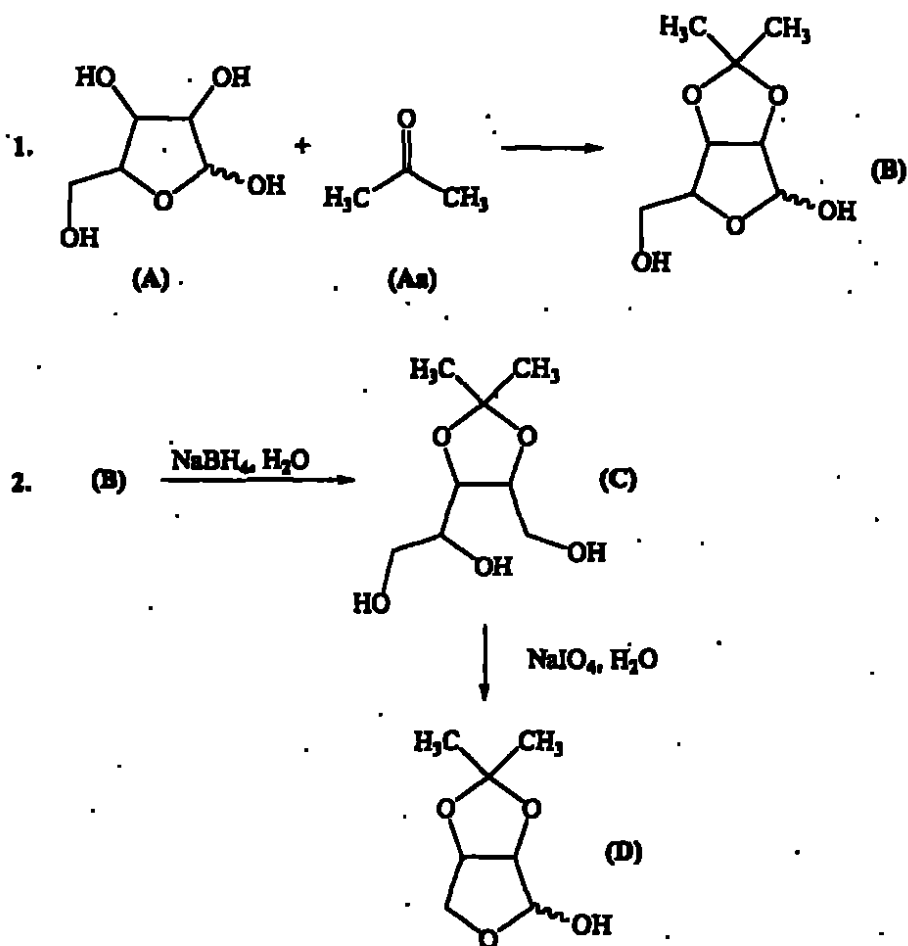
It will also be appreciated by those skilled in the art, although such protected derivatives of compounds of formula (I) and formula (II), as described above in the Summary of the Invention, may not possess pharmacological activity as such, they may be administered to a mammal having an inflammatory or autoimmune disorder, or a pulmonary and respiratory tract inflammation, and thereafter metabolized in the body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as "prodrugs". All prodrugs of compounds of formula (I) and (II) are included within the scope of the invention.

For convenience purposes, only compounds of the invention wherein R⁹ is a bond and R¹, R², and R³ are hydroxy are depicted in the following Reaction Schemes. It is also understood, however, that one of ordinary skill in the art would be able to make the other compounds of the invention in light of the following disclosure, including the Preparations and Examples, and information known to those of ordinary skill in the chemical synthesis field.

1. Preparation of Compounds of Formula (D)

Compounds of formula (D) are intermediates in the preparation of the invention. They are prepared as described below in Reaction Scheme 1:

REACTION SCHEME 1



5 Compounds of formula (A) and formula (Aa) are commercially available or may be prepared according to methods known to those of ordinary skill in the art.

In general, compounds of formula (D) are prepared by first treating a compound of formula (A) with a ketone of formula (Aa) in the presence of an acid, preferably sulfuric acid, at ambient temperature for about 30 minutes to about 2 hours, preferably for about 1.5 hours. The pH of the resulting reaction mixture is then adjusted to about pH 7.0 with an appropriate base. The compound of formula (B) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as filtration and concentration.

10

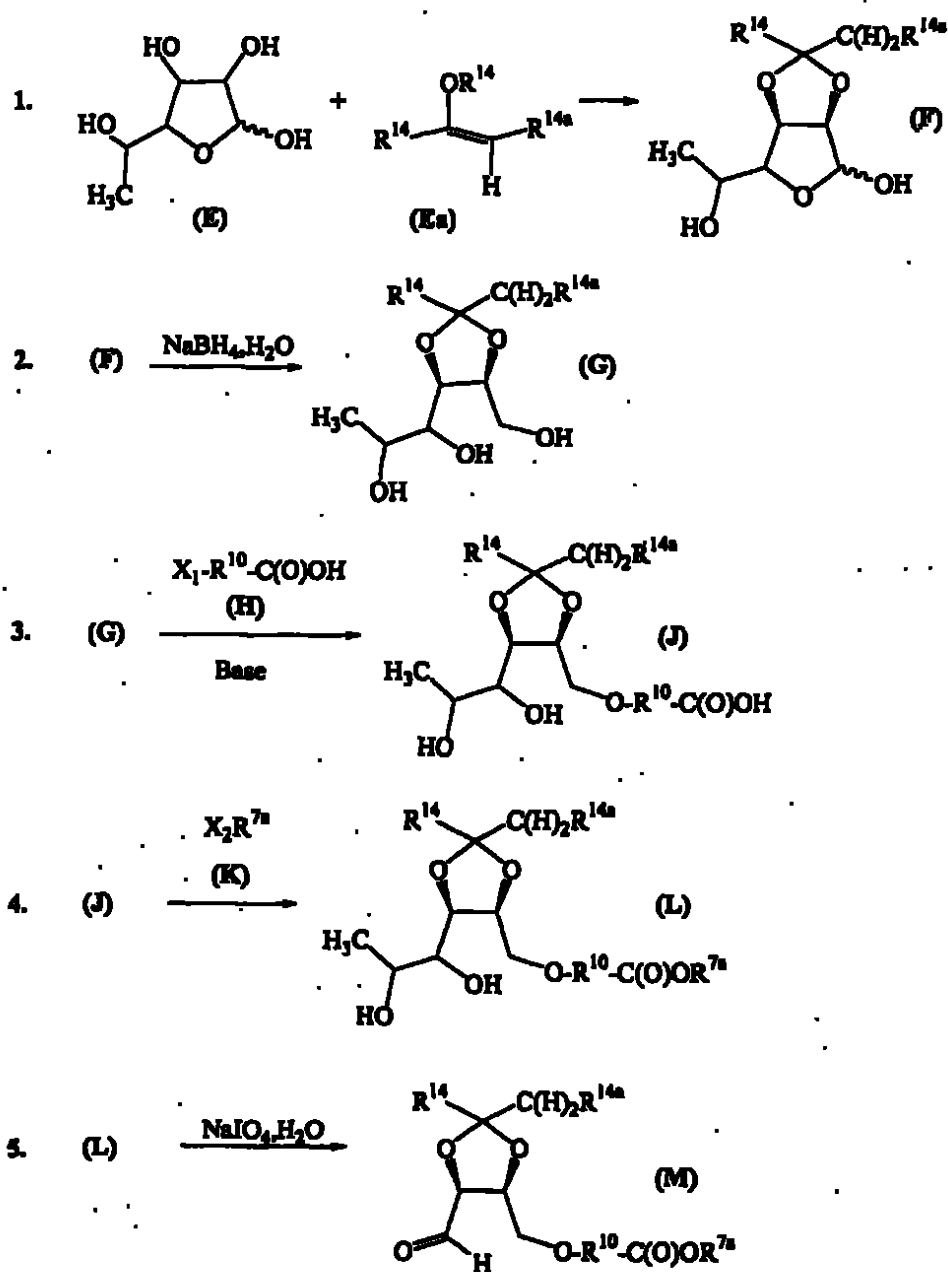
The compound of formula (B) in a protic solvent, preferably water, is then treated with an appropriate reducing agent, preferably sodium borohydride, at temperatures between about 0°C and 5°C. The reaction mixture is stirred for about 1 hour to about 2 hours, preferably for about 2 hours, before a mild acid is added to consume the excess reducing agent present and to adjust the pH to about pH 6.0. The resulting reaction mixture is cooled to between about 0°C and 5°C. A glycol cleaving agent, such as sodium periodate, is then added to the mixture. The resulting reaction mixture is stirred at ambient temperature for about 1 hour to about 2 hours, preferably for about 2 hours. The compound of formula (D) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as organic extraction and concentration.

Alternatively, other alkyl, aryl and aralkyl ketones may be used instead of the ketone of formula (Aa) to form the ketal of formula (B). In addition, an appropriate aldehyde may be used instead of the ketone of formula (Aa) to form the corresponding acetal, which may be further treated as described herein to form the compound of formula (D). For a description of various protecting groups for 1,2-diols, see Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience.

2. Preparation of Compounds of Formula (M)

Compounds of formula (M) are intermediates in the preparation of compounds of the invention. They are prepared as described below in Reaction Scheme 2 wherein R^{7a} is alkyl, aryl or aralkyl, R^{10} is as described above in the Summary of the Invention, each R^{14} is independently hydrogen or alkyl, R^{14a} is hydrogen or alkyl, and X_1 and X_2 are each independently halo:

REACTION SCHEME 2



Compounds of formula (E), formula (Ee), formula (H) and formula (K) are commercially available, or may be prepared according to methods known to those skilled in the art.

In general, compounds of formula (M) are prepared by first removing water, if needed, from the compound of formula (E) by standard techniques. The compound of formula (E), in an aprotic anhydrous solvent, such as acetone when each R¹⁴ is methyl and R^{14a} is hydrogen, is then treated with a compound of formula (Ea) in the presence of an acid catalyst, such as dl-10-camphorsulfonic acid, at ambient temperature. The reaction mixture is stirred for about 2 hours to about 4 hours, preferably for about 3 hours, and then made basic by the addition of a base, such as ammonia gas. The compound of formula (F) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as filtration, concentration, organic extraction and concentration.

An aqueous solution of the compound of formula (F) is then treated with a reducing agent, preferably cold sodium borohydride in water. The resulting reaction mixture is stirred for about 3 hours to about 6 hours, preferably for about 5 hours, and then treated with an acid, preferably acetic acid, to remove excess borohydride and to adjust the pH to about 6.0. The compound of formula (G) is isolated from the reaction mixture by standard techniques, such as extraction of the aqueous layer and concentration thereof.

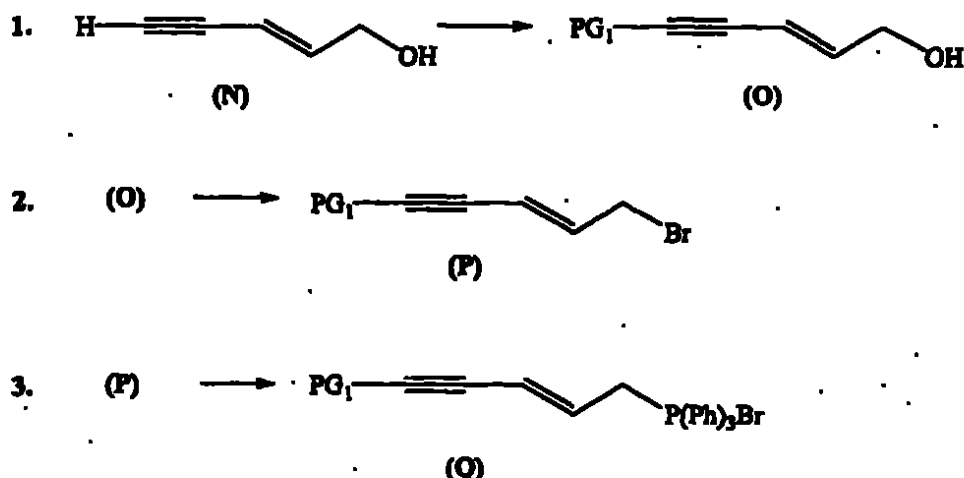
The compound of formula (G) is then treated with a compound of formula (H) in the presence of a base, preferably sodium hydroxide. The reaction mixture is stirred for about 6 hours to about 24 hours, preferably for about 12 hours. The compound of formula (J) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques and dissolved in an aprotic solvent, preferably dimethylformamide (DMF). A compound of formula (K) is then added to the solution, and the resulting mixture is stirred for about 6 hours to about 24 hours, preferably for about 12 hours. The compound of formula (L) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as salt wash, extraction and concentration.

The compound of formula (L) in water and a polar aprotic co-solvent, such as acetone, is treated with a glycol cleaving agent, such as sodium periodate. The compound of formula (M) was isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as extraction, salt wash and concentration.

3. Preparation of Compounds of Formula (Q)

Compounds of formula (Q) are intermediates in the preparation of the compounds of the invention. They are prepared as described below in Reaction Scheme 3 wherein Ph is phenyl and PG₁ is a protecting group for the triple bond, e.g., phenyldimethylsilyl, diphenylmethylsilyl, or trimethylsilyl:

REACTION SCHEME 3



10 The compound of formula (N) is commercially available and may be prepared according to methods known to those skilled in the art.

In general, the Wittig reagent of formula (Q) is prepared by first dehydrogenating the compound of formula (N) by treatment with an organometallic compound, preferably *n*-butyllithium, at temperatures of between -30°C and -15°C, preferably at about -20°C. A protecting group, preferably trimethylsilyl, is then added to the compound under standard protecting group generation conditions. The protected compound of formula (O) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as extraction of the organic layers and concentration.

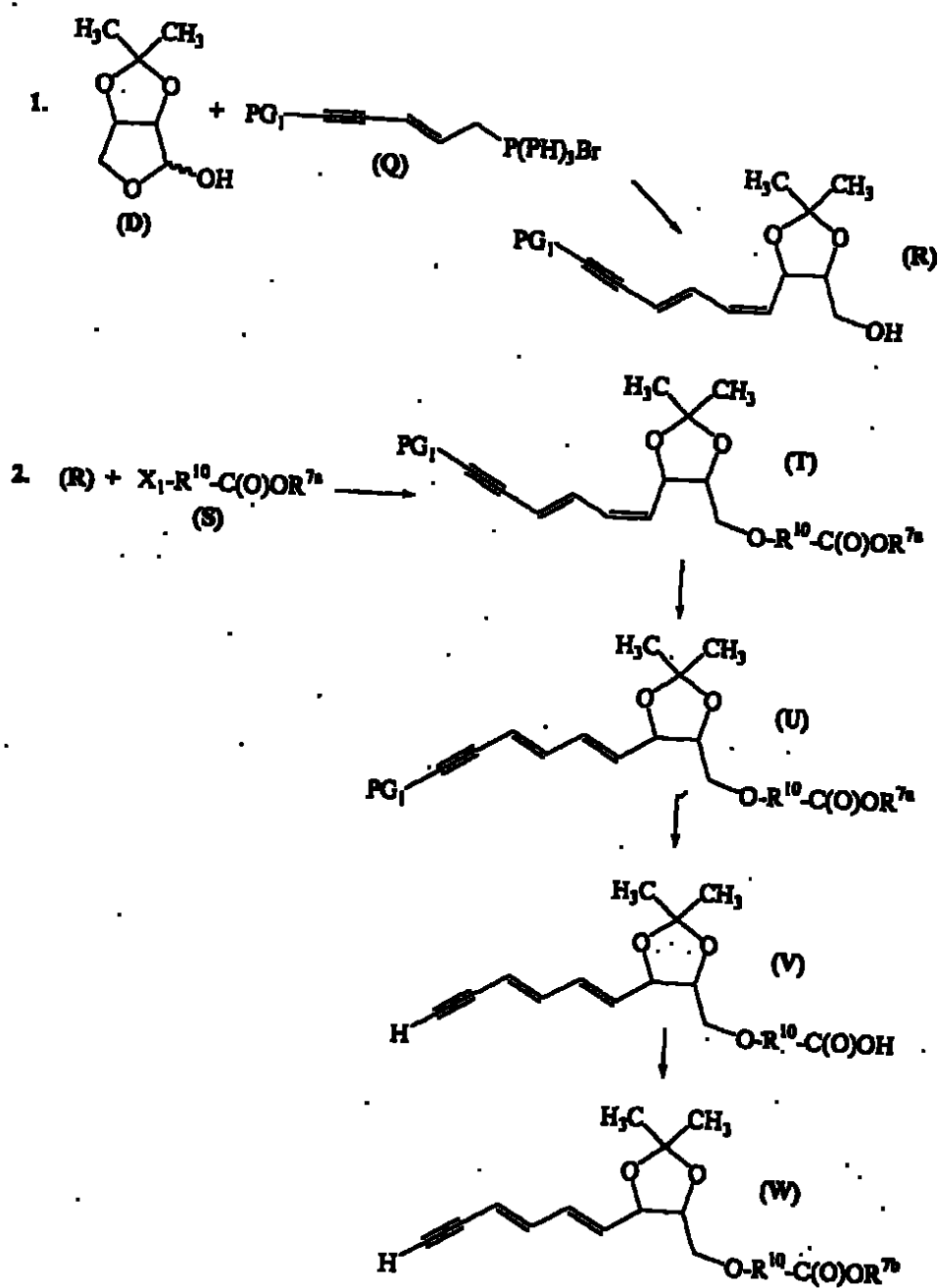
20 The compound of formula (O) in an aprotic solvent, preferably dichloromethane, is then treated with a brominating agent, such as *N*-bromosuccinimide, in the presence of triphenylphosphine at temperatures of between about -10°C and about 0°C. The reaction mixture is allowed to warm to ambient temperature and stirred for about 1 hour to about 3 hours, preferably for about 2 hours. The compound of formula (P) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as concentration and trituration with an inert organic solvent, such as hexane.

The compound of formula (P) is then treated with a slight excess of molar amount of a triarylphosphine or trialkylphosphine, preferably triphenylphosphine, under standard Wittig reagent forming conditions to form the phosphorus ylide of formula (Q) (the Wittig reaction reagent).

5 4. Preparation of Compounds of Formula (W)

Compounds of formula (W) are intermediates in the preparation of the compounds of the invention. They are prepared as described below in Reaction Scheme 4 wherein PG₁ is a protecting group, X₁ is a halo, R¹⁰ is as described above in the Summary of the Invention, and R^{7a} and R^{7b} are each independently alkyl, aryl or
10 aralkyl:

REACTION SCHEME 4



Compounds of formula (D) and formula (Q) are prepared by methods disclosed herein. Compounds of formula (S) are commercially available, or may be prepared according to methods known to those skilled in the art.

In general, compounds of formula (W) are prepared by first treating a compound of formula (D) with a slightly excess molar amount of a compound of formula (Q) under standard Wittig reaction conditions to form a compound of formula (R), which is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques.

The compound of formula (R) is then treated with a compound of formula (S) in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran (THF) in the presence of a strong base, such as sodium hydroxide, and at a temperature of about 50°C to about 70°C, preferably at about 63°C. The reaction mixture is allowed to cool to ambient temperature. The compound of formula (T) was isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques such as organic extraction and concentration.

The compound of formula (T) in an aprotic solvent, such as methylene chloride, is treated with elemental iodine at ambient temperature under standard conditions. The geometric isomer of formula (U) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques.

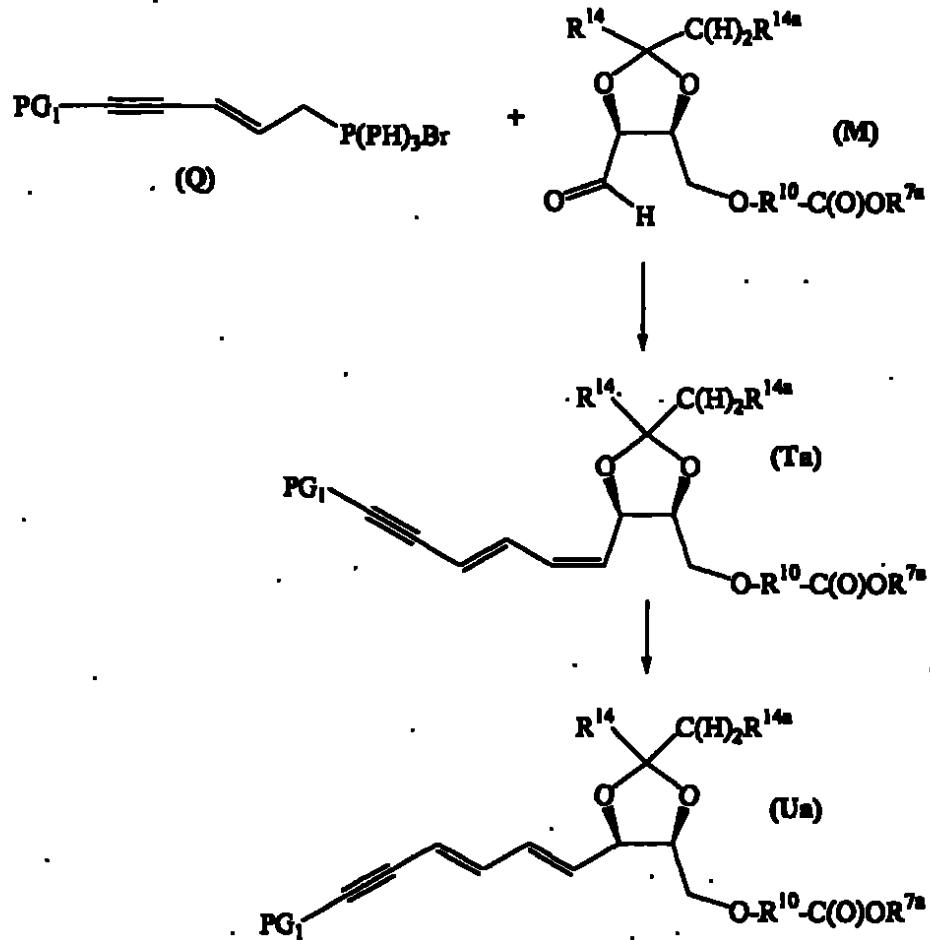
The compound of formula (U) in an aprotic solvent, such as THF, is then deprotected and hydrolyzed to the compound of formula (V) under standard deprotection and hydrolysis conditions. The compound of formula (V) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as extraction and concentration.

The compound of formula (V) in an aprotic solvent is then treated with an esterifying agent, such as trimethylsilyldiazomethane, under standard esterification conditions to form the compound of formula (W), which is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as extraction, concentration and purification by chromatography.

5. Preparation of Compounds of Formula (Ta) and Formula (Ua)

Compounds of formula (Ta) and formula (Ua) are intermediates in the preparation of the compounds of the invention and may be prepared as described below in Reaction Scheme 5 wherein R^{7a} is alkyl, aryl or aralkyl, R¹⁰ is as described above in the Summary of the Invention, R¹⁴ is alkyl and R^{14a} is hydrogen or alkyl:

REACTION SCHEME 5



Compounds of formula (Q) and formula (M) are prepared according to methods disclosed herein.

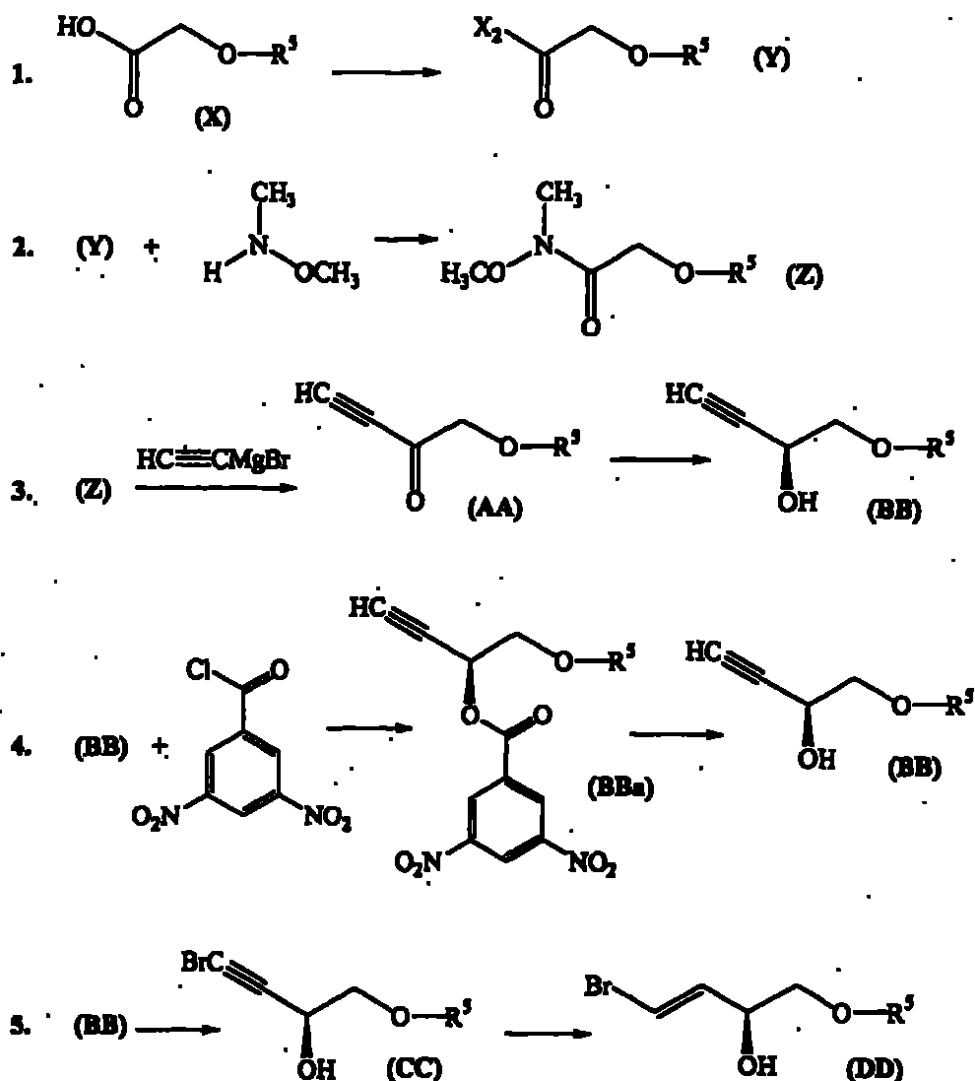
In general, compounds of formula (Ua) are prepared by first treating a compound of formula (M) with a slightly excess molar amount of a compound of formula (Q) under standard Wittig reaction conditions to form a compound of formula (Ta), which is then treated with elemental iodine under similar conditions as described above to form compounds of formula (Ua). The compound of formula (Ua) is then treated in a similar manner as described above for the compounds of formula (U) to form the corresponding compound of formula (W) as described above.

6. Preparation of Compounds of Formula (DD)

Compounds of formula (DD) are intermediates in the preparation of the compounds of the invention. They are prepared as described below in Reaction Scheme 6 wherein R^5 is as described above in the Summary of the Invention, and X_2 is halo:

5

REACTION SCHEME 6



Compounds of formula (X), *N,O*-dimethylhydroxylamine, ethynylmagnesium bromide and 3,5-dinitrobenzoyl chloride are commercially available, or may be prepared according to methods known to those skilled in the art.

45

In general, compounds of formula (DD) are prepared by first treating a compound of formula (X) in an aprotic solvent, preferably methylene chloride, with an excess molar amount of an acyl halide reagent, preferably oxalyl chloride, at ambient temperature. The reaction mixture is allowed to stir for about 6 hours to about 24 hours, preferably for about 12 hours. The compound of formula (Y) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as concentration *in vacuo*.

The compound of formula (Y) is then treated with an hydroxylamine, preferably, *N,O*-dimethylhydroxylamine or a 1,2-oxazolidine, in the presence of an alkaline base, potassium carbonate, under standard amine acylation conditions. The compound of formula (Z) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as organic extraction and concentration.

The compound of formula (Z) in an aprotic solvent, preferably THF, is then treated with the appropriate Grignard reagent, such as $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$ under standard conditions to form a compound of formula (AA), which is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as organic solvent extraction, filtration and concentration. The compound of formula (AA) is then treated with a chiral reducing agent under standard reducing conditions to form a compound of formula (BB), which is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as filtration, concentration and purification by flash chromatography, as a mixture of enantiomers. The enantiomeric excess can be determined by chiral analytical HPLC.

The enantiomeric excess is improved by recrystallization of an aryl ester formed by treating the compound of formula (BB) in an aprotic solvent, preferably methylene chloride, with an excess molar amount of an aroyl halide, preferably 3,5-dinitrobenzoyl chloride, at a temperature of between about -5°C and 0°C , in the presence of a base, preferably triethylamine, and an activating amount of dimethylaminopyridine (DMAP). The reaction mixture is stirred at ambient temperature for about 30 minutes to 1 hour, preferably for 40 minutes. The compound of formula (BBa) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as extraction, filtration and recrystallization and is determined to have greater than 98% enantiomeric excess by analytical HPLC.

The compound of formula (BBa) in a protic solvent, preferably methanol, is treated with an alkaline base, preferably potassium carbonate. The reaction mixture is stirred for about 3 hours to about 5 hours, preferably for about 3.5 hours and the reaction is then quenched by the addition of acid, preferably acetic acid. The compound of formula (BB) having a 98% enantiomeric excess is isolated from the

reaction mixture by standard isolation techniques, such as filtration and concentration of the filtrate.

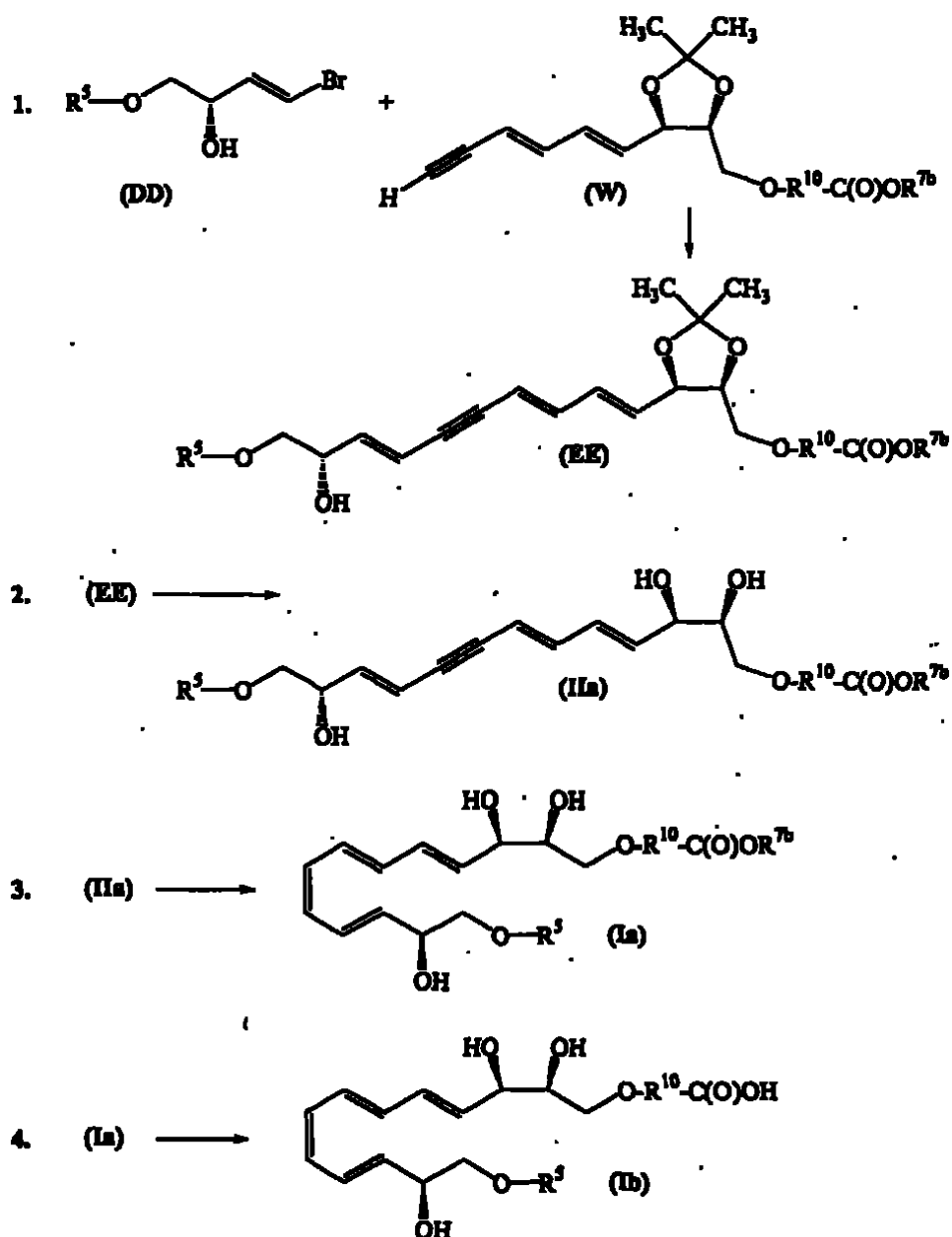
5 The compound of formula (BB) is then treated with a halogenating agent, preferably *N*-bromosuccinimide, in the presence of a catalyst, such as silver nitrate, at ambient temperature. The compound of formula (CC) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as concentration *in vacuo*, filtration and elution with organic solvents.

10 The compound of formula (CC) is then hydrogenated under standard hydrogenation conditions for triple bonds, such as treatment with a reducing agent, preferably a mixture of lithium aluminum hydride and aluminum chloride, to form a compound of formula (DD), which is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques.

7. Preparation of Compounds of Formula (Ia), Formula (Ib) and Formula (IIa)

15 Compounds of formula (Ia), formula (Ib) and formula (IIa) are compounds of the invention. They are prepared as described below in Reaction Scheme 7 wherein R^5 and R^{10} are as described above in the Summary of the Invention and R^{7b} is alkyl, aryl or aralkyl:

REACTION SCHEME 7



5 Compounds of formula (DD) and formula (W) are prepared by methods disclosed herein. Alternatively, compounds corresponding to compounds of formula

(W) which are made from compounds of formula (Ua) may be used in the above reaction scheme to produce corresponding compounds of the invention.

In general, compounds of formula (Ia), formula (Ib) and formula (IIa) are prepared by first treating a compound of formula (DD) in an aprotic solvent, preferably THF, with a compound of formula (W) in an aprotic solvent, preferably THF, under standard Sonogashira coupling conditions, such as in the presence of copper iodide, an amine base and a palladium catalyst. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for about 30 minutes to about 1 hour, preferably for about 45 minutes. The compound of formula (EE) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as filtration, elution with organic solvent and purification by chromatography.

The compound of formula (EE) in a protic solvent, preferably methanol, is then treated with an acid, preferably hydrochloric acid. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for about 12 hours to about 48 hours, preferably for about 48 hours. The compound of formula (IIa) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as adjusting the pH of the reaction mixture to pH 7.0 and purification by reverse phase chromatography.

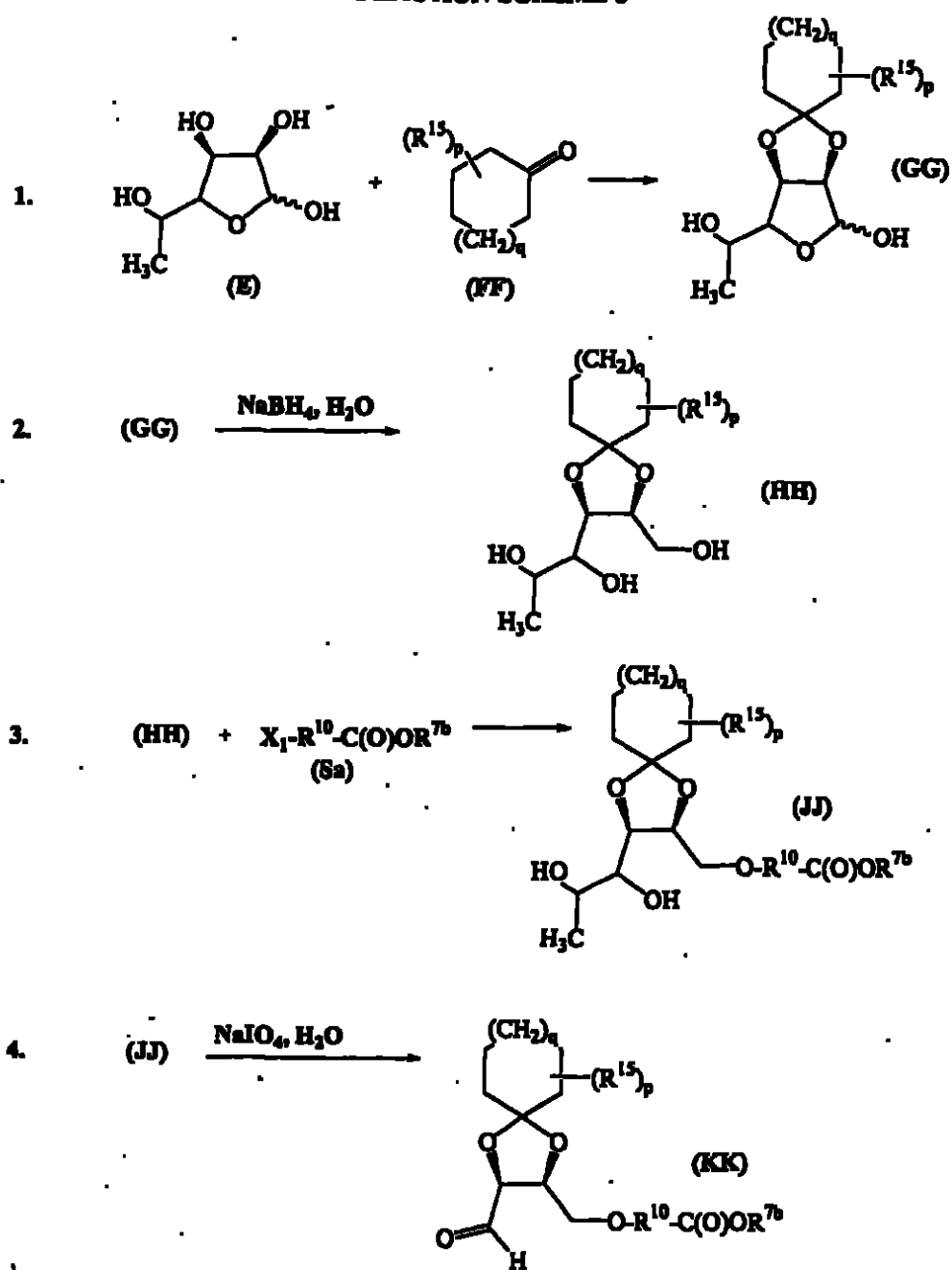
Compounds of formula (IIa) in a protic solvent, preferably methanol, is then reduced to a compound of formula (Ia) by the method described in *Helv. Chim. Acta*, (1987). The compound of formula (Ia) is then hydrolyzed to a compound of formula (Ib) under standard basic hydrolysis conditions.

In addition, compounds of formula (IIa) in a protic solvent, preferably methanol, may then be hydrolyzed under standard basic hydrolysis conditions to form compounds of formula (IIa) herein R^{7b} is hydrogen.

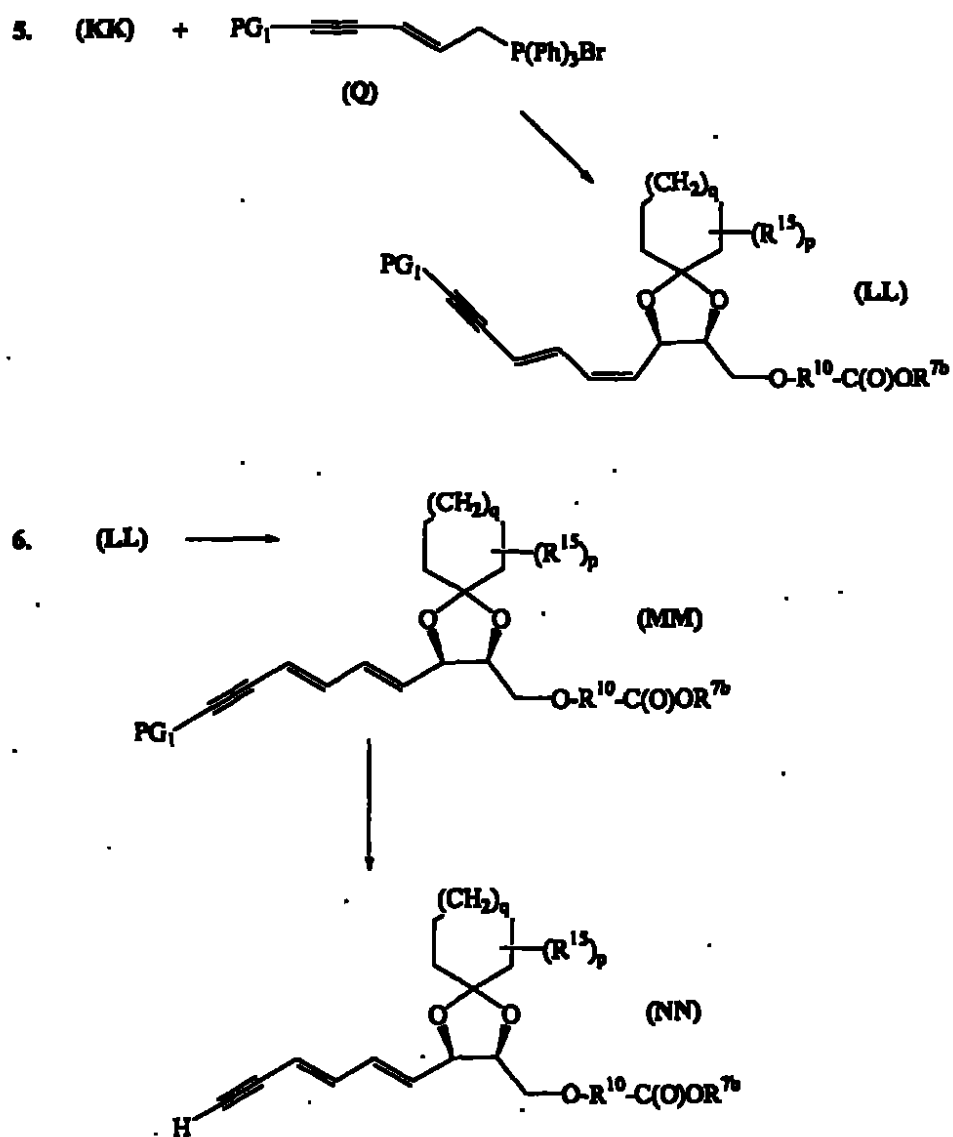
25 8. Preparation of Compounds of Formula (IIb)

Compounds of formula (IIb) are compounds of the invention. They are prepared as described below in Reaction Scheme 8 wherein q, p, R^5 , R^{10} , and R^{13} are as described above in the Summary of the Invention and R^{7b} is alkyl, aryl or aralkyl:

REACTION SCHEME 8



REACTION SCHEME 8 continued



resulting reaction mixture is allowed to stir for between about 4 hours to about 8 hours, preferably for about 4 hours. Upon completion of the desired reaction, an acid, preferably acetic acid, is then added to the reaction mixture to consume the excess reducing agent and to adjust the pH of the reaction mixture to about pH 6. The
5 compound of formula (HH) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as filtration, concentration of the solids, extraction by organic solvent, and precipitation.

A mixture of a compound of formula (HH) and a compound of formula (Sa) in an aprotic solvent, such as toluene is then stirred as a alkaline base, such as
10 sodium hydroxide in water, is added. A phase transfer catalyst, such as tetrabutylammonium sulfate, is added to the reaction mixture and the reaction mixture is stirred for a period of about between 8 hours and 16 hours, preferably for about 12 hours. The compound of formula (JJ) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as extraction by basic organic solvents, concentration, and
15 chromatography.

The compound of formula (JJ) in a polar organic solvent, such as acetone, is then treated with an excess molar amount of periodate in water. The resulting reaction mixture is then stirred vigorously under nitrogen for a period of from about 4 hours to about 8 hours, preferably for about 4 hours. The solvent is removed *in*
20 *vacuo* at ambient temperature. The compound of formula (KK) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as extraction by organic solvent and concentration of organic layers.

A compound of formula (Q) in an aprotic solvent, preferably THF is cooled to about -30°C under anhydrous conditions and then treated gradually with a
25 strong base, preferably *n*-butyllithium. The reaction mixture is allowed to warm to about 0°C and stirred for a period of between about 15 minutes and 1 hour, preferably for about 15 minutes. The reaction mixture is then cooled to about -30°C and then treated with an equimolar amount of a compound of formula (KK) in an aprotic solvent, preferably THF. The resulting reaction mixture is stirred for a period of between about
30 30 minutes to 2 hours, preferably for about 1 hour at a temperature of about -30°C. The reaction was quenched by the addition of an appropriate acid, such as potassium phosphate. The compound of formula (LL) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as salt wash, concentration, and precipitation.

The compound of formula (LL) is treated in a manner similar to the
35 treatment of the compound of formula (T) in Reaction Scheme 4 above to afford a compound of formula (MM), which is then treated in a manner similar to the treatment

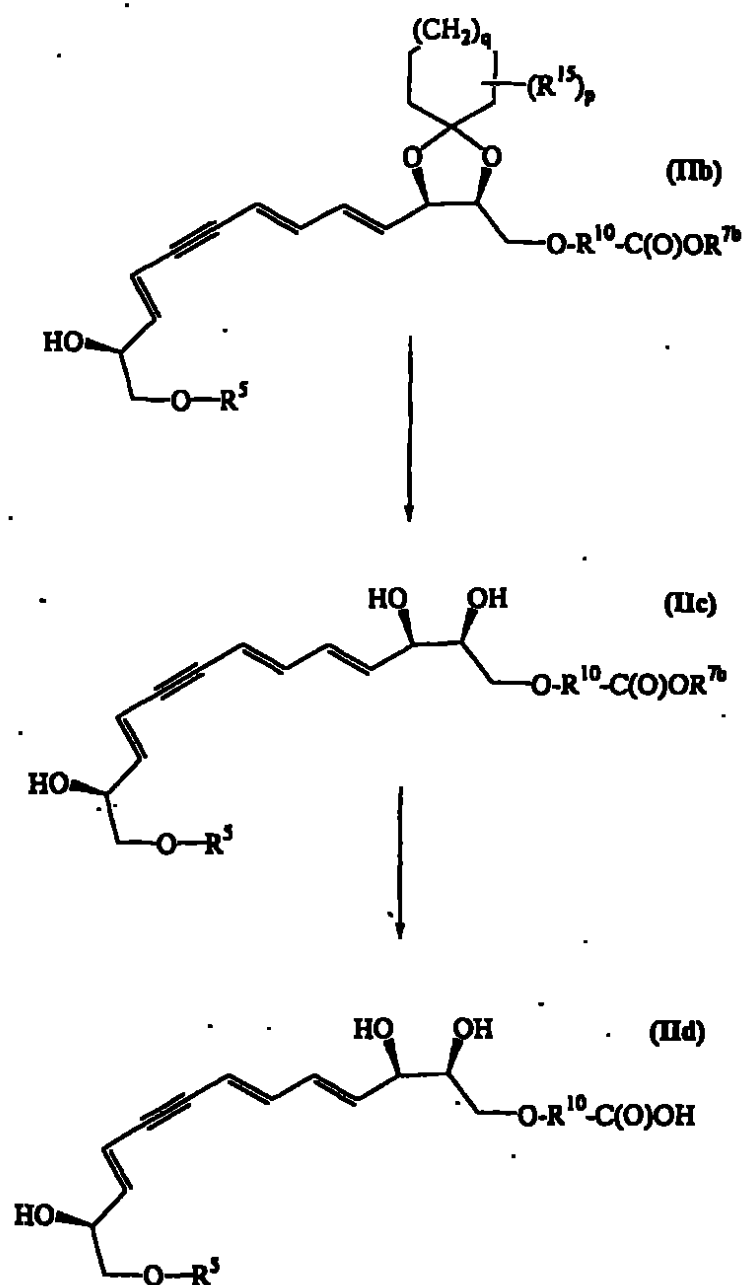
of the compound of formula (U) in Reaction Scheme 4 above to afford a compound of formula (NN).

Compounds of formula (NN) are then treated with a compound of formula (DD) in a manner similar to that described for the treatment of compounds of formula (W) in Reaction Scheme 7 above to afford a compound of formula (IIb).

9. Preparation of Compounds of Formulae (IIc) and (IId)

Compounds of formulae (IIc) and (IId) are the same as compounds of formula (IIa) described above, except that the starting material from which they are prepared, i.e., compound of formula (IIb), is prepared by a different synthesis than the starting material for compounds of formula (IIa). Accordingly, the compounds of formulae (IIc) and (IId) are prepared as described below in Reaction Scheme 9 wherein q, p, R⁵, R¹⁰, and R¹⁵ are as described above in the Summary of the Invention and R^{7b} is alkyl, aryl or aralkyl:

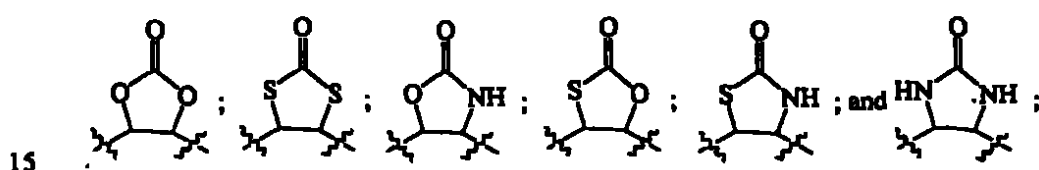
REACTION SCHEME 9



5 Compounds of formula (IIb) are prepared as described above in Reaction Scheme 8.

Compounds of the invention where R^4 is $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ may be prepared by treating a compound of formula (F) as described above with an appropriately substituted amine under standard reductive amination conditions and then treating the resulting compound in the manner described above to form the
 5 corresponding compound of the invention. Compounds of the invention where R^4 is $-R^9-S(O)_x-R^{10}-R^{11}$ may be prepared by derivatizing the primary hydroxy of the compound of formula (G) as described above to form a suitable leaving group, and then reacting the resulting compound with the appropriate thiol alkoxide to form the desired product, which can be further oxidized under standard oxidation conditions to form the
 10 desired sulfinyl and sulfonyl compound.

Compounds of the invention wherein R^1 and R^2 together with the carbons to which they are attached form a monocyclic heterocyclic structure selected from the following:



may be prepared by treating a compound of formula (Ia) or (IIa) as described above wherein R^1 and R^2 are independently selected from hydroxy, thiol or amine with an appropriate acylating agent, such as phosgene, under acid conditions.

Compounds of the invention wherein R^4 is $-R^9-R^{13}-R^{11}$ may be prepared
 20 according to the methods similar to those disclosed in Rodriguez, A.R., *et al.*, *Tetrahedron Letters* (2001), Vol. 42, pp. 6057-6060.

Compounds of the invention wherein R^4 is $-R^9-R^{12}$ may be prepared by derivatizing a compound of formula (G) as described above to form a suitable leaving group on the primary hydroxy, and then treating the resulting compound with an
 25 appropriate hydroxy protecting agent in order to protect the remaining hydroxys. The leaving group can then be displaced with the appropriate aryl cuprate or Grignard reagent.

Compounds of the invention wherein R^4 is $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ may be prepared according to methods described herein using the appropriately substituted
 30 haloalkanoic acid salt, haloalkenoic acid salt, haloalkynoic acid salt or halocycloalkanoic acid salt. Alternatively, compound wherein R^{10} is cycloalkylene may be prepared by alkylating the corresponding alkenylene-containing compound with the appropriate alkyl dihalide.

In general, compounds of formula (IIc) and (IId) are prepared by first treating a compound of formula (IIb) with an acid, such as acetic acid, preferably acetic acid, preferably diluted with an organic solvent, such as ethyl acetate, at temperatures of between about 50°C and about 60°C, preferably at about 50°C, for a period of between about 10 hours and about 20 hours, preferably for a period of 20 hours. The organic reagents and solvents are removed by distillation *in vacuo*. The compound of formula (IIc) is isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as extraction by organic solvents and concentration. The compound of formula (IIc) is then treated to hydrolysis conditions and the compound of formula (IId) is then isolated from the reaction mixture by standard isolation techniques, such as chromatography.

In addition to the above described Reaction Schemes and the following Preparations and Examples, other compounds of the invention may be prepared according to method known to those of ordinary skill in the art.

For example, compounds of the invention wherein R^1 is $-SR^6$, $-S(O)R^7$, or $-N(R^7)R^8$ (where R^6 , R^7 and R^8 are hydrogen) may be prepared by treating the compound of formula (EE) or a compound of formula (U) (as described above) with a suitable hydroxy-protecting agent to protect the free hydroxy group, and then treating the protected compound of formula (EE) or compound of formula (U) with a suitable acid in order to cleave the ketal. The resulting di-hydroxy compound may then be treated under standard acid hydrolysis conditions to form the corresponding lactone. The free hydroxy may then be derivatized to form a suitable leaving group, and subsequent substitution with the appropriately substituted thiol or amine, followed by acid hydrolysis will form compound of the invention wherein R^1 is $-SR^6$, $-S(O)R^7$, or $-N(R^7)R^8$.

Compounds of the invention wherein R^3 is $-SR^6$, $-S(O)R^7$, or $-N(R^7)R^8$ may be prepared by derivatizing the free hydroxy of a compound of formula (EE) to form a suitable leaving group, and then reacting the derivatized compound with the appropriately substituted nucleophile.

Compounds of the invention where R^2 is $-SR^6$, $-S(O)R^7$, or $-N(R^7)R^8$ may be prepared by preparing the lactone as described above, and then protecting the free hydroxy as described above. The resulting compound may then be treated to standard acid hydrolysis conditions to form the corresponding acid. The free hydroxy group may then be derivatized to form a suitable leaving group, and subsequent substitution with the appropriately substituted nucleophile, followed by de-protection will form compounds of the invention wherein R^2 is $-SR^6$, $-S(O)R^7$, or $-N(R^7)R^8$.

Compounds of the invention wherein R^4 is $-R^9-O-R^{12}$ may be prepared by treating the compound of formula (G) with the appropriate haloalkyl (where the halo is on the alkyl chain) under substitution conditions.

- 5 Compounds of the invention wherein R^4 is $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$ may be prepared by hydrating the corresponding compound of the invention wherein R^4 is $-R^9-R^{13}-R^{11}$ wherein R^{13} is an alkenylene chain under standard hydration conditions to form the corresponding alcohol, and then oxidizing the alcohol to the corresponding ketone.

- Compounds of the invention wherein R^4 is $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ or $-R^9-S(O)_2-R^{10}-R^{11}$ may be prepared in a similar manner as described above for
10 compounds of the invention wherein R^1 and R^2 are $-SR^6$, $-S(O)_2-R^7$ and $-N(R^7)R^8$.

Compounds of the invention wherein R^4 is $-R^9-C(F)_2-R^{10}-R^{11}$ may be prepared from the corresponding ketone using the appropriate fluorinating agent, such as (diethylamino)sulfur trifluoride (DAST).

- Compounds of the invention wherein R^6 is alkyl, aryl, analkyl, $-C(O)R^7$,
15 $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, or $-C(S)OR^{14}$ may be prepared by reacting a compound of formula (Ia) or (IIa) with the appropriate halide under standard substitution conditions. Compounds of the invention wherein R^6 is $-C(O)N(R^7)R^8$ or $-C(S)N(R^7)R^8$ may be prepared by reacting a compound of formula (Ia) or (IIa) with the appropriately substituted isocyanate or isothiocyanate.

- 20 All compounds of the invention as prepared above which exist in free base or acid form may be converted to their pharmaceutically acceptable salts by treatment with the appropriate inorganic or organic base or acid. Salts of the compounds prepared above may be converted to their free base or acid form by standard techniques. It is understood that all polymorphs, amorphous forms,
25 anhydrides, hydrates, solvates and salts of the compounds of the invention are intended to be within the scope of the invention.

- To prepare the cyclodextrin clathrates of this invention, the lipoxin A_4 analogs of formula (I) and formula (II), or the lipoxin A_4 analogs described and claimed in U.S. Patent No. 5,441,951; U.S. Patent No. 5,079,261; U.S. Patent No. 5,648,512;
30 and U.S. Patent No. 6,048,897, as defined above in the Summary of the Invention, can be dissolved in a pharmacologically acceptable solvent, e.g., in an alcohol, preferably ethanol, in a ketone, e.g., acetone or in an ether, e.g., diethyl ether, and mixed with aqueous solutions of α -cyclodextrin, β -cyclodextrin or γ -cyclodextrin, preferably β -cyclodextrin, at 20°C to 80°C; or the acids of the lipoxin A_4 analogs as defined above in
35 the Summary of the Invention in the form of the aqueous solutions of their salts (e.g., Na^+ or K^+ salts) can be admixed with a cyclodextrin and after solution with the

equivalent amount of an acid (e.g., HCl or H₂SO₄) to afford the corresponding cyclodextrin clathrate.

At this point or after cooling, the corresponding cyclodextrin clathrates separate in the form of crystals. However, it is also possible to convert oily and also crystalline compounds of formula (I) and/or formula (II), as defined above in the Summary of the Invention, by rather long stirring (e.g., for 1 hour to 14 days) at ambient temperature, by treatment with an aqueous solution of cyclodextrins, into the corresponding cyclodextrin clathrate form. The clathrates can then be isolated as solid, free-flowing crystals by suctioning off the solvents and drying.

Cyclodextrins used in this invention are commercially available, for example, from Aldrich Chemical Co., or can be prepared by methods known to those skilled in the art. See, for example, Croft, A.P. *et al.*, "Synthesis of Chemically Modified Cyclodextrins", *Tetrahedron* (1983), Vol. 39, No. 9, pp. 1417-1474. Suitable cyclodextrins will include a wide variety of those which produce clathrates of the compounds of formula (I) and formula (II) as set forth above. See, for example, J. E. F. Reynolds (ed.) *Martindale, The Extra Pharmacopoeia* 28th ed. The Pharmaceutical Press, London 1982, p. 333 and 389-390 and O.-A. Neumueller (ed.), *Roempps Chemie-Lexikon*, 8. Aufl. Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart 1981, p. 763-764, 841, 1053-1054.

By selection of the suitable amounts of cyclodextrins and water it is possible to obtain the new clathrates in a stoichiometric composition with a reproducible content of effective substance. The clathrates can be used in a dry hygroscopic form or in a water-containing, but less hygroscopic form. Typical molar ratios of cyclodextrin to a compound of formula (I) or a compound of formula (II) is 2:1 (cyclodextrin:compound).

The following specific preparations and examples are provided as a guide to assist in the practice of the invention, and are not intended as a limitation on the scope of the invention.

30

PREPARATION I

COMPOUNDS OF FORMULA (B) AND (D)

A. A slurry of D-ribose (50 g, 0.33 mol) in acetone (500 mL) was stirred at ambient temperature as concentrated sulfuric acid (1.25 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 30 minutes to give a clear solution and then stirred for an additional hour. The pH of the reaction mixture was adjusted to about pH 7 with

calcium hydroxide (~ 7.0 g). The resulting slurry was filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated to give 64.8 g of D-ribofuranose-3,4-acetonide, the compound of formula (B) as a slightly colored oil, NMR: (CDCl₃) δ 1.30 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.05 (s, 1), 3.7 (m, 3H), 4.38 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 5.38 (d, 1H) ppm.

B. In a similar manner, compounds corresponding to the compound of formula (B) may be prepared.

C. A slurry of sodium borohydride (10.7 g, 0.34 mol) in water (0.75 L) was cooled in an ice bath and treated with the D-ribofuranose-3,4-acetonide (64.6 g, 0.34 mol) in water (1.25 L). The reaction mixture was stirred for about 2 hours before the addition of acetic acid (~ 23 mL) to consume excess borohydride and to adjust the pH to about pH 6. The reaction mixture was cooled in an ice bath before the addition of sodium periodate (72.7 g, 0.34 mol) in portions. The reaction mixture was stirred for about 2 hours at ambient temperature, concentrated under reduced pressure and extracted with ethyl acetate (3x). The combined ethyl acetate solutions were washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated to give 47.4 g of (3,4-isopropylidene)erythrose, a compound of formula (D), as a colorless viscous oil: NMR (DMSO) δ 1.22 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 3.28 (d, 1H), 3.78 (m, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.76 (m, 1H), 5.12 (m, 1H) ppm.

D. In a similar manner, other compounds of formula (D) may be prepared.

PREPARATION 2

COMPOUNDS OF FORMULA (F), FORMULA (G), FORMULA (L) AND FORMULA (M)

25

A. Solid L-rhamnose hydrate (100 g, 0.55 mol) was suspended in a 1:1 mixture of acetone and toluene (1 L) and concentrated. The process was repeated three times using increasing higher concentration of toluene. The flask was placed under high vacuum to remove traces of toluene. The anhydrous residue was dissolved in acetone (600 mL) and treated with methoxypropene (68 mL, 0.71 mol), pyridinium tosylate (3 g) and dl-10-camphorsulfonic acid (3 g). The reaction was stirred at ambient temperature for about 3 hours. The reaction mixture was basified by bubbling in ammonia gas and resulting solids were removed by filtration. The filtrate was concentrated and the syrupy liquid was dissolved in water and extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with water (2x) and brine, dried, and concentrated to give 102 g of (3,4-isopropylidene)rhamnose, a compound of

formula (F), as a viscous oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32 (m, 6H), 1.45 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.2 (s, 1H) ppm.

B. A slurry of sodium borohydride (52 g, 1.4 mmol) in water (600 mL) was cooled in an ice bath and treated with the (3,4-isopropylidene)rhannose (78 g, 0.38 mmol) in water (900 mL). The reaction mixture was stirred for about 5 hours before the addition of acetic acid to consume excess borohydride and to adjust the pH to about pH 6 (about 130 mL). The aqueous layer was concentrated under reduced pressure. The residue (in a minimum amount of water) was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were dried, and concentrated to give 70 g of 5- (hydroxymethyl)-4-(1,2-dihydroxypropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane, a compound of formula (G), as a colorless viscous oil; ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.23 (d, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.7 (m, 3H), 4.21 (m, 1H), 4.42 (m, 1H) ppm.

C. A solution of 4-(hydroxymethyl)-5-(1,2-dihydroxypropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (63 g, 0.33 mol) and sodium iodoacetate (75 g, 0.36 mol) in water was treated with solid sodium hydroxide (16 g, 0.35 mol). The reaction mixture was stirred overnight and then washed with ethyl acetate and ether. The aqueous layer was concentrated. The resulting residue was dissolved in DMF (20 mL) and treated with iodomethane (37 mL, 0.6 mol). The resulting reaction mixture was stirred overnight. The reaction mixture was diluted with two volumes of salt water and extracted with ethyl acetate (6x). The combined organic layers were dried, and concentrated to give 20 g of 2-[[[(4S,5R)-5-(1,2-dihydroxypropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, methyl ester, a compound of formula (L), as a colorless viscous oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (d, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.4 (m, 2H) ppm.

D. A solution of 2-[[[(4S,5R)-5-(1,2-dihydroxypropyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, methyl ester (20 g, 72 mmol) in acetone (20 mL) was diluted with water (400 mL) and treated with solid sodium periodate (26.13 g, 122 mmol). The reaction was analyzed by TLC and was complete after stirring for 1 hour. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with brine, dried, and concentrated to give 12.6 g of 2-[[[(4S,5S)-5-formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, methyl ester, a compound of formula (M), as a slightly yellow viscous oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 9.64 (d, 1H) ppm.

E. In a similar manner, the following compounds of formula (M) are prepared:

- 2-[[*(4S,5S)*-5-formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, ethyl ester;
 2-[2-[[*(4S,5S)*-5-formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethoxy]ethanoic acid, ethyl ester;
 5 2-[2-[[*(4S,5S)*-5-formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethoxy]ethanoic acid, methyl ester;
 2-[[*(4S,5S)*-5-formyl-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, ethyl ester;
 2-[2-[[*(4S,5S)*-5-formyl-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethoxy]ethanoic acid, ethyl ester;
 10 2-[2-[[*(4S,5S)*-5-formyl-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethoxy]ethanoic acid, methyl ester;
 2-[[*(4S,5S)*-5-formyl-2-methyl-2-ethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, ethyl ester;
 15 2-[2-[[*(4S,5S)*-5-formyl-2-methyl-2-ethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethoxy]ethanoic acid, ethyl ester;
 2-[2-[[*(4S,5S)*-5-formyl-2-methyl-2-ethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethoxy]ethanoic acid, methyl ester;
 2-[[*(4S,5S)*-5-formyl-2-methyl-2-ethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, *t*-butyl ester; and
 20 2-[2-[[*(4S,5S)*-5-formyl-2-methyl-2-ethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethoxy]ethanoic acid, *t*-butyl ester.

PREPARATION 3

25 COMPOUNDS OF FORMULA (O), FORMULA (P) AND FORMULA (Q)

- A. A solution of pent-2-en-4-yn-1-ol (58 g, 0.7 mol) in anhydrous tetrahydrofuran (THF) (1.0 L) under a nitrogen atmosphere in a 3.0 L 4-neck round-bottom flask was mechanically stirred and cooled in a dry ice/2-propanol bath as
 30 a solution of *n*-butyllithium in hexane (0.35 L, 2M, 0.77 mol) was added at a rate to maintain a temperature below -20°C. After 20 minutes, neat chlorotrimethylsilane (93 g, 0.77 mol) was added. After 20 minutes, a solution of *n*-butyllithium in hexane (0.35 L, 2M, 0.77 mol) was added at a rate to maintain a temperature below -20°C. After 10 minutes, neat chlorotrimethylsilane (93 g, 0.77 mol) was added. The reaction was
 35 allowed to warm to ambient temperature over about 1 hour. The reaction was treated with saturated ammonium chloride and diluted with hexane. The aqueous layer was

washed with hexane. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried and concentrated. The residue was dissolved in THF (~690 mL), treated with 1N hydrochloric acid (75 mL), and stirred overnight. The aqueous layer was separated and washed with ether. Combined organic layers were washed with water

5 (3x) and brine, dried and concentrated to give 106 g of an oil. The residue was distilled under vacuum through a 15 cm jacketed column to obtain 72.6 g of 5-trimethylsilylpent-2-en-4-yn-1-ol, a compound of formula (O), as a nearly colorless oil: b.p. 71-77°C / 0.4 mm Hg; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.18 (s, 9H), 1.7 (bs, 1H), 4.18 (d, 2H), 5.75 (d, 1H), 6.29 (dm, 1H) ppm.

10 B. *N*-Bromosuccinimide (85.3 g, 0.48 mol) was added in portions to a nearly homogeneous solution of triphenylphosphine (128.2 g, 0.49 mol) and 5-trimethylsilylpent-2-en-4-yn-1-ol (72.5 g, 0.47 mol) in dichloromethane (600 mL) under nitrogen and cooled in a dry ice/2-propanol bath to an initial temperature of below -20°C. The internal temperature of the reaction mixture was maintained at -10°C
15 to 0°C throughout the addition by adjusting the rate of addition. The bath was allowed to warm to ambient temperature. After 2 hours, the reaction was complete. The reaction mixture was concentrated under vacuum to a thick paste and the residue was triturated with hexane (250 mL). The suspension was filtered and the solids and silica gel were rinsed with hexane (10 x 150 mL). The filtrate was concentrated under
20 vacuum (30°C/60 mtorr) to obtain 44 g (89% yield) of 1-bromo-5-trimethylsilylpent-2-en-4-yne, a compound of formula (P), as a pale yellow oil: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.19 (s, 9H), 3.95 (d, 2H), 5.75 (d, 1H), 6.31 (dt, 1H) ppm.

C. Triphenylphosphine (64.1 g, 0.244 mol) was added to a solution
25 of 1-bromo-5-trimethylsilylpent-2-en-4-yne (44.26 g, 0.204 mol) in toluene (204 mL). The mixture was stirred at ambient temperature under a nitrogen atmosphere. After 3 days the suspension was diluted with methyl tert-butyl ether (408 mL), stirred for 1 hour at ambient temperature, and the precipitate was collected by filtration. The filter cake was washed with methyl tert-butyl ether and dried under vacuum at 30°C to get 79
30 g of 5-trimethylsilylpent-2-en-4-ynyltriphenyl-phosphonium bromide, a compound of formula (Q), as an off-white powder: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.14 (s, 9H), 5.08 (dd, 2H), 5.91 (dt, 1H), 6.22 (dd, 1H), 7.6-8.0 (m, 15 H); Anal. Calculated for C₂₆H₂₈BrPSi requires C 65.13, H 5.89, Br 16.66, P 6.46; found C 64.95, H 5.78, Br 16.96, P 6.31.

35 D. In a similar manner, other compounds of formula (Q) may be prepared.

PREPARATION 4

COMPOUNDS OF FORMULA (R), FORMULA (T), FORMULA (U), FORMULA (V), FORMULA (L),
FORMULA (MM), AND FORMULA (NN)

5

A. A slurry of 5-trimethylsilylpent-2-en-4-ynyltriphenylphosphonium bromide (115 g, 0.24 mol) in THF (1 L) was stirred under nitrogen, cooled in a dry ice/2-propanol bath, and treated with a solution of *n*-butyllithium in hexane (2M, 120 mL, 0.24 mol) via dropwise addition. After about 5 minutes, the
10 cooling bath was removed and the temperature of the reaction mixture was allowed to rise to <0°C (internal). The reaction mixture was placed again in a dry ice/2-propanol bath. The reaction mixture was stirred as a solution of (2,3-isopropylidene)erythrose (36.6 g, 0.23 mol) in 200 mL of THF was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature overnight. The reaction mixture was then
15 cooled with dry ice/2-propanol and treated with saturated NH₄Cl. The resulting aqueous layer was washed with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed with water and brine solution, dried, treated with silica gel and concentrated. Hexane/ethyl acetate (3:1) was added to the mixture to precipitate impurities, and the solution was filtered and concentrated. The resulting residue was treated with ether and
20 hexane (1:1), silica gel, filtered and concentrated to give 50 g of product. Purification by chromatography on silica gel using a gradient of ether in hexane gave 13.9 g of a mixture of (4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-6-(trimethylsilyl)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-4-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolane and (4*S*,5*R*)-5-[(1*Z*,3*E*)-6-(trimethylsilyl)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-4-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolane, a compound of formula (R);
25 NMR for (1*Z*,3*E*) isomer only: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.1 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.6 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 5.4 (t, 1H), 5.51 (d, 1H), 6.03 (t, 1H), 6.67 (dd, 1H) ppm.

B. A solution of a mixture of (4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-6-(trimethylsilyl)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-4-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolane and (4*S*,5*R*)-5-
30 [(1*Z*,3*E*)-6-(trimethylsilyl)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-4-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolane (14 g, 50 mmol) and *t*-butyl bromoacetate (9.6 mL, 65 mmol) in 150 mL of THF was cooled in an ice bath and treated with solid sodium hydride (60%, 2.5 g, 65 mmol). The slurry was allowed to warm to ambient temperature overnight. The reaction was analyzed by TLC and was about 40% complete. The reaction was then
35 heated in a 63°C oil bath for about 7 hours. The reaction mixture was allowed to cool

and was poured into a mixture of ice, ethyl acetate, and saturated ammonium chloride. The aqueous layer was washed with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were washed with water and brine solution, dried, treated with silica gel and concentrated. Purification by chromatography on silica gel using a gradient of ether in
 5 hexane gave 5.2 g of a mixture of 2-[[[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-6-(trimethylsilyl)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, 1,1-dimethylethyl ester and 2-[[[(4*S*,5*R*)-5-[(1*Z*,3*E*)-6-(trimethylsilyl)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, 1,1-dimethylethyl ester, a compound of formula (T); NMR for (1*Z*, 3*E*) isomer only: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.01 (s,
 10 9H), 1.22 (s, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.48 (dd, 1H), 6.0 (t, 1H), 6.72 (dd, 1H) ppm.

C. A solution of a mixture of 2-[[[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-6-(trimethylsilyl)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, 1,1-dimethylethyl ester and 2-[[[(4*S*,5*R*)-5-[(1*Z*,3*E*)-6-(trimethylsilyl)-1,3-
 15 hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, 1,1-dimethylethyl ester in methylene chloride was treated with iodine until a red color persisted. The mixture was allowed to stand overnight. NMR analysis showed complete conversion. Reaction was treated with an aqueous solution of Na₂S₂O₄ and washed with water and brine, dried, treated with silica gel and concentrated to give 4.3
 20 g of 2-[[[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-6-(trimethylsilyl)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, 1,1-dimethylethyl ester, a compound of formula (U), as a viscous oil; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.01 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.58 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 6.44 (dd, 1H) ppm.

25 D. In a similar manner and using the compound of formula (LL), the following compound of formula (MM) was made:

1,1,-dimethylethyl {(2*S*,3*R*)-3-[(1*E*,3*E*)-6-(trimethylsilyl)-1,3-hexadien-5-ynyl]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-yl]methoxy]ethanoate, [α]_D²⁰ = -14.351 (10.566 mg/cc in MeOH); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.15 (s, 9H), 1.3 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.6 (m, 8H), 3.45
 30 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.72 (dd, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H) ppm.

E. A solution of 2-[[[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-6-(trimethylsilyl)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, 1,1-dimethylethyl ester in THF was treated with a solution of tetrabutylammonium fluoride
 35 in THF in portions. The reaction mixture was then stirred overnight. The reaction mixture was diluted with water and 1 N NaOH solution (1:1) and stirred overnight. The

reaction mixture was poured into a mixture of ethyl acetate and saturated ammonium chloride. The aqueous layer was washed with ethyl acetate (2x). The combined organic layers were washed with water and brine solution, dried, treated with silica gel and concentrated to give 2.8 g of 2-[[[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, a compound of formula (V), as an oil: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.06 (s, 1H), 3.49 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.65 (t, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.66 (dd, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H) ppm.

F. In a similar manner and using a compound of formula (MM), the following compound of formula (NN) was prepared:

1,1,-dimethylethyl {[(2*S*,3*R*)-3-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-yl]methoxy]ethanoate, ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.3 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.6 (m, 8H), 3.02 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.38 (q, 1H), 4.66 (t, 1H), 5.54 (dd, 1H), 5.78 (dd, 1H), 6.33 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H) ppm.

G. A solution of 2-[[[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid in THF was cooled in an ice bath and treated with a solution of trimethylsilyldiazomethane in THF in portions. Excess diazomethane was decomposed with acetic acid and the mixture was diluted with ether and washed with water, saturated sodium bicarbonate, water (2x), and brine, dried, treated with silica gel and concentrated. Purification by chromatography on silica gel using a gradient of ether in hexane gave 0.9 g of 2-[[[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, methyl ester, a compound of formula (W), as an oil: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 3.06 (s, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.16 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.65 (t, 1H), 5.60 (dd, 1H), 5.79 (dd, 1H), 6.33 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H) ppm.

H. In a similar manner as described above, the following compounds corresponding to the compounds of formula (W) are prepared.

2-[[[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, ethyl ester;

2-[[[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, *t*-butyl ester;

2-[2-[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethoxy]ethanoic acid, ethyl ester;

2-[2-[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethoxy]ethanoic acid, *t*-butyl ester;

- 2-[2-[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethoxy]ethanoic acid, methyl ester;
- 2-[3-[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propoxy]ethanoic acid, ethyl ester;
- 5 2-[3-[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propoxy]ethanoic acid, *t*-butyl ester;
- 2-[3-[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]propoxy]ethanoic acid, methyl ester;
- 4-[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]butanoic acid, ethyl ester;
- 10 4-[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]butanoic acid, *t*-butyl ester;
- 4-[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]butanoic acid, ethyl ester; and
- 15 4-[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]butanoic acid, *t*-butyl ester.

PREPARATION 5

COMPOUNDS OF FORMULA (TA) AND FORMULA (UA)

20

- A. A slurry of 5-trimethylsilylpent-2-en-4-ynyltriphenylphosphonium bromide, a compound of formula (Q), (8.5 g, 17.7 mmol) in THF (120 mL) was stirred under nitrogen, cooled in a dry ice/acetonitrile bath, and treated with a solution of *n*-butyllithium in hexane (2M, 8 mL, 16 mmol) via dropwise addition. The
- 25 dry ice bath was replaced with an ice bath and the reaction mixture was stirred for about 15 minutes until a homogeneous mixture was obtained. The dry ice bath was replaced and the reaction mixture was treated with a solution of 2-[(4*S*,5*S*)-5-formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, methyl ester, a compound of formula (M), (3.7 g, 16 mmol) in 60 mL of THF. The reaction mixture was stirred in a
- 30 dry ice bath for 1 hour, which was then replaced with the ice bath. After 1 hour, the reaction mixture was diluted with ether and monobasic potassium phosphate. The aqueous layer was washed with ether. The combined organic layers were washed with water and brine, dried, filtered through a pad of silica gel, and concentrated. A hexane/ethyl acetate (~3:1 mixture) was added to the residue to precipitate impurities.
- 35 The residue was filtered and concentrated. The resulting residue was treated with ether and hexane (1:1), followed by silica gel, filtration and concentration to give 9.2 g of a

1:3 mixture of triphenylphosphine oxide and 2-[[[(4*S*,5*R*)-5-[(1*Z*,3*E*)-6-(trimethylsilyl)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, methyl ester, a compound of formula (Ta); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.01 (s, 9H), 1.2 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 5.32 (t, 1H), 5.48 (d, 1H), 5.98 (t, 1H), 6.68 (dd, 1H) ppm (NMR for ester only).

B. A solution of the above residue in methylene chloride was treated with sufficient quantity of iodine to maintain a red color and allowed to stand for 3 hours in the light. The reaction mixture was then treated with saturated aqueous sodium hyposulfite, dried with sodium sulfate, filtered through a pad of silica gel, and concentrated to give 4.53 g of product. Chromatography on silica gel using a gradient of 5 to 100% ether in hexane gave 2.74 g of 2-[[[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*)-6-(trimethylsilyl)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, methyl ester, a compound of formula (Ua); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.01 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.58 (dd, 1H), 6.14 (t, 1H), 6.44 (dd, 1H) ppm.

C. In a similar manner, other compounds of formula (Ua) may be prepared.

PREPARATION 6

COMPOUNDS OF FORMULA (Y), FORMULA (Z), FORMULA (AA), FORMULA (BB), FORMULA (CC) AND FORMULA (DD)

A. Oxalyl chloride (60 mL, 686 mmol) and dimethylformamide (DMF) (8 drops, cat.) were added to a stirred suspension of 2-(4-fluorophenoxy)ethanoic acid (97.3 g, 572 mmol) in dichloromethane (500 mL). After 22 hours, the mixture was concentrated under vacuum to obtain 108 g of 2-(4-fluorophenoxy)ethanoic acid chloride, a compound of formula (Y), as a yellow oil in quantitative yield; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.90 (s, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.99 (m, 2H) ppm.

B. 2-(4-Fluorophenoxy)ethanoic acid chloride was added slowly to a stirred suspension of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (55.80 g, 572 mmol) in saturated K₂CO₃ and ethyl acetate (375 mL). A moderately exothermic reaction occurred (larger scale reactions are cooled with an ice bath), and after 20 minutes, the reaction mixture was partitioned between water and ether. The ether layer was washed with 1 M HCl and saturated NaCl, and dried over MgSO₄. The dried solution was filtered and concentrated under vacuum to give *N*-methoxy-*N*-methyl-2-

(4-fluorophenoxy)ethanamide, a compound of formula (Z), as a yellow oil which solidified to an off-white crystalline solid, 113.05 g (73 % yield from starting acid); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.21 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.95 (m, 2H) ppm.

5 C. A solution of ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 508 mL, 254 mmol), was added slowly, as a stream down the side of the flask, to an ice water cooled solution of *N*-methoxy-*N*-methyl-2-(4-fluorophenoxy)ethanamide (20.00 g, 74 mmol) in THF (100 mL). After an additional 30 minutes at 0°C, the reaction mixture was poured into a vigorously stirred mixture of 1M NaH₂SO₄ (1700 mL) and
10 ether (1 L). The layers were separated and the aqueous layer then extracted with ether (700 mL). The combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by eluting through a plug of silica gel (10 cm x 3 cm) with 1:4 ether:pet. ether to afford 27.65 g (91 % yield) of 4-(4-fluorophenoxy)-1-butyne-3-one, a compound of formula (AA), as a
15 low melting solid; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.40 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.0 (t, 2H) ppm.

D. A solution of R-Alpine-Borane® (0.5 M in THF, 930 mL, 465 mmol) was evaporated to dryness under vacuum to get about 150 g of a thick syrup. 4-(4-Fluorophenoxy)-1-butyne-3-one (27.6 g, 155 mmol) was added and when an
20 exothermic reaction was observed, the reaction mixture was cooled with an ice/water bath, then allowed to warm to ambient temperature. After two days, the reaction mixture was cooled to 0°C and acetaldehyde (26 mL, 465 mmol) was added to quench the excess reagent. After stirring at ambient temperature for 2 hours the reaction mixture was placed under vacuum and stirred first at 0°C for one hours, then at 65°C for
25 2 hours. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and ether (300 mL) was added under nitrogen. Ethanolamine (30 mL, 465 mmol) was added drop-wise at 0°C and the resulting reaction mixture was stored in the freezer overnight. The resulting precipitate was removed by filtration and washed with cold ether. The combined filtrates were concentrated under vacuum. The crude product was purified by
30 flash chromatography on a 2.5 L column of silica gel with 10-25 % ethyl acetate in hexane as eluant to obtain 27 g of (3S)-4-(4-fluorophenoxy)-3-hydroxy-1-butyne, a compound of formula (BB), in quantitative yield; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.56 (s, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.0 (m, 2H). This material was determined to be about 64% ee based on chiral HPLC of its 3,5-dinitrobenzoyl ester (see below).

35 E. To a solution of (3S)-4-(4-fluorophenoxy)-3-hydroxy-1-butyne (est. 490 mmol) in methylene chloride (1 L) was added 3,5-dinitrobenzoyl chloride (125

- g, 539 mmol) at between -5°C and 0°C, followed by slow addition of triethylamine (10.8 mL, 77 mmol) and a catalytic amount of dimethylaminopyridine (DMAP) (20 mg). After the mixture was stirred at ambient temperature for 40 minutes, the reaction mixture was cautiously partitioned between methylene chloride and aqueous NaHCO₃.
- 5 The aqueous layer was extracted with dichloromethane, and the combined organic layers were washed with water and brine, and dried over Na₂SO₄. The solution was filtered through a pad of silica gel with methylene chloride which gave crude product as a tan solid. Rapid recrystallization from 99:1 mixture of methanol:acetic acid (5 L) gave 101 g of the enantiomerically enriched product, (3*S*)-4-(4-fluorophenoxy)-3-(3',5'-
- 10 dinitrobenzoyl)oxy-1-butyne, a compound of formula (BBa) as fluffy white needles. This material was determined to have greater than 98% ee by analytical HPLC using a Diacel Chiralpak AD[®] (4.6 X 250 mm, 60% 2-propanol/hexane, 1 mL/min), which separates the (R) (11.5 min) and the (S) (19.3 min) enantiomers; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.65 (s, 1H), 4.40 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.0 (t, 2H), 9.15 (s, 2H), 9.25 (s,
- 15 1H) ppm.
- F. To a solution of (3*S*)-4-(4-fluorophenoxy)-3-(3',5'-dinitrobenzoyl)oxy-1-butyne (10.35 g, 98% ee, 27.6 mmol) in THF (115 mL), was added methanol (115 mL) and K₂CO₃ (0.58 g). After stirring for 3.5 hours, the reaction mixture was quenched with acetic acid (2 mL). The solvents were evaporated and the
- 20 resulting slurry was filtered and the solid was washed with ether. The filtrate was concentrated and the filtration/ether wash sequence was repeated. Concentration gave 4.02 g of (3*S*)-4-(4-fluorophenoxy)-3-hydroxy-1-butyne (98% ee), a compound of formula (BB); ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.56 (s, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.0 (m, 2H).
- 25 G. A mixture of (3*S*)-4-(4-fluorophenoxy)-3-hydroxy-1-butyne (2.5 g, 14 mmol), *N*-bromosuccinimide (NBS) (2.74 g, 15.4 mmol) and AgNO₃ (0.12 g, 0.7 mmol) in acetone (70 mL) was stirred at ambient temperature. The pale solution became cloudy over 30 minutes. The mixture was concentrated under vacuum and the resulting residue was filtered through a plug of silica gel (1 X 5 cm) eluted with 1:4
- 30 ethyl acetate:hexane to obtain (3*S*)-1-bromo-4-(4-fluorophenoxy)-3-hydroxy-1-butyne, a compound of formula (CC), as a pale yellow oil containing some ethyl acetate, 4.75 g (quant.); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.95-4.15 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.97 (m, 2H) ppm.
- H. AlCl₃ (2.79 g, 21 mmol) was added in portions to a mixture of
- 35 lithium aluminum hydride (LAH) (1.06 g, 28 mmol) and ether (70 mL). A solution of (3*S*)-1-bromo-4-(4-fluorophenoxy)-3-hydroxy-1-butyne (14 mmol) in ether (10 mL)

was added cautiously. A vigorous reaction with evolution of gas was observed. The mixture was warmed to reflux on a water bath for 30 minutes. The reaction mixture was then cooled to 0°C and treated with 2.8 mL water (slowly, vigorous reaction), 2.8 mL 15% NaOH, and finally 8.4 mL water. The resulting suspension was then stirred 10 minutes, filtered and the solids were washed with THF and ether. The solution was concentrated under vacuum to afford 2.94 g (81 % yield for two steps) of (1Z, 3S)-1-bromo-4-(4-fluorophenoxy)-3-hydroxy-1-butene, a compound of formula (DD); ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.41 (t, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.50 (m, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.97 (t, 2H) ppm.

- 10 I. In a similar manner, other compounds of formula (DD) may be prepared:

PREPARATION 7

COMPOUNDS OF FORMULA (EE)

15

- A. In a flame dried flask, a solution of (1Z, 3S)-1-bromo-4-(4-fluorophenoxy)-3-hydroxy-1-butene (0.84 g, 3 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.13 g, 0.2 mmol) and copper(I) iodide (60 mg, 0.3 mmol) in THF (50 mL) and diethylamine (5 mL, 48 mmol) was carefully deoxygenated by bubbling in argon gas for 45 minutes. The reaction was stirred as a solution of 2-[[[(4S, 5R)-5-[(1E, 3E)-1,3-hexadien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, methyl ester, (0.9 g, 3.2 mmol) in THF (50 mL), which had been deoxygenated by bubbling in argon for 45 minutes, was added. After about 4 hours, the reaction was complete. The reaction mixture was diluted with hexane and filtered through a pad of silica gel and the silica gel was eluted with ether. The combined filtrates were concentrated to give an oil. Purification by chromatography using a 20-75% gradient of ether in hexane gave 1.1 g of 2-[[[(4S, 5R)-5-[(1E, 3E, 6Z, 8S,)-8-hydroxy-9-(4-fluorophenoxy)-1,3,6-nonatrien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, methyl ester, a compound of formula (EE), as an oil; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (s, 3H), 1.5 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.76 (m, 2H), 6.05 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.88 (m, 4 H) ppm.

- 25 B. In a similar manner, other compounds of formula (EE) may be prepared.

35

PREPARATION 8
COMPOUNDS OF FORMULA (GG)

A. A slurry of copper sulfate (175 g, 1.09 mol, 2 eq) and rhamnose
5 hydrate (100 g, 0.55 mol) in freshly distilled cyclohexanone (330 g) was stirred under
nitrogen as concentrated sulfuric acid (1.5 mL) was added at once. The reaction
mixture was warmed to about 29°C internal. The reaction mixture was allowed to stir
overnight. The reaction was analyzed by TLC (ethyl acetate) and was complete. The
reaction mixture was filtered through a pad of celite and the solid was washed with
10 ethyl acetate. The filtrate was treated with about 1.5 mL of concentrated ammonium
hydroxide to pH 7, and the resulting solid was removed by filtration. The filtrate was
concentrated under reduced pressure to give a colorless oil. The residue was dissolved
in ether and treated with hexane and allowed to stand overnight. Resulting solid was
isolated by filtration and dried to give 92.3 g (0.31 mol, 57%) of (2*R*,3*R*)-3-(1,2-
15 dihydroxypropyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decane-2-carboxaldehyde, as an off-white solid:
[α]_D = +0.457 (10.485 mg / cc MeOH); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (d, 3H), 1.40 (m, 2H),
1.6 (m, 8H), 2.78 (d, 1H), 3.0 (s, 1 H), 3.9 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.9 (m,
1H), 5.4 (s, 1H) ppm.

B. In a similar manner, other compounds of formula (GG) are
20 prepared.

PREPARATION 9
COMPOUNDS OF FORMULA (HH)

A. A slurry of sodium borohydride (34.2 g, 0.9 mol) in methanol
25 (400 mL) was cooled in an ice bath and treated with (2*R*,3*R*)-3-(1,2-dihydroxypropyl)-
1,4-dioxaspiro[4,5]decane-2-carboxaldehyde (92 g, 0.27 mol) dissolved in 200 mL of
methanol. The reaction mixture was stirred for about 4 hours. The reaction was
complete and acetic acid was added to consume excess borohydride and to adjust the
30 pH to about 6 (about 120 mL). The reaction mixture was concentrated and dissolved in
ethyl acetate. The resulting solid was removed by filtration. The combined filtrates
were dried, and concentrated to give a slightly yellow viscous oil. The residue was
dissolved in ether and treated with hexane to precipitate the product. Solids were
isolated by filtration and dried to give 81.2 g of (2*R*,3*S*) α²-(1-hydroxyethyl)-1,4-
35 dioxaspiro[4,5]decane-2,3-dimethanol as an off-white solid: [α]_D = +5.494 (10.119

mg/cc MeOH); ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.28 (d, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.7 (m, 8H), 3.42 (dd, 1H), 3.7 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.42 (dd, 1H) ppm.

B. In a similar manner, other compounds of formula (HH) are prepared.

5

PREPARATION 10

COMPOUNDS OF FORMULA (JJ)

A. A mixture of (2*R*,3*S*) α^2 -(1-hydroxyethyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decane-2,3-dimethanol (81 g, 0.32 mol) and *t*-butyl bromoacetate (77 g, 0.39 mol, 1.2 eq) in 1 L of toluene was stirred with a mechanical stirrer as 80 mL of sodium hydroxide in water (25% by weight) was added. Phase transfer catalyst, tetrabutylammonium sulfate (7.8 g, 23 mmol, 0.07 eq), was added and the reaction mixture was stirred overnight and monitored by TLC. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and saturated aqueous potassium phosphate monobasic. The combined organic layers were dried and concentrated to give a clear oil. Chromatography on 1 Kg of silica gel using a step gradient of 20% ether in hexane, 50% ether in hexane, and ether gave 34 g of pure product and 38 g of an impure fraction. Chromatography on the mixed fraction using a gradient of ether in hexane gave a pure fraction which was combined with the earlier fraction to give 50.8 g (44%) of 1,1-dimethylethyl [(2*S*,3*R*) 3-(1,3-dihydroxypropyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-yl]methoxy]acetate as an oil: $[\alpha]_D = +8.587$ (10.301 mg / cc MeOH). ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (d, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.6 (m, 8H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.4 (m, 1H) ppm.

B. In a similar manner, other compounds of formula (JJ) are prepared.

PREPARATION 11

COMPOUNDS OF FORMULA (KK)

30

A. A solution of 1,1-dimethylethyl [(2*S*,3*R*) 3-(1,3-dihydroxypropyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-yl]methoxy]acetate (50 g, 138 mmol) in acetone (350 mL) was treated with a solution of periodate (50 g, 235 mmol, 1.7 eq) in water (1.2 L). The reaction mixture was stirred vigorously under nitrogen and monitored by TLC. After about 4 hours, the reaction was complete by TLC analysis.

35

Acetone was removed under reduced pressure without heating. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3x 500 mL). The combined organic layers were dried and concentrated under reduced pressure without heating to give 40 g of 1,1-dimethylethyl [[[2*S*,3*S*] 3-formyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-yl]methoxy]acetate as a clear oil: $[\alpha]_D = -1.142$ (10.147 mg/cc in MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.38 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.61 (m, 8H), 1.73 (m, 2H), 3.52 (dd, 1 H), 3.72 (dd, 1 H), 3.88 (s, 2H), 4.38 (dd, 1 H), 4.52 (m, 1H), 9.62 (s, 1H) ppm.

B. In a similar manner, other compounds of formula (KK) are prepared.

PREPARATION 12

COMPOUNDS OF FORMULA (LL)

A. A slurry of 5-trimethylsilylpent-2-en-4-ynyltriphenylphosphonium bromide, a compound of formula (Q), (67.1 g, 0.14 mol) in THF (875 mL) was stirred under nitrogen, cooled in a dry ice acetonitrile bath (-30°C internal), and treated with a solution of *n*-butyllithium (66.5 mL, 0.133 mol, 2M in hexane) via dropwise addition. The dry ice bath was replaced with an ice bath and the reaction was stirred for about 15 minutes until a homogeneous, red-colored mixture was obtained. The dry ice bath was replaced and the reaction mixture was cooled to about -30°C . The reaction mixture was treated with a solution of 1,1-dimethylethyl [[[2*S*,3*S*] 3-formyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-yl]methoxy]acetate (40 g, 0.127 mol) in 125 mL of THF. The reaction mixture was stirred for 1 hour with the dry ice bath. With the internal temperature around -30°C , the reaction mixture was diluted with saturated potassium phosphate (pH = 5). The aqueous layer was washed with ether (3x). Combined organic layers were washed with water and brine, dried, treated with silica gel, and concentrated. The residue was diluted with about 3:1 mixture of hexane to ethyl acetate to precipitate the impurities. The resulting slurry was filtered and the solid was washed with the hexane/ethyl acetate mixture. The filtrate was concentrated. The procedure was repeated using a mixture of ether and hexane (1:1) and treatment with silica gel to give 50.29 g of 1,1-dimethylethyl [[[2*S*,3*R*]-3-[(1*Z*,3*E*)-6-(trimethylsilyl)-1,3-hexadien-5-ynyl]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-yl]methoxy]ethanoate as an oil. Proton NMR analysis of the product indicated a 2:1 mixture of *E,Z*- to *E,E*-isomers. The data for the *Z,E* isomer can be extracted from the mixture: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.15 (s, 9H), 1.3 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.6 (m, 8H), 3.45 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.48 (dd, 1H), 5.6 (d, 1H), 6.16 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H) ppm.

77

B. In a similar manner, other compounds of formula (KK) are prepared.

Example 1

5 Compounds of formula (IIa)

A. A solution of 2-[[[(4*S*,5*R*)-5-[(1*E*,3*E*,6*Z*,8*S*)-8-hydroxy-9-(4-fluorophenoxy)-1,3,6-nonatrien-5-ynyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]ethanoic acid, methyl ester, (1.1 g, 1.8 mmol) in methanol (25 mL) was
10 treated with 1 mL of 1 N hydrochloric acid and the reaction was stirred for 2 days. The pH of the reaction was adjusted to neutrality. Purification on preparative reverse phase semi-prep column using a gradient of acetonitrile in water yielded 1.1 g of (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-
15 trien-11-ynoic acid, methyl ester, as an oil; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.67 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.73 (dd, 1H), 5.86 (dd, 1H), 6.04 (dt, 1H), 6.17 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.9 (m, 4H) ppm.

B. In a similar manner, the following compound of formula (IIa) was prepared:
20 (5*S*,6*S*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid, methyl ester.

C. A solution of (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid, methyl ester, (0.4 g, 0.95 mmol) in methanol (20 mL) was treated with 1 N NaOH (aq) (4 mL, 4 mmol) solution
25 and shaken and allowed to stand for three hours. The reaction mixture was then treated with saturated potassium monophosphate and poured onto an HP20 column. Elution with a gradient of methanol in water gave 0.35 g of (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid, which solidified upon standing; ¹H NMR (CD₃OD) δ 3.63 (m, 2H), 3.667 (m, 1H), 3.91 (m,
30 2H), 4.113 (s, 2H), 4.150, (t, 1H), 4.498, (m, 1H), 5.762 (dd, 1H), 5.953 (dd, 1H), 6.003 (dt, 1H), 6.202 (dd, 1H), 6.380 (dd, 1H), 6.596 (dd, 1H), 6.928 (m, 2H), 6.988 (m, 2H) ppm.

D. In a similar manner, the following compound of formula (IIa) was prepared:
35 (5*S*,6*S*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid.

E. In a similar manner as described above, the following compounds of formula (II) are prepared:

- (2*E*,5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxyhexadeca-2,7,9,13-tetraen-11-ynoic acid;
- 5 (2*E*,5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxyhexadeca-2,7,9,13-tetraen-11-ynoic acid, methyl ester;
- (5*R*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid;
- (5*R*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid, methyl ester;
- 10 (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynamide;
- (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-*N,N*-dimethyl-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynamide;
- 15 (7*S*,8*R*,9*E*,11*E*,15*E*,17*S*)-18-(4-fluorophenoxy)-7,8,17-trihydroxy-5-oxaoctadeca-9,11,15-trien-13-ynoic acid;
- (7*S*,8*R*,9*E*,11*E*,15*E*,17*S*)-18-(4-fluorophenoxy)-7,8,17-trihydroxy-5-oxaoctadeca-9,11,15-trien-13-ynoic acid, methyl ester;
- (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-thiahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid;
- 20 (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-azahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid;
- (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,15-dihydroxy-6-(methylamino)-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid; and
- 25 (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,15-dihydroxy-6-amino-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid.

F. The compounds of formula (IIa) as prepared above are treated with the appropriate acylating agent, such as phosgene, under acidic conditions to yield the following compounds:

- 30 [[5-[(1*E*,3*E*,7*E*,9*R*)-10-(4-fluorophenoxy)-9-hydroxy-1,3,7-decatrien-5-ynyl]-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]acetic acid;
- [[5-[(1*E*,3*E*,7*E*,9*R*)-10-(4-fluorophenoxy)-9-hydroxy-1,3,7-decatrien-5-ynyl]-2-oxo-1,3-oxathiolan-5-yl]methoxy]acetic acid; and
- 35 [[5-[(1*E*,3*E*,7*E*,9*R*)-10-(4-fluorophenoxy)-9-hydroxy-1,3,7-decatrien-5-ynyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methoxy]acetic acid.

Example 2

Compounds of formula (IIb)

A. A solution of (1Z, 3S)-1-bromo-4-(4-fluorophenoxy)-3-hydroxy-
 5 1-butene (16.6 g, 63 mmol), solid tetrakis(triphenylphosphine)Pd(0) (3.67 g, 3 mmol),
 and Cu(I) iodide (1.2 g, 6.3 mmol) in diethylamine (50 mL) and THF (800 mL) was
 stirred and deoxygenated by bubbling argon through the mixture for 90 minutes. Argon
 addition continued as a similarly deoxygenated solution (argon bubbling) of 1,1-
 dimethylethyl [(2S,3R)-3-[(1Z,3E)-6-(trimethylsilyl)-1,3-hexadien-5-ynyl]-1,4-
 10 dioxaspiro[4,5]dec-2-yl]methoxy]ethanoate (23 g, 63 mmol) in 200 mL of THF was
 added dropwise over about 3 hours. The reaction was monitored by TLC analysis.
 After about an additional 2 hours, the reaction was complete by TLC analysis. The
 reaction mixture was diluted with hexane (about 400 mL), treated with silica gel (about
 40 g) and filtered. The solid was washed with a 1:1 solution of ether and hexane. The
 15 filtrate was concentrated to give 36.8 g of an oil. The residue was dissolved in ether,
 treated with hexane, and allowed to stand over the weekend. Highly colored material
 was removed by filtration through a pad of silica gel and product eluted with ether. The
 desired fractions were concentrated to give an oil. Purification by chromatography on 1
 Kg of silica gel using a 15-50% gradient of ether in hexane gave 16.9 g of 1,1-
 20 dimethylethyl [(2S, 3R)-3-[(1E,3E,7E,9S)-10-(4-fluorophenoxy)-9-hydroxyl-1,3,7-
 decatrien-5-ynyl]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-yl]methoxy] ethanoate as an oil: $[\alpha]_D = -$
 21.174 (10.165 mg/cc in MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.3 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.6 (m,
 8H), 2.42 (s, 1H), 3.5 (d, 2H), 3.96 (m, 4H), 4.38 (q, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.66 (t, 1H),
 5.72 (m, 1H), 5.78 (dd, 1H), 6.03 (m, 1H), 6.16 (dd, 1H), 6.33 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H),
 25 6.88 (m, 4H) ppm.

B. In a similar manner, other compounds of formula (IIb) are prepared.

Example 3

Compounds of formula (IIc) and formula (IId)

A. A solution of 1,1-dimethylethyl [(2S, 3R)-3-[(1E,3E,7E,9S)-10-
 (4-fluorophenoxy)-9-hydroxyl-1,3,7-decatrien-5-ynyl]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-
 yl]methoxy] ethanoate (1 g, 2.8 mmol) in acetic acid (50 mL) was diluted with ethyl
 35 acetate (50 mL) and placed in a 55°C oil bath for 20 hours. The reaction was complete
 by TLC analysis. Acetic acid and ethyl acetate were removed by distillation under high

- vacuum. The residue was diluted with water and extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with water, saturated aqueous sodium carbonate, water, and brine solution, dried and concentrated to give 0.9 g of an oil. Chromatography on an HP-20 column eluting with a gradient of methanol in water gave
- 5 (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid, *t*-butyl ester (a compound of formula (IIc)). The combined fractions were treated with 1 N sodium hydroxide solution (2 mL) and concentrated. The reaction was complete by TLC after about 1 h and placed on an HP20 column. Chromatography using a gradient of methanol in water gave 0.3 g of
- 10 (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid; which solidified upon standing; ¹H NMR (CD₃OD) δ 3.63 (m, 2H), 3.667 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 4.113 (s, 2H), 4.150, (t, 1H), 4.498, (m, 1H), 5.762 (dd, 1H), 5.953 (dd, 1H), 6.003 (dt, 1H), 6.202 (dd, 1H), 6.380 (dd, 1H), 6.596 (dd, 1H), 6.928 (m, 2H), 6.988 (m, 2H) ppm.
- 15 B. In a similar manner, other compounds of formula (IIc) and formula (IId) are prepared.

Example 4

Compounds of formula (I)

- 20 A. Activated zinc was prepared from 10 g of zinc and the reduction carried out using the procedure described in *Helv. Chim. Acta* (1987), Vol. 70, p. 1025). A solution of (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid, methyl ester, (0.8 g, 1.2 mmol) in methanol (4
- 25 mL) was added to a slurry of activated zinc in 1:1 methanol:water (45 mL). The flask was stirred vigorously under nitrogen for 24-60 hours. The mixture was filtered through a pad of Celite 545 and rinsed with methanol (3x25 mL). Purification by chromatography on a reverse phase semi-prep column using a gradient of acetonitrile and water afforded 55 mg of (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-
- 30 trihydroxy-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoic acid, methyl ester, as an oil; ¹H-NMR (400 MHz, methanol-*d*₄) δ 3.62 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.93 (m, 2H), 4.13 (m, 3H), 4.58 (m, 1H), 5.85 (m, 2H), 6.14 (m, 2H), 6.36 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.96 (m, 5H) ppm.
- B. In a similar manner, other compounds of formula (I) may be prepared.
- 35 C. A solution of (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoic acid, methyl ester, (25 mg, 59

nMol) in methanol (6 mL) was treated with 1 N NaOH (aq) (25 μ L, 25 μ mol) solution and shaken and allowed to stand. Upon completion, the reaction was treated with saturated potassium monophosphate. Purification by chromatography on an HP20 column eluted with an aqueous methanol gradient gave 10 mg of
 5 (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoic acid; ^1H NMR (CD_3OD) δ 3.6 (m, 3H), 3.88 (m, 4H), 4.18 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.84 (m, 2H), 6.03 (m, 2H), 6.34 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.95 (m, 5H) ppm.

D. In a similar manner as described above, the following compounds
 10 of formula (I) are prepared:

- (2*E*,5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxyhexa-2,7,9,11,13-decapentaenoic acid;
 (2*E*,5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxyhexa-2,7,9,11,13-decapentaenoic acid, methyl ester;
 15 (5*R*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoic acid;
 (5*R*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoic acid, methyl ester;
 (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenamide;
 20 (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-*N,N*-dimethyl-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenamide;
 (7*S*,8*R*,9*E*,11*E*,13*Z*,15*E*,17*S*)-18-(4-fluorophenoxy)-7,8,17-trihydroxy-5-oxa-9,11,13,15-octadecatetraenoic acid;
 25 (7*S*,8*R*,9*E*,11*E*,13*Z*,15*E*,17*S*)-18-(4-fluorophenoxy)-7,8,17-trihydroxy-5-oxa-9,11,13,15-octadecatetraenoic acid, methyl ester;
 (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-thia-7,9,11,13-hexadecatetraenoic acid;
 (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-aza-7,9,11,13-hexadecatetraenoic acid;
 30 (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,15-dihydroxy-6-(methylamino)-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoic acid; and
 (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,15-dihydroxy-6-amino-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoic acid.

35

Example 5

This example illustrates the preparation of representative pharmaceutical compositions for oral administration containing a compound of the invention, as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, or as a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof:

	A.	<u>Ingredients</u>	% wt./wt.
		Compound of the invention	20.0%
10		Lactose	79.5%
		Magnesium stearate	0.5%

The above ingredients are mixed and dispensed into hard-shell gelatin capsules containing 100 mg each, one capsule would approximate a total daily dosage.

	B.	<u>Ingredients</u>	% wt./wt.
15		Compound of the invention	20.0%
		Magnesium stearate	0.9%
		Starch	8.6%
		Lactose	69.6%
		PVP (polyvinylpyrrolidone)	0.9%

20 The above ingredients with the exception of the magnesium stearate are combined and granulated using water as a granulating liquid. The formulation is then dried, mixed with the magnesium stearate and formed into tablets with an appropriate tableting machine.

	C.	<u>Ingredients</u>	
25		Compound of the invention	0.1 g
		Propylene glycol	20.0 g
		Polyethylene glycol 400	20.0 g
		Polysorbate 80	1.0 g
		Water	q.s. 100 mL

30 The compound of the invention is dissolved in propylene glycol, polyethylene glycol 400 and polysorbate 80. A sufficient quantity of water is then added with stirring to provide 100 mL of the solution which is filtered and bottled.

	D.	<u>Ingredients</u>	% wt./wt.
		Compound of the invention	20.0%
35		Peanut Oil	78.0%
		Span 60	2.0%

The above ingredients are melted, mixed and filled into soft elastic capsules.

	E. <u>Ingredients</u>	% wt./wt.
	Compound of the invention	1.0%
5	Methyl or carboxymethyl cellulose	2.0%
1	0.9% saline	q.s. 100 mL

The compound of the invention is dissolved in the cellulose/saline solution, filtered and bottled for use.

10 Example 6

This example illustrates the preparation of a representative pharmaceutical formulation for parenteral administration containing a compound of the invention, as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, or as a racemic mixture
15 of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof:

	<u>Ingredients</u>	
	Compound of the invention	0.02 g
	Propylene glycol	20.0 g
20	Polyethylene glycol 400	20.0 g
	Polysorbate 80	1.0 g
	0.9% Saline solution	q.s. 100 mL

The compound of the invention is dissolved in propylene glycol, polyethylene glycol 400 and polysorbate 80. A sufficient quantity of 0.9% saline
25 solution is then added with stirring to provide 100 mL of the I.V. solution which is filtered through a 0.2 m membrane filter and packaged under sterile conditions.

Example 7

30 This example illustrates the preparation of a representative pharmaceutical composition in suppository form containing a compound of the invention, as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, or as a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof:

35	<u>Ingredients</u>	% wt./wt.
	Compound of the invention	1.0%

81

Polyethylene glycol 1000	74.5%
Polyethylene glycol 4000	24.5%

The ingredients are melted together and mixed on a steam bath, and poured into molds containing 2.5 g total weight.

5

Example 8

This example illustrates the preparation of a representative pharmaceutical formulation for insufflation containing a compound of the invention, as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, or as a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof:

	<u>Ingredients</u>	<u>% wt/wt</u>
	Micronized compound of the invention	1.0%
15	Micronized lactose	99.0%

The ingredients are milled, mixed, and packaged in an insufflator equipped with a dosing pump.

Example 9

20

This example illustrates the preparation of a representative pharmaceutical formulation in nebulized form containing a compound of the invention, as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, or as a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof:

	<u>Ingredients</u>	<u>% wt/wt</u>
	Compound of the invention	0.005%
	Water	89.995%
	Ethanol	10.000%

30 The compound of the invention is dissolved in ethanol and blended with water. The formulation is then packaged in a nebulizer equipped with a dosing pump.

Example 10

35 This example illustrates the preparation of a representative pharmaceutical formulation in aerosol form containing a compound of the invention, as

a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, or as a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof:

	<u>Ingredients</u>	<u>% wt./wt.</u>
5	Compound of the invention	0.10%
	Propellant 11/12	98.90%
	Oleic acid	1.00%

The compound of the invention is dispersed in oleic acid and the propellants. The resulting mixture is then poured into an aerosol container fitted with a metering valve.

Example 11

(In Vitro Assay)

Trans-epithelial and trans-endothelial migration assays

15 Culture of Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC):

Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were cultured according to the methods disclosed in Serhan, C.N., *et al.*, *Biochemistry* (1995), Vol. 34, No. 44, pp. 14509-14615. In particular, HUVEC were used at passages 1 and 2 and were isolated by collagenase digestion (0.1% collagenase, CLS3; Worthington Biochem. Corp., Freehold, New Jersey) and propagated on gelatin-coated (1%) tissue culture plates (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts) in RPMI 1640 cell culture medium (BioWhittaker Inc., Walkersville, Maryland) supplemented with 15% bovine calf serum (BCS) (Hyclone Laboratories, Logan, Utah), 15% NU-serum (Collaborative Research Inc., Lexington, Massachusetts), 50 µg/mL endothelial mitogen (Biomedical Technologies Inc., Stoughton, Massachusetts), 8 units/mL heparin, 50 units/mL penicillin, and 50 µg/mL streptomycin. For transmigration assays HUVEC were seeded and grown to confluence on gelatin-coated (1%) polycarbonate permeable supports (inserts) with a surface area of 0.33 cm² (Costar Inc., Cambridge, MA).

Epithelial Cell Culture:

30 T₈₄ cells were grown in a 1:1 mixture of Dulbecco's modified Eagle medium and Hams F-12 medium supplemented with 15 mM HEPES buffer (pH 7.5), 14 mM NaHCO₃, 40 µg/mL penicillin, 8 µg/mL ampicillin, 90 µg/mL streptomycin, and 5% newborn calf serum (Dharmasathaphorn *et al.*, 1990). For apical-to-basolateral

transmigration experiments, T₈₄ monolayers were grown on collagen-coated, polycarbonate permeable supports (inserts) with a surface area of 0.33 cm² (Costar Inc., Cambridge, MA) as described in Parkos, C.A., *et al.*, *J. Clin. Invest.* (1991), Vol. 88, pp. 1605-1612. For physiologically directed, basolateral-to-apical neutrophil

5 transmigration experiments, T₈₄ cells were plated on the underside of 0.33 cm² polycarbonate filters that had been lightly coated with rat-tail collagen as described in Parkos, C.A., *et al.* This permitted growth of inverted monolayers, which thus allowed neutrophils to settle by gravity into the immediate subepithelial compartment.

Assay:

10 Human polymorphonuclear leukocytes (PMN) were isolated from normal human volunteers and suspended at a concentration of 5×10^7 cells/mL in modified Hanks balanced salt solution (HBSS), without Ca²⁺ and Mg²⁺, with 10mM HEPES, pH 7.4, (Sigma). Prior to the addition of PMN, T₈₄ epithelial or HUVEC

15 endothelial cell monolayers were extensively rinsed in HBSS to remove residual serum components. PMN were pre-exposed to compounds of the invention at concentrations ranging from 10^{-11} to 10^{-7} M for 15 minutes at 25°C. The transmigration assay was performed by the addition of PMN (40 μ l) to HBSS (containing Ca²⁺ and Mg²⁺, 160 μ l) in the upper chambers after chemoattractant (10 nM fMLP) was added to the opposing

20 (lower) chambers. PMN were not washed free of the compounds of the invention prior to addition to monolayers. PMN (1×10^6) were added at time 0. Transmigration was allowed to proceed for 60 minutes. All experiments were performed in a 37°C environment to ensure that endothelial/epithelial monolayers, solutions, plasticware, etc., were maintained at uniform 37°C temperature. Transmigration was quantitated by assaying for the PMN azurophilic-granule marker myeloperoxidase (MPO). Following

25 each transmigration assay, non-adherent PMN were extensively washed from the surface of the monolayer and PMN cell equivalents (PMN CE), estimated from a standard curve, were assessed as the number of PMN which had completely traversed the monolayer (*i.e.*, across the monolayer into the reservoir bath).

30 The compounds of the invention, when tested in this assay, demonstrated the ability to inhibit the transmigration of PMN across polarized monolayers of epithelial cells and vascular endothelial cells, which are sites of two important immune events in host defense and inflammation.

84

Example 12
(In Vivo Assay)
Chemotaxis Assay

- 5 Chemotaxis experiments were performed on freshly prepared human neutrophils (PMN) obtained from whole blood donated by healthy volunteers. Blood was anticoagulated (heparin), centrifuged at low speed and platelet-rich plasma removed by aspiration. The remaining blood was mixed with an equal volume of phosphate buffered saline minus $\text{Ca}^{+2}/\text{Mg}^{+2}$, pH 7.4 (PBS^{-}) and an equal volume of 3% dextran in PBS^{-} was added, sample mixed and allowed to settle. The upper layer enriched for white blood cells (~25 mL) was applied to a 15 mL cushion of Ficoll-Hypaque and centrifuged at 400g for 30 minutes at 18-22 °C. The upper layers were aspirated and the PMN cell pellet subjected to hypotonic red blood cell lysis. PMN were washed twice and resuspended in Hank's Balanced Salt Solution minus $\text{Ca}^{+2}/\text{Mg}^{+2}$ pH 7.4 (HBSS^{-}) at 1×10^7 cells/mL in a centrifuge tube. 2.5 μM Calcein-AM (Molecular Probes cat #C3100) was added and the cells incubated for 25 minutes at ambient temperature, then placed in a 37°C incubator for 5 minutes. The cells were then centrifuged and washed twice in HBSS^{-} to remove residual Calcein-AM. Neutrophils were finally resuspended at $2 \times 10^7/\text{mL}$ with $\text{HBSS}^{-} + 10 \text{ mM HEPES}$, pH 7.4.
- 20 Chemotaxis assays were performed with specialized 96-well plates. The 3 μm filter was bonded to a metallic frame and was selectively coated with a hydrophobic mask around each well. This hydrophobic mask allowed for the direct addition of cells to the topside of the filter. Neutrophils (15 μL , 1.5×10^5 cells/well) were added to the top of the ChemoTx® plate (Cat #101-3). For inhibition studies, PMN were pre-incubated for 15 minutes with a compound of the invention. Prior to adding PMN to the top chamber, 30 μL of chemoattractant (10 nM fMLP or 10 nM LTB_4 or F-12 culture medium (without phenol red) was added to the lower chamber, the filter mat was then snapped in place and PMN added to the filter with an 8-channel pipettor. The assay plates were incubated for 90 minutes at 5% $\text{CO}_2 + 95\%$ air at 37°C.
- 30 After incubation, the filter mat was removed and the plate was read in the Victor II plate reader (485nm-excitation/535nm emission). The fluorescently tagged cells that have migrated through the filter into the lower chamber were measured.

When tested in this assay, the compounds of the invention demonstrated the ability to inhibit human neutrophil chemotaxis.

35

Example 13**(In Vivo Assay)****Mouse zymosan-induced peritonitis model**

5 The following assay was used to evaluate the ability of the compounds of the invention to inhibit inflammation characterized by cellular infiltration into a localized area.

 A compound of the invention in 0.1% ethanol/PBS vehicle was administered via intravenous, intra-peritoneal, subcutaneous or intra-gastric delivery to
10 six to eight week-old FVB mice (average 21 g) purchased from Charles River Laboratories. For intra-gastric studies, 200 μ L of each compound concentration were delivered using animal feeding needles. Approximately forty-five minutes later, 1 mL (1 mg/mL) zymosan A was injected into the peritoneum. Two and a half hours after the intra-peritoneal injection, mice were euthanized with an overdose of isoflurane and
15 peritoneal lavages with 5 mL of PBS containing calcium and magnesium were collected. Total leukocytes were enumerated by light microscopy and percentage inhibition relative to vehicle control is calculated. For differential inhibitory effects on neutrophils, eosinophils, monocytes and lymphocytes, ~250,000 cells were transferred to glass slides and stained with 0.4% of Wright Giemsa Stain, differentiated by
20 counting under a microscope (x40) and percentage inhibition relative to vehicle control calculated.

 When tested in this assay, the compounds of the invention demonstrated the ability to inhibit the migration of inflammatory cells (*i.e.*, neutrophils, monocytes and lymphocytes) into the peritoneum. Accordingly, the compounds of the invention
25 were shown to be useful in treating an inflammatory disorder in an *in vivo* model.

Example 14**(In Vivo Assay)**

 The following assay may be performed in a similar manner as the assay
30 described in Campbell, E.M., *et al.*, *J. Immunol.* (1998), Vol. 161, No. 12, p. 7047-7053.

 The assay utilizes CBA/J mice sensitized with soluble cockroach antigens in incomplete Freund's adjuvant intraperitoneally. The assay uses 6-8 animals in each group/time point, including a group for controls. After 14 days, the mice are
35 sensitized again sensitized with soluble cockroach antigen by an intranasal administration, followed 3-5 days later with an *intratracheal* injection of cockroach

antigen. The mice can be given a second *intratracheal* challenge at 48 hrs post-primary. Prior to the final challenge, the allergic mice receive one of 3 doses of a compound of the invention. After 8 and 24 hours post-challenge, the mice are examined for airway hyperreactivity and the accumulation of leukocyte subsets are
5 monitored in the bronchoalveolar lavage (BAL) and in histologic sections. The second challenge is given at a time when there is a considerable amount of inflammation found within and around the airway, including eosinophils. This scenario is representative of what occurs in chronic asthmatics. This chronic stage response is much more severe and has significantly higher levels of leukocyte infiltration and a synergistic increase in
10 the numbers and activation of eosinophils. This inflammation is dependent upon Th2 type immune responses. This analysis allows for the identification of whether a compound of the invention can attenuate the responses, *i.e.*, leukocyte migration and the clinically relevant airway physiology.

In addition to the above analysis, various samples collected from the
15 study, including the BAL fluid and lung tissue, further analysis may be performed to determine the manner in which the compounds of the invention are attenuating the responses. Specifically, cytokine (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-18, TNF, IFN, *etc.*) levels in the BAL fluid and the lung tissue homogenates can be analyzed, as well as histamine and eosinophil peroxidase levels (see Wu, W., *et al.*, *Journal of Clinical Investigation*
20 (2000), Vol. 105, pp. 1455-1463).

Animals:

Female C57/BL6 mice were purchased from either The Jackson Laboratory, (Bar Harbor, ME) or Charles River Breeding Laboratories (Wilmington, MA) and were maintained under standard pathogen-free conditions. All materials were
25 obtained from Sigma Chemical Company (St. Louis, MO) unless otherwise indicated.

Sensitization and Induction of the airway response:

Normal C57/BL6 mice were immunized with 10 µg of cockroach allergen (Bayer) in IFA on day 0. In order to localize the response to the lung, the mice were given an intranasal administration of 10 µg of cockroach allergen in 10 µL of
30 diluent on day 14. This initial intranasal allergen induced little cellular infiltrate into the lungs of the mice upon histological examination. Mice were then challenged 6 days later (referred to hereafter as primary challenge response) by intratracheal administration of 10 µg of cockroach allergen in 50 µL of sterile PBS or with PBS

alone (vehicle). The magnitude of leukocyte recruitment in both the vehicle control and cockroach allergen-challenged mice was examined histologically. Only the cockroach allergen-challenged mice displayed a significant inflammatory response that included mononuclear cell and eosinophil infiltration. Some mice were given a second
 5 intratracheal injection of either cockroach allergen (10 μ g in 50 μ L) or diluent control and subsequently analyzed (secondary rechallenge response). In separate studies, the effect of the anti-murine MIP-1 α and anti-murine eotaxin polyclonal antibodies on cockroach allergen-induced responses were assessed by giving sensitized mice an i.p. dose of the antibody (0.5 mL, titers of 10⁶/mL) at 1 hour prior to each allergen
 10 challenge. Normal rabbit serum (NRS) was used as a control. Polyclonal antibodies had previously been demonstrated to block the chemotaxis of murine eosinophils *in vitro*.

Measurement of airway hyperactivity:

Airway hyperactivity was measured using Buxco mouse
 15 plethysmograph, which is specifically designed for the low tidal volumes (Buxco) as previously described in Lukacs, N.W., *et al.*, *J. Immunol.* (1992), Vol. 13, pp. 501. Briefly, the mouse to be tested was anesthetized with sodium pentobarbital and incubated via cannulation of the trachea with an 18-gauge metal tube. The mouse was subsequently ventilated with a Harvard pump ventilator (tidal volume = 0.4 mL,
 20 frequency = 120 breaths/min., positive end-expiratory pressure 2.5 to 3.0 cm H₂O and the tail vein was cannulated with a 27-gauge needle for injection of the methacholine challenge. The plethysmograph was sealed and readings were monitored by computer. Since the box was a closed system, a change in lung volume was represented by a change in box pressure (P_{box}), which was measured by a differential transducer. The
 25 system was calibrated with a syringe that delivered a known volume of 2 mL. A second transducer was used to measure the pressure swings at the opening of the trachea tube (P_{trw}), referenced to the body box (i.e., pleural pressure, and to provide a measure of transpulmonary pressure ($P_{\varphi} = P_{trw} - P_{box}$). The trachea transducer was calibrated at a constant pressure of 20 cm H₂O. Resistance was calculated by the Buxco software by
 30 dividing the change in pressure (P_{φ}) by the change in flow (F) ($\delta P_{\varphi} / \delta F$; units = cm H₂O/mL/s) at two time points from the volume curve, based upon a percentage of the inspiratory volume. Once the mouse was hooked up to the box it was ventilated for 5 minutes prior to acquiring readings. Once baseline levels were stabilized and initial readings were taken, a methacholine challenge was given via the cannulated tail vein.
 35 After determining a dose-response curve (0.001 to 0.5 mg), an optimal dose was chosen

(0.1 mg of methacholine) which was used throughout the rest of the experiments in this study. After the methacholine challenge, the response was monitored and the peak airway resistance was recorded as a measure of airway hyperactivity.

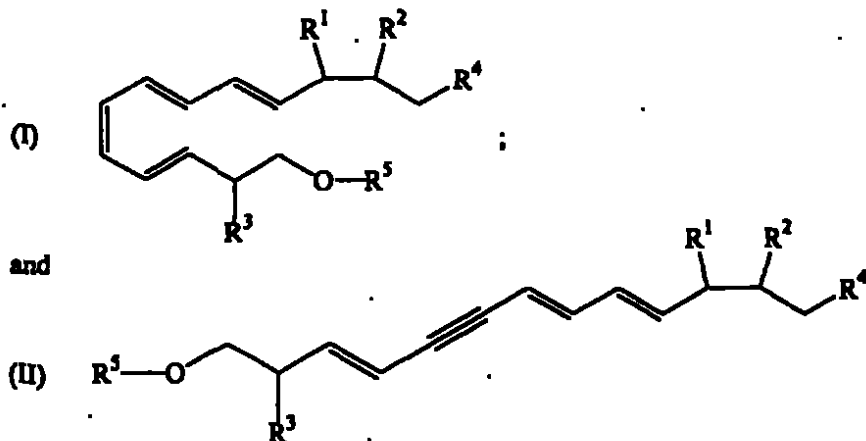
Compounds of the invention, when tested in the above assay,
5 demonstrated the ability to decrease airway resistance in an animal model for asthma.

While the present invention has been described with reference to the specific embodiments thereof, it should be understood by those skilled in the art that various changes may be made and equivalents may be substituted without departing from the true spirit and scope of the invention. In addition, many modifications may be
10 made to adapt a particular situation, material, composition of matter, process, process step or steps, to the objective, spirit and scope of the present invention. All such modifications are intended to be within the scope of the claims appended hereto.

CLAIMS

What is claimed is:

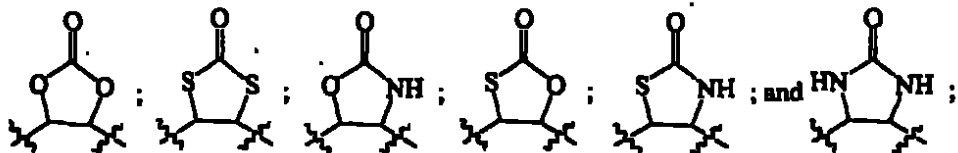
1. A compound of formula (I) or formula (II):



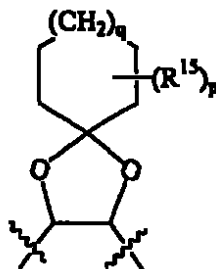
wherein:

each R^1 , R^2 and R^3 are independently halo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O)_tR^7$ (where t is 1 or 2) or $-N(R^7)R^8$;

or R^1 and R^2 together with the carbons to which they are attached form a monocyclic heterocyclic structure selected from the following:



or R^1 and R^2 together with the carbons to which they are attached form the following bicyclic heterocyclic structure:



(where q is 0 to 3, p is 1 to 4 and each R^{15} is hydrogen, alkyl, aralkyl or aryl);

each R^4 is $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (where t is 0 to 2), or $-R^9-C(F)_2-R^{10}-R^{11}$;

each R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

each R^6 is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(S)OR^{14}$, $-C(O)N(R^7)R^8$, or $-C(S)N(R^7)R^8$;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, or aralkyl;

R^8 is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, or cycloalkyl (optionally substituted with one more substituents selected from the group consisting of alkyl, $-N(R^7)_2$, and $-C(O)OR^7$);

each R^9 is independently a direct bond or a straight or branched alkylene chain;

each R^{10} is independently a straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, a straight or branched alkynylene chain or a cycloalkylene;

each R^{11} is independently $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-S(O)_2OR^7$, $-S(O)_2N(H)R^7$ or tetrazole;

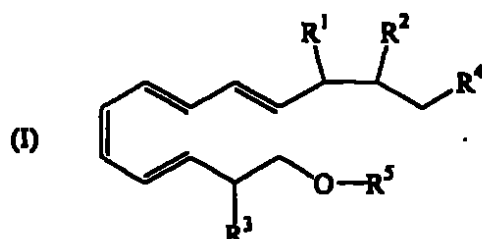
R^{12} is aryl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

R^{13} is a branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain or a cycloalkylene; and

R^{14} is alkyl, aryl or aralkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound of Claim 1 selected from formula (I):



wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are each independently halo, $-OR^6$, $-SR^6$ or $-N(R^7)R^8$;

each R^4 is $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (where t is 0 to 2), or $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

R^3 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy);

each R^6 is independently hydrogen, alkyl, aralkyl, $-C(O)R^7$ or $-C(O)OR^7$;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

R^8 is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or cycloalkyl (optionally substituted with one more substituents selected from the group consisting of alkyl, $-N(R^7)_2$, and $-C(O)OR^7$);

each R^9 is independently a direct bond or a straight or branched alkylene chain;

each R^{10} is independently a straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, a straight or branched alkynylene chain or a cycloalkylene;

each R^{11} is independently $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$;

R^{12} is aryl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo and haloalkoxy) or aralkyl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one

or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo and haloalkoxy);

R^{13} is a branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain or a cycloalkylene.

3. The compound of Claim 2 wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are each independently halo, $-OR^6$, or $-SR^6$;

R^4 is $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy);

each R^6 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

R^9 is a direct bond or a straight or branched alkylene chain;

R^{10} is a straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, a straight or branched alkynylene chain or a cycloalkylene; and

R^{11} is $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$.

4. The compound of Claim 3 wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are each $-OR^6$;

R^4 is $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy);

R^6 is hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

R^9 is a direct bond;

R^{10} is a straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, or a straight or branched alkynylene chain; and

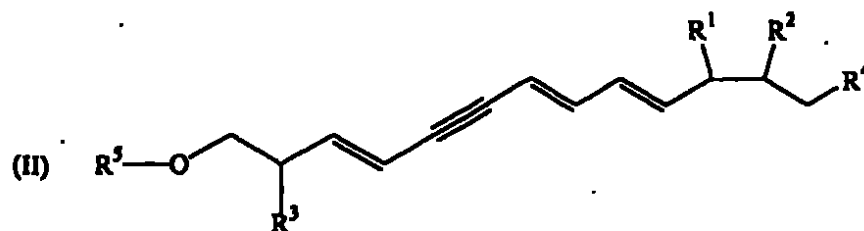
R^{11} is $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$.

5. The compound of Claim 4 selected from the group consisting of the following:

(5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoic acid, methyl ester, and

(5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoic acid.

6. The compound of Claim 1 selected from formula (II):



wherein:

R¹, R² and R³ are each independently halo, -OR⁶, -SR⁶ or -N(R⁷)R⁸;
 each R⁴ is -R⁹-R¹², -R⁹-R¹³-R¹¹, -R⁹-O-R¹⁰-R¹¹, -R⁹-O-R¹²,
 -R⁹-C(O)-R¹⁰-R¹¹, -R⁹-N(R⁷)-R¹⁰-R¹¹, -R⁹-S(O)_t-R¹⁰-R¹¹ (where t is 0 to 2), or -
 R⁹-C(F)₂-R⁹-R¹¹;

R⁵ is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy);

each R⁶ is independently hydrogen, alkyl, aralkyl, -C(O)R⁷ or -C(O)OR⁷;

each R⁷ is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

R⁸ is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, or cycloalkyl (optionally substituted with one more substituents selected from the group consisting of alkyl, -N(R⁷)₂, and -C(O)OR⁷);

each R⁹ is independently a direct bond or a straight or branched alkylene chain;

each R¹⁰ is independently a straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, a straight or branched alkynylene chain or a cycloalkylene;

each R¹¹ is independently -C(O)OR⁷ or -C(O)N(R⁷)₂;

R¹² is aryl (substituted by -C(O)OR⁷ or -C(O)N(R⁷)₂ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo and haloalkoxy) or aralkyl (substituted by -C(O)OR⁷ or -C(O)N(R⁷)₂ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo and haloalkoxy);

R^{13} is a branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain or a cycloalkylene.

7. The compound of Claim 6 wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are each independently halo, $-OR^6$, or $-SR^6$;
 R^4 is $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy);

each R^6 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;
 each R^7 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

R^9 is a direct bond or a straight or branched alkylene chain;

R^{10} is a straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, a straight or branched alkynylene chain or a cycloalkylene; and

R^{11} is $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$.

8. The compound of Claim 7 wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are each $-OR^6$;

R^4 is $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, and haloalkoxy);

R^6 is hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, aryl, or aralkyl;

R^9 is a direct bond;

R^{10} is a straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, or a straight or branched alkynylene chain; and

R^{11} is $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$.

9. The compound of Claim 8 selected from the group consisting of the following:

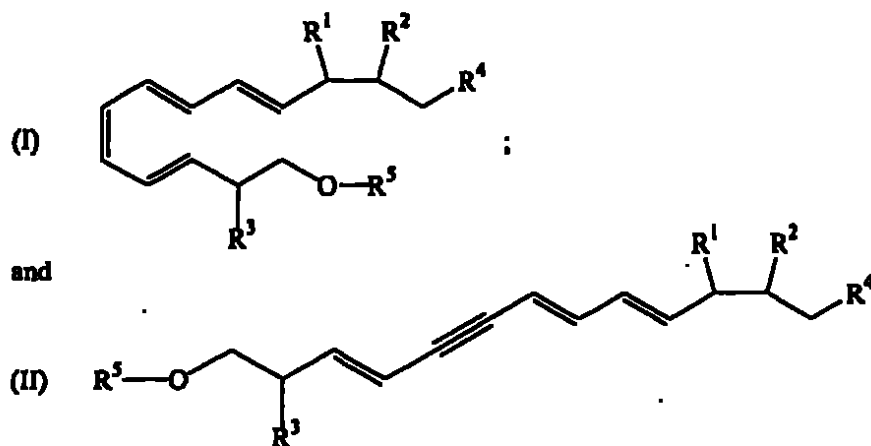
(5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid, methyl ester;

(5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid;

(5*S*,6*S*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid, methyl ester; and

(5*S*,6*S*,7*E*,9*E*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorophenoxy)-5,6,15-trihydroxy-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-ynoic acid.

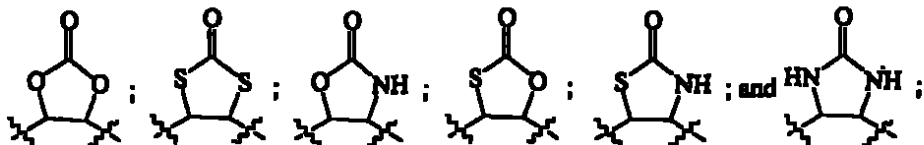
10. A pharmaceutical composition useful in treating an inflammatory or autoimmune disorder in a mammal, which composition comprises one or more pharmaceutically acceptable excipient(s) and a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or formula (II):



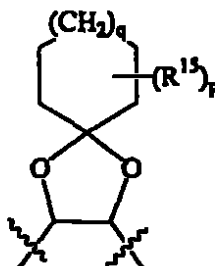
wherein:

each R^1 , R^2 and R^3 are independently halo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O)_tR^7$ (where t is 1 or 2) or $-N(R^7)R^8$;

or R^1 and R^2 together with the carbons to which they are attached form a monocyclic heterocyclic structure selected from the following:



or R^1 and R^2 together with the carbons to which they are attached form the following bicyclic heterocyclic structure:



(where q is 0 to 3, p is 1 to 4 and each R^{15} is hydrogen, alkyl, aralkyl or aryl);

each R^4 is $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (where t is 0 to 2), or $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

each R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

each R^6 is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(S)OR^{14}$, $-C(O)N(R^7)R^8$, or $-C(S)N(R^7)R^8$;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, or aralkyl;

R^8 is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, or cycloalkyl (optionally substituted with one more substituents selected from the group consisting of alkyl, $-N(R^7)_2$, and $-C(O)OR^7$);

each R^9 is independently a direct bond or a straight or branched alkylene chain;

each R^{10} is independently a straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, a straight or branched alkynylene chain or a cycloalkylene;

each R^{11} is independently $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-S(O)_2OR^7$, $-S(O)_2N(H)R^7$ or tetrazole;

R^{12} is aryl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

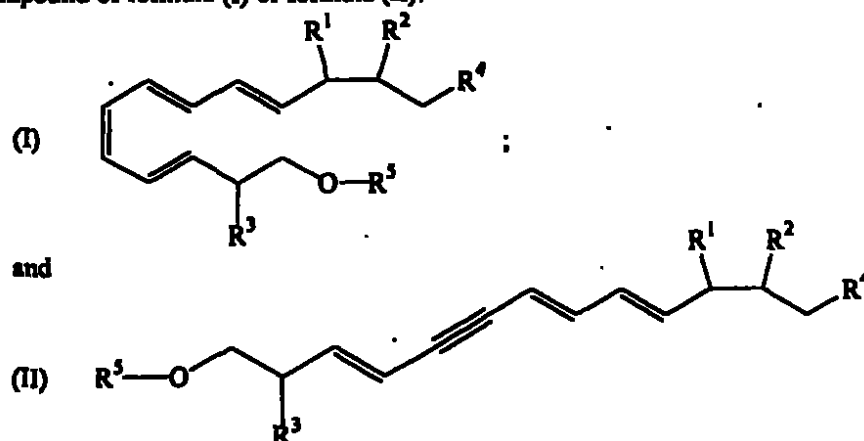
R^{13} is a branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain or a cycloalkylene; and

R^{14} is alkyl, aryl or aralkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The pharmaceutical composition of Claim 10 wherein the mammal is a human.

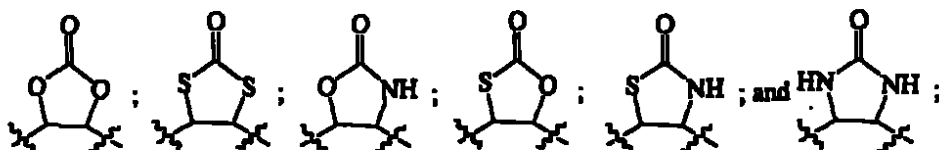
12. A pharmaceutical composition useful in treating pulmonary or respiratory tract inflammation in a mammal, wherein the composition comprises one or more pharmaceutically acceptable excipient(s) and a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or formula (II):



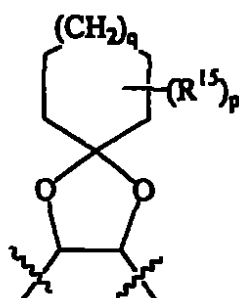
wherein:

each R^1 , R^2 and R^3 are independently halo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O)_tR^7$ (where t is 1 or 2) or $-N(R^7)R^8$;

or R^1 and R^2 together with the carbons to which they are attached form a monocyclic heterocyclic structure selected from the following:



or R^1 and R^2 together with the carbons to which they are attached form the following bicyclic heterocyclic structure:



(where q is 0 to 3, p is 1 to 4 and each R^{15} is hydrogen, alkyl, aralkyl or aryl);

each R^4 is $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (where t is 0 to 2), or $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

each R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

each R^6 is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(S)OR^{14}$, $-C(O)N(R^7)R^8$, or $-C(S)N(R^7)R^8$;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, or aralkyl;

R^8 is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, or cycloalkyl (optionally substituted with one more substituents selected from the group consisting of alkyl, $-N(R^7)_2$, and $-C(O)OR^7$);

each R^9 is independently a direct bond or a straight or branched alkylene chain;

each R^{10} is independently a straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, a straight or branched alkynylene chain or a cycloalkylene;

each R^{11} is independently $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-S(O)_2OR^7$, $-S(O)_2N(H)R^7$ or tetrazole;

R^{12} is aryl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

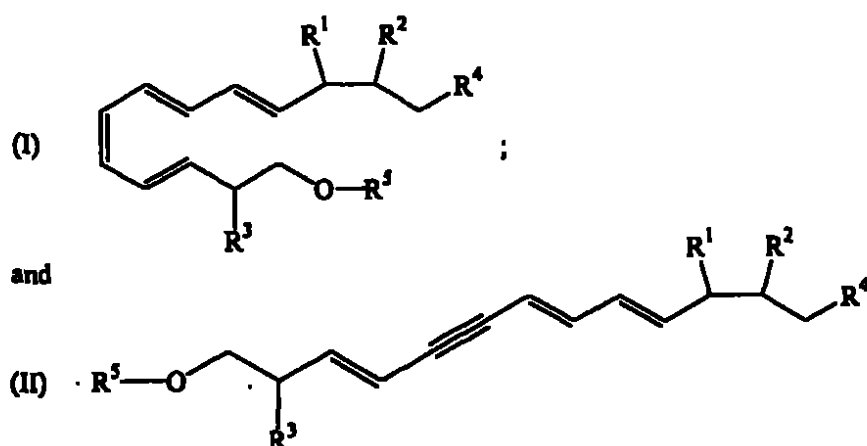
R^{13} is a branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain or a cycloalkylene; and

R^{14} is alkyl, aryl or aralkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The pharmaceutical composition of Claim 12 wherein the mammal is a human.

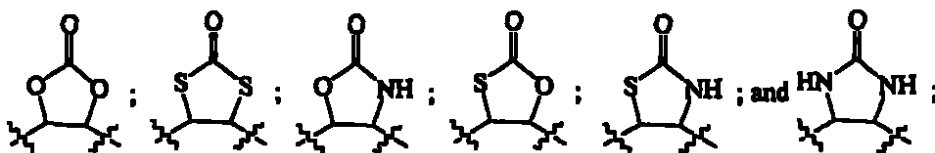
14. A method of treating an inflammatory or autoimmune disorder in a mammal, wherein the method comprises administering to the mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or (II):



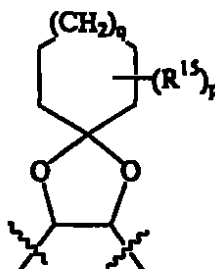
wherein:

each R^1 , R^2 and R^3 are independently halo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O)_tR^7$ (where t is 1 or 2) or $-N(R^7)R^8$;

or R^1 and R^2 together with the carbons to which they are attached form a monocyclic heterocyclic structure selected from the following:



or R^1 and R^2 together with the carbons to which they are attached form the following bicyclic heterocyclic structure:



(where q is 0 to 3, p is 1 to 4 and each R^{15} is hydrogen, alkyl, aralkyl or aryl);

each R^4 is $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (where t is 0 to 2), or $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

each R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

each R^6 is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(S)OR^{14}$, $-C(O)N(R^7)R^8$, or $-C(S)N(R^7)R^8$;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, or aralkyl;

R^8 is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, or cycloalkyl (optionally substituted with one more substituents selected from the group consisting of alkyl, $-N(R^7)_2$, and $-C(O)OR^7$);

each R^9 is independently a direct bond or a straight or branched alkylene chain;

each R^{10} is independently a straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, a straight or branched alkynylene chain or a cycloalkylene;

each R^{11} is independently $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-S(O)_2OR^7$, $-S(O)_2N(H)R^7$ or tetrazole;

R^{12} is aryl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and

optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

R^{13} is a branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain or a cycloalkylene; and

R^{14} is alkyl, aryl or aralkyl;

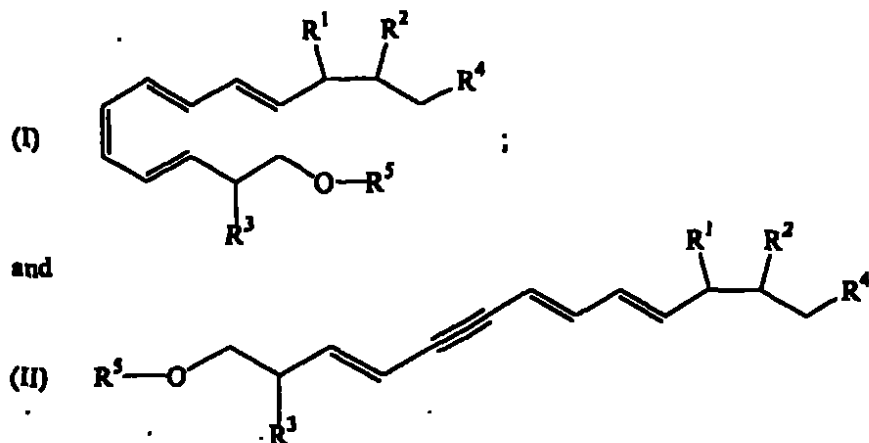
as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. The method of Claim 14 wherein the mammal is a human.

16. The method of Claim 15 wherein the inflammatory or autoimmune disorder is selected from the group consisting of the following:

allergic contact dermatitis, allergic rhinitis, chemical and non-specific irritant contact dermatitis, urticaria, atopic dermatitis, psoriasis, acute myocardial ischemia and infarction, acute hemorrhagic or ischemic stroke, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and systemic lupus erythematosus, acute and chronic organ transplant rejection, transplant arteriosclerosis and fibrosis, hypertension, atherosclerosis, aneurysm, critical leg ischemia, peripheral arterial occlusive disease, Reynaud's syndrome, diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, and diabetic retinopathy, delayed neurodegeneration in stroke, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, benign prostatic hyperplasia, leukemia, lymphoma, prostate cancer, breast cancer, lung cancer, malignant melanoma, renal carcinoma, head and neck tumors and colorectal cancer.

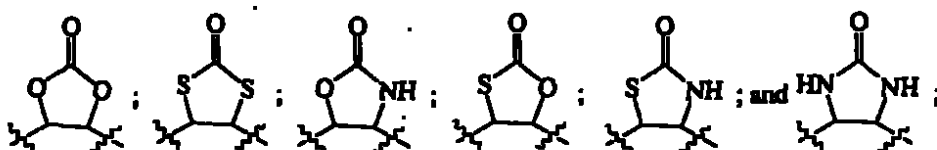
17. A method of treating pulmonary or respiratory tract inflammation in a mammal, wherein the method comprises administering to the mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or formula (II):



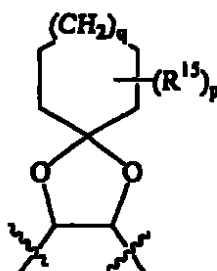
wherein:

each R^1 , R^2 and R^3 are independently halo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O)_tR^7$ (where t is 1 or 2) or $-N(R^7)R^8$;

or R^1 and R^2 together with the carbons to which they are attached form a monocyclic heterocyclic structure selected from the following:



or R^1 and R^2 together with the carbons to which they are attached form the following bicyclic heterocyclic structure:



(where q is 0 to 3, p is 1 to 4 and each R^{15} is hydrogen, alkyl, aralkyl or aryl);

each R^4 is $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (where t is 0 to 2), or $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

each R^5 is aryl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

each R^6 is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(S)OR^{14}$, $-C(O)N(R^7)R^8$, or $-C(S)N(R^7)R^8$;

each R^7 is independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, or aralkyl;

R^8 is independently hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, or cycloalkyl (optionally substituted with one more substituents selected from the group consisting of alkyl, $-N(R^7)_2$, and $-C(O)OR^7$);

each R^9 is independently a direct bond or a straight or branched alkylene chain;

each R^{10} is independently a straight or branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain, a straight or branched alkynylene chain or a cycloalkylene;

each R^{11} is independently $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-S(O)_2OR^7$, $-S(O)_2N(H)R^7$ or tetrazole;

R^{12} is aryl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy) or aralkyl (substituted by $-C(O)OR^7$ or $-C(O)N(R^7)_2$ and optionally by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl and haloalkoxy);

R^{13} is a branched alkylene chain, a straight or branched alkenylene chain or a cycloalkylene; and

R^{14} is alkyl, aryl or aralkyl;

as a single stereoisomer, a mixture of stereoisomers, a racemic mixture of stereoisomers; or as a cyclodextrin clathrate thereof, or as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The method of Claim 17 wherein the mammal is a human.

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
15 Mayo 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/040080 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 65/28, 65/40, 59/66, 59/64,
69/734, 69/738, 69/92, A61P
31/00, A61K 31/202, 31/216.

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US02/35318

(22) Fecha de Presentación Internacional: 5 Noviembre 2002 (05.11.2002)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
60/338,684 6 Noviembre 2001 (06.11.2001) US

(71) Solicitantes para todos los Estados designados excepto US): SCHERING
AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE); 13342 Berlín (DE).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): BAUMAN, John, G. (US/US), 5466
Deer Run Drive, El Sobrante, CA 94803 (US); GUILFORD, William, J.
(US/US); 1881 Robin Whipple Way, Belmont, CA 94002 (US);
PARKINSON, John, F. (GB/US); 6727 Waverly Road, Martinez, CA 94553
(US); SKUBALLA, Werner (DE/DE); Matters-burger Weg 12, 13465 Berlín
(DE); SUBRAMANYAM, Babu (IN/US); 497 McCall Drive, Benicia, CA
94510 (US).

(74) Agente: ZELANO, Anthony, J. y otros; Millen, White, Zelano & Branigan
P.C., Arlington Courthouse Plaza 1, 2200 Clarendon Boulevard, Suite 1400,
Arlington, VA 22201 (US).

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

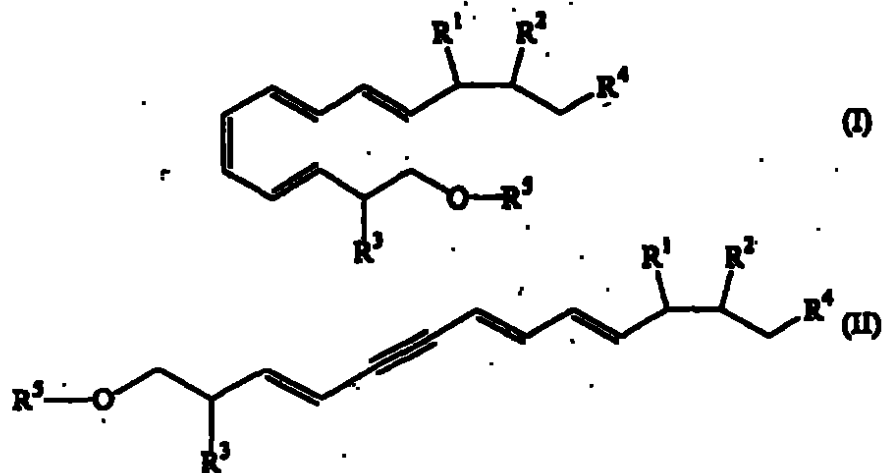
(84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- sin reporte de búsqueda internacional y para volverse a publicar ante el recibo de ese reporte.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: ANÁLOGOS DE LIPOXINA A₄



(57) RESUMEN

Esta invención se refiere a análogos de lipoxina A₄ de las siguientes fórmulas (I) y (II), donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los valores definidos en la presente. Estos análogos son útiles para el tratamiento de trastornos auto inmunes en humanos. Estos análogos también son útiles en el tratamiento de inflamaciones pulmonares o de las vías respiratorias en seres humanos.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 May 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/040080 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07C 65/28, 65/40, 59/66, 59/64, 69/734, 69/738, 69/92, A61P 37/00, 31/00, A61K 31/202, 31/216

(74) Agents: ZELANO, Anthony, J. et al.; Millen, White, Zelano & Branigan, P.C., Arlington Courthouse Plaza I, 2200 Clarendon Boulevard, Suite 1400, Arlington, VA 22201 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2002/035318

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

(22) International Filing Date:
5 November 2002 (05.11.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/338,684 6 November 2001 (06.11.2001) US

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GI, GM, KR, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NR, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 13342 Berlin (DE).

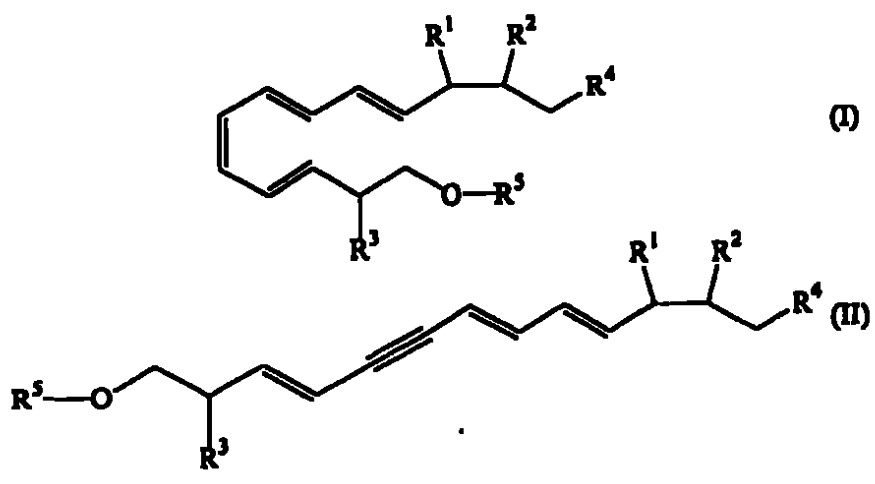
Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limits for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): RAUMAN, John, G. [US/US]; 5466 Deer Run Drive, El Sobrante, CA 94803 (US). GUILFORD, William, J. [US/US]; 1881 Robin Whipple Way, Belmont, CA 94002 (US). PARKINSON, John, R. [GB/US]; 6727 Waverly Road, Martinez, CA 94553 (US). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Maltersburger Weg 12, 13465 Berlin (DE). SUBRAMANYAM, Babu [IN/US]; 497 McCall Drive, Benicia, CA 94510 (US).

(88) Date of publication of the international search report:
29 January 2004

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: LIPOXIN A4 ANALOGS



(57) Abstract: This invention is directed to lipoxin A₄ analogs of the following formulas (I) and (II), wherein R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are described herein. These analogs are useful in treating inflammatory and autoimmune disorders in humans. These analogs are also useful in treating pulmonary or respiratory tract inflammation in humans.

WO 2003/040080 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. application No
PCT, JJ 02/35318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C65/28 C07C65/40 C07C59/66 C07C59/64 C07C69/734
C07C69/738 C07C69/92 A61P37/00 A61P31/00 A61K31/202
A61K31/216

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)

IPC 7 C07C

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SERHAN C N ET AL: "ASPIRIN-TRIGGERED 15-EPI-LIPOXIN A4 AND NOVEL LIPOXIN B4 STABLE ANALOGS INHIBIT NEUTROPHIL-MEDIATED CHANGES IN VASCULAR PERMEABILITY" ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY, SPRING ST., NY, US, vol. 469, 1999, pages 287-293, XP000925756 ISSN: 0065-2598 page 289	1,2,6, 10-18
X	WO 98 11049 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL) 19 March 1998 (1998-03-19) example 1	1,2,6, 10-18

	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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

19 November 2003

Date of mailing of the international search report

26-11-03

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentstein 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koessler, J-L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: Application No
PCT/US 02/35318

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TAKANO T ET AL: "NEUTROPHIL-MEDIATED CHANGES IN VASCULAR PERMEABILITY ARE INHIBITED BY TOPICAL APPLICATION OF ASPIRIN-TRIGGERED 15-EPI-LIPOXIN A4 AND NOVEL LIPOXIN B4 STABLE ANALOGUES" JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, NEW YORK, NY, US, vol. 101, no. 4, February 1998 (1998-02), pages 819-826, XP000923075 ISSN: 0021-9738 page 821	1,2,6, 10-18
X	US 6 100 296 A (COLGAN SEAN P ET AL) 8 August 2000 (2000-08-08) Compounds 5, 6 column 30	1,2,6, 10-18
X	MADDOX J F ET AL: "Lipoxin A4 Stable Analogs are potent Mimetics that stimulate human monocytes and THP-1 cells via a G-protein-coupled Lipoxin A4 Receptor" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 272, no. 11, 14 March 1997 (1997-03-14), pages 6972-6978, XP002183863 ISSN: 0021-9258 page 6974	1,2,6, 10-18
X	US 5 441 951 A (SERHAN CHARLES N) 15 August 1995 (1995-08-15) column 20 -column 21	1,2,6, 10-18
X	WO 94 29262 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL) 22 December 1994 (1994-12-22) page 58; example 1	1,2,6, 10-18
X	WO 95 01179 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL) 12 January 1995 (1995-01-12) page 41; example 3	1,2,6, 10-18
X	WO 00 55109 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL) 21 September 2000 (2000-09-21) page 25	1,2,6, 10-18
X	WO 00 54767 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL) 21 September 2000 (2000-09-21) page 23	1,2,6, 10-18
X	WO 00 54761 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL) 21 September 2000 (2000-09-21) page 22	1,2,6, 10-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. application No.
.../US 02/35318

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 3-5, 7-9
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 3-5, 7-9

Present claims 1-9 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of formula (I) or (II) wherein R4 is a propanoic or a propenoic acid derivative (i.e. including acid form, salts thereof, ester, amide and thioester).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1,2,6,10-18

Compounds of formula (I) or (II) wherein R4 is a propanoic or a propenoic acid derivative, pharmaceutical compositions thereof and method of treatment comprising such a compound.

2. Claims: 1-18

Compounds of formula (I) or (II) wherein R4 is a CH₂-X-R₁₀-R₁₁ (X=O,S,N; R₁₀=CH₂, C₃H₆; R₁₁=COOR₇, CON(R₇)₂; R₇ having the same meaning as in claim 1) derivative, pharmaceutical compositions thereof and method of treatment comprising such a compound.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat. application No
PCT/US-02/35318

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9811049	A	19-03-1998	US 6048897 A	11-04-2000
			AT 215924 T	15-04-2002
			AU 723321 B2	24-08-2000
			AU 4271097 A	02-04-1998
			CA 2265708 C	10-06-2003
			DE 69711894 D1	16-05-2002
			DE 69711894 T2	14-11-2002
			DK 927150 T3	22-07-2002
			EP 1201639 A2	02-05-2002
			EP 0927150 A1	07-07-1999
			ES 2175460 T3	16-11-2002
			JP 2001500866 T	23-01-2001
			PT 927150 T	30-08-2002
			WO 9811049 A1	19-03-1998
			US 2003032827 A1	13-02-2003
			US 2003134901 A1	17-07-2003
			US 6316648 B1	13-11-2001
			US 2002010351 A1	24-01-2002
			US 2002091279 A1	11-07-2002
			US 2002082435 A1	27-06-2002
			US 2001031882 A1	18-10-2001
			US 2002111505 A1	15-08-2002
US 6100296	A	08-08-2000	US 5650435 A	22-07-1997
			US 2003060512 A1	27-03-2003
			US 6177468 B1	23-01-2001
			US 6329425 B1	11-12-2001
			US 2002045579 A1	18-04-2002
			AU 7215294 A	24-01-1995
			WO 9501179 A1	12-01-1995
			AU 1770492 A	02-11-1992
			WO 9217606 A1	15-10-1992
			US 5459068 A	17-10-1995
US 5441951	A	15-08-1995	US 2003032827 A1	13-02-2003
			US 2003134901 A1	17-07-2003
			US 6316648 B1	13-11-2001
			US 5648512 A	15-07-1997
			US 6048897 A	11-04-2000
			US 2002010351 A1	24-01-2002
			US 2002091279 A1	11-07-2002
			US 2002082435 A1	27-06-2002
			US 2001031882 A1	18-10-2001
WO 9429262	A	22-12-1994	US 2002111505 A1	15-08-2002
			AU 692453 B2	11-06-1998
			AU 7110994 A	03-01-1995
			CA 2164951 A1	22-12-1994
			EP 0703897 A1	03-04-1996
			JP 8512023 T	17-12-1996
			WO 9429262 A1	22-12-1994
			US 2003032827 A1	13-02-2003
			US 2003134901 A1	17-07-2003
			~~US 6316648 B1~~	~~13-11-2001~~
			US 5648512 A	15-07-1997
			US 6048897 A	11-04-2000
			US 2002010351 A1	24-01-2002
			US 2002091279 A1	11-07-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US02/35318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9429262	A	US 2002082435 A1	27-06-2002
		US 2001031882 A1	18-10-2001
		US 2002111505 A1	15-08-2002
WO 9501179	A 12-01-1995	AU 7215294 A	24-01-1995
		WO 9501179 A1	12-01-1995
		US 2003060512 A1	27-03-2003
		US 5650435 A	22-07-1997
		US 6177468 B1	23-01-2001
		US 6100296 A	08-08-2000
		US 6329425 B1	11-12-2001
		US 2002045579 A1	18-04-2002
WO 0055109	A 21-09-2000	AU 3743100 A	04-10-2000
		CA 2365204 A1	21-09-2000
		EP 1163204 A1	19-12-2001
		JP 2002539181 T	19-11-2002
		WO 0055109 A1	21-09-2000
		US 2003069435 A1	10-04-2003
		US 2003055275 A1	20-03-2003
		US 2003191332 A1	09-10-2003
		US 6433202 B1	13-08-2002
WO 0054767	A 21-09-2000	AU 3880600 A	04-10-2000
		CA 2367909 A1	21-09-2000
		EP 1165066 A1	02-01-2002
		JP 2002539159 T	19-11-2002
		WO 0054767 A1	21-09-2000
		US 2002143069 A1	03-10-2002
		US 2002132847 A1	19-09-2002
		US 6387953 B1	14-05-2002
WO 0054761	A 21-09-2000	AU 3745100 A	04-10-2000
		CA 2365240 A1	21-09-2000
		EP 1162976 A2	19-12-2001
		JP 2002539156 T	19-11-2002
		US 2002120013 A1	29-08-2002
		WO 0054761 A2	21-09-2000
		US 2002107289 A1	08-08-2002
		US 6353026 B1	05-03-2002

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
15 Mayo 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/040080 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 65/28, 65/40, 59/66, 59/64,
69/734, 69/738, 69/92, A61P
31/00, A61K 31/202, 31/216.

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US02/35318

(22) Fecha de Presentación Internacional: 5 Noviembre 2002 (05.11.2002)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
60/338,684 6 Noviembre 2001 (06.11.2001) US

(71) Solicitantes para todos los Estados designados excepto US: SCHERING
AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE); 13342 Berlín (DE).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): BAUMAN, John, G. (US/US), 5466
Deer Run Drive, El Sobrante, CA 94803 (US); GUILFORD, William, J.
(US/US); 1881 Robin Whipple Way, Belmont, CA 94002 (US);
PARKINSON, John, F. (GB/US); 6727 Waverly Road, Martinez, CA 94553
(US), SKUBALLA, Werner (DE/DE); Matters-burger Weg 12, 13465 Berlín
(DE); SUBRAMANYAM, Babu (IN/US); 497 McCall Drive, Benicia, CA
94510 (US).

(74) Agente: ZELANO, Anthony, J. y otros; Millen, White, Zelano & Branigan
P.C., Arlington Courthouse Plaza 1, 2200 Clarendon Boulevard, Suite 1400,
Arlington, VA 22201 (US).

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

(84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

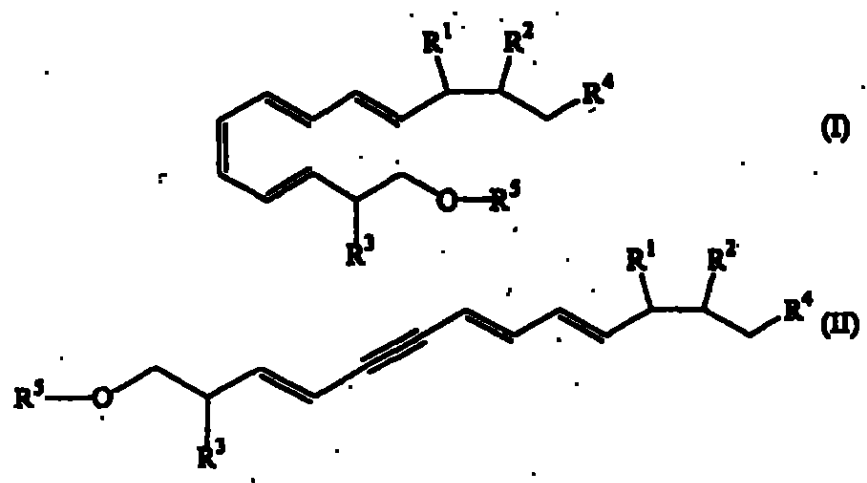
- con reporte de búsqueda internacional

- antes de la expiración del plazo límite para modificar las reivindicaciones y para volverse a publicar ante el recibo de las modificaciones

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional: 29 Enero 2004

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: ANÁLOGOS DE LIPOXINA A₄



(57) RESUMEN

Esta invención se refiere a análogos de lipoxina A₄ de las siguientes fórmulas (I) y (II), donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los valores definidos en la presente. Estos análogos son útiles para el tratamiento de trastornos auto inmunes en humanos. Estos análogos también son útiles en el tratamiento de inflamaciones pulmonares o de las vías respiratorias en seres humanos.

ANÁLOGOS DE LIPOXINA A₄

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

La invención se relaciona con análogos de lipoxina A₄, con su uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunes e inflamación del tracto respiratorio y pulmonar, y con composiciones farmacéuticas que contienen dichos análogos y con los procesos para su preparación.

Descripción de la técnica relacionada

Las lipoxinas, junto con los leucotrienos, las prostaglandinas y los tromboxanos, constituyen un grupo de ácidos grasos oxigenados biológicamente activos denominados colectivamente eicosanoides. Los eicosanoides son sintetizados todos *de novo* a partir de fosfolípidos de la membrana a través de la cascada de enzimas del ácido araquidónico. Desde su descubrimiento inicial en 1984, ha resultado evidente que las lipoxinas, que constituyen una clase estructuralmente única de eicosanoides, poseen potentes propiedades anti-inflamatorias que sugieren su potencial como agentes terapéuticos (Serhan, C.N., *Prostaglandins* (1997), Vol. 53, págs. 107-137; O'Meara, Y.M. et al., *Kidney Int. (Supl.)* (1997), Vol. 58, págs. 856-861; Brady, H.R. et al., *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* (1996), Vol. 5, págs. 20-27; y Serhan, C.N., *Biochem. Biophys. Acta.* (1994), Vol. 1212, págs. 1-25). De particular interés es la capacidad de las lipoxinas para antagonizar las funciones pro-inflamatorias de los leucotrienos además de otros agentes inflamatorios tal como el factor activador de plaquetas, FMLP, complejos inmunes y TNF α . Las lipoxinas son en consecuencia potentes agentes anti-neutrófilos (PMN) que inhiben la quimiotaxis de PMN, la agregación homotípica, la adhesión, la migración a través de células endoteliales y epiteliales, la marginación/diapedesis e infiltración tisular (Lee, T. H., et al., *Clin. Sci.* (1989), Vol. 77, págs. 195-203; Fiore, S., et al., *Biochemistry* (1995), Vol. 34, págs. 16678-16686; Papyianni, A., et

al., *J. Immunol.* (1996), Vol. 56, págs. 2264-2272; Hedqvist, P., et al., *Acta. Physiol. Scand.* (1989), Vol. 137, págs. 157-572; Papyianni, A., et al., *Kidney Intl.* (1995), Vol. 47, págs. 1295-1302). Además, las lipoxinas subsensibilizan la expresión de P-selectina en endotelio y la capacidad de adhesión de PMN (Papyianni, A., et al., *J. Immunol.* (1996), Vol. 56, págs. 2264-2272), la contracción de la musculatura lisa bronquial y vascular, la contracción y adhesividad de las células del mesangio (Dahlen, S.E., et al., *Adv. Exp. Med. Biol.* (1988), Vol., 229, págs. 107-130; Christie, P.E., et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* (1992), Vol. 145, págs. 1281-1284; Badr, K.F., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1989), Vol. 86, págs. 3438-3442; y Brady, H.R., et al., *Am. J. Physiol.* (1990), Vol. 259, págs. F809-F815) y la quimiotaxis y desgranulación de eosinófilos (Soyombo, O., et al., *Allergy* (1994), Vol. 49, págs. 230-234).

Este perfil anti-inflamatorio único de las lipoxinas, en particular de la lipoxina A₄, ha generado un gran interés en explotar su potencial como agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos inflamatorios o autoinmunes e inflamación del tracto respiratorio y pulmonar. Dichos trastornos e inflamación que presentan una infiltración inflamatoria pronunciada son de particular interés e incluyen enfermedades dermatológicas, tal como psoriasis, y artritis reumatoidea y trastornos respiratorios, tal como asma.

Al igual que los demás eicosanoides endógenos, las lipoxinas naturales son productos inestables que son metabolizados e inactivados rápidamente (Serhan, C.N., *Prostaglandins* (1997), Vol. 53, págs. 107-137). Esto ha limitado el desarrollo del campo de investigación de lipoxinas, en particular con respecto a la evaluación farmacológica *in vivo* del perfil anti-inflamatorio de las lipoxinas. Hay algunas patentes de EE.UU. referidas a compuestos que contienen al sitio activo de la lipoxina A₄, pero con una vida media tisular más prolongada. Véase, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. N°: 5,441,951 y 5,648,512, cuyos

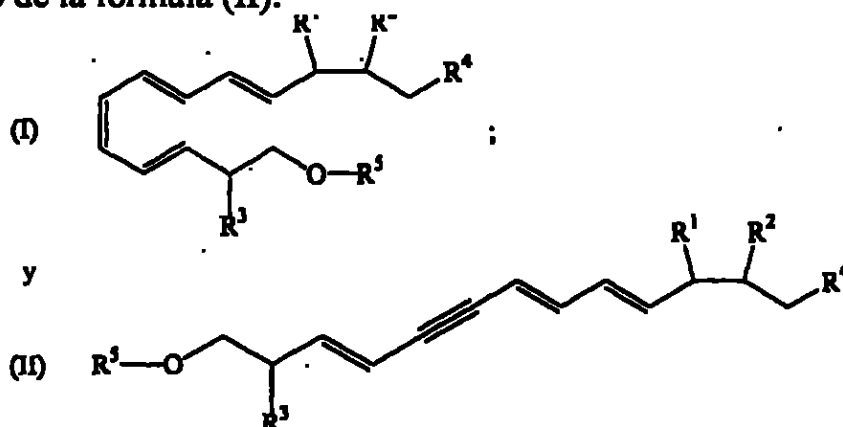
contenidos se incorporan por completo en este documento a modo de referencia. Estos compuestos retienen la actividad de unión al receptor de lipoxina A₄ y las potentes propiedades anti-inflamatorias *in vitro* y *in vivo* de las lipoxinas naturales (Takano, T., et al., *J. Clin. Invest.* (1998), Vol. 101, págs. 819-826; Scalia, R., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1997), Vol. 94, págs. 9967-9972; Takano, T., et al., *J. Exp. Med.* (1997), Vol. 185, págs. 1693-1704; Maddox, J.F., et al., *J. Biol. Chem.* (1997), Vol. 272, págs. 6972-6978; Serhan, C.N., et al., *Biochemistry* (1995), Vol. 34, págs. 14609-14615).

Todas las referencias citadas en la presente, incluyendo las solicitudes de patente publicadas y los artículos en revistas, se incorporan por completo en este documento a modo de referencia.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención está dirigida a análogos de lipoxina A₄ potentes, selectivos y metabólica/químicamente estables y a su uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios o autoinmunes y de inflamación del tracto respiratorio o pulmonar en mamíferos, en particular seres humanos.

En un aspecto, la invención está dirigida a un compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (II):

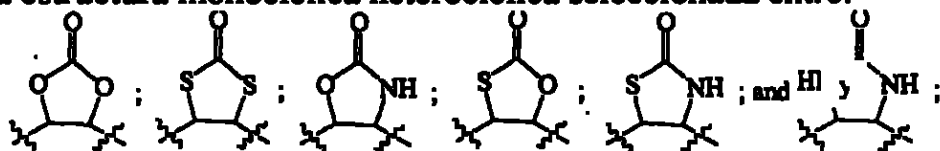


donde:

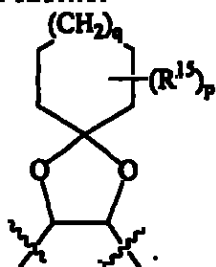
cada R¹, R² y R³ are independientemente halo, -OR⁶, -SR⁶, -S(O)_tR⁷ (donde el valor de t es 1 ó 2) o -N(R⁷)R⁸;

o R¹ y R² forman, junto con los carbonos a los cuales están unidos,

una estructura monocíclica heterocíclica seleccionada entre:



o R^1 y R^2 forman, junto con los carbonos a los cuales están unidos, la siguiente estructura bicíclica heterocíclica:



(donde q es 0 a 3, p es 1 a 4 y cada R^{15} es hidrógeno, alquilo, aralquilo o arilo);

cada R^4 es $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (donde el valor de t es 0 a 2), o $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

cada R^5 es arilo (sustituido optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

cada R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(S)OR^{14}$, $-C(O)N(R^7)R^8$ o $-C(S)N(R^7)R^8$;

cada R^7 es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo;

R^8 es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^{14}$ o cicloalquilo (sustituido optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo, $-N(R^7)_2$ y $-C(O)OR^7$;

cada R^9 es independientemente un enlace directo o una cadena de

alquilenos lineales o ramificados;

cada R^{10} es independientemente una cadena de alquilenos lineales o ramificados, una cadena de alquilenos lineales o ramificados, una cadena de alquilenos lineales o ramificados o un cicloalquilenos;

cada R^{11} es independientemente $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-S(O)_2OR^7$, $-S(O)_2N(H)R^7$ o tetrazol;

R^{12} es arilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

R^{13} es una cadena de alquilenos ramificados, una cadena de alquilenos lineales o ramificados o un cicloalquilenos; y

R^{14} es alquilo, arilo o aralquilo;

como un estereoisómero único, una mezcla de estereoisómeros, una mezcla racémica de estereoisómeros; o como un clatrato de ciclodextrina del mismo o como una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

En otro aspecto, esta invención está dirigida a composiciones farmacéuticas de utilidad en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o autoinmune en un mamífero, en particular un ser humano, donde dicha composición comprende uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico y una cantidad eficaz para uso terapéutico de un compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (II), descrito precedentemente.

En otro aspecto, esta invención está dirigida a composiciones farmacéuticas de utilidad en el tratamiento de inflamación del tracto respiratorio o pulmonar en un mamífero, en particular un ser humano, donde dicha composición comprende uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico y una cantidad eficaz para uso terapéutico de un

compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (II), descrito precedentemente.

En otro aspecto, esta invención está dirigida a métodos de tratamiento de un trastorno inflamatorio o autoinmune en un mamífero, en particular un ser humano, donde dicho método comprende administrar a dicho mamífero que lo necesita una cantidad eficaz para uso terapéutico de un compuesto de la fórmula (I) o (II), descrito precedentemente.

En otro aspecto, esta invención está dirigida a métodos de tratamiento de una inflamación del tracto respiratorio o pulmonar en un mamífero, donde dicho método comprende administrar a un mamífero, en particular un ser humano que lo necesita, una cantidad eficaz para uso terapéutico de un compuesto de la fórmula (I) o de fórmula (II):

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A. Definiciones

Tal como se utiliza en la presente, las formas singulares “un”, “una” y “el”, “la” incluyen los referentes en plural a menos que el contexto claramente indique lo contrario. Por ejemplo, “un compuesto” se refiere a uno o más de dichos compuestos, en tanto “la enzima” incluye una enzima particular así como otros miembros de la familia y equivalentes de los mismos conocidos por el especialista en el arte. Además, tal como se utilizan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado.

Un “alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que solamente consiste de átomos de carbono e hidrógeno, que no contienen insaturaciones, de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo) y semejantes. A menos que en la

memoria descriptiva se indique específicamente de otra manera, el radical alquilo puede estar sustituido optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por ciano, nitro, $-R^9-OR^6$, $-R^9-N=N-O-R^{16}$, $-R^9-N(R^6)_2$, $-R^9-C(O)R^6$, $-R^9-C(O)OR^6$, $-R^9-C(O)N(R^6)_2$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{16}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^6$, $-R^9-S(O)_tOR^6$ (donde el valor de t es 0 a 2), $-R^9-S(O)_tR^6$ (donde el valor de t es 0 a 2), $-R^9-S(O)_tN(R^6)_2$ (donde el valor de t es 0 a 2), donde cada R^6 y R^9 son como se definieron previamente en el Resumen de la invención y cada R^{16} es hidrógeno, alquilo o aralquilo. A menos que en la memoria descriptiva se indique específicamente de otra manera, se considera que dicha sustitución puede ser en cualquier carbono del grupo alquilo.

Una "cadena de alquilenos" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que solamente consiste de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones y que son de uno a ocho átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y semejantes.

Un "alquenilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada monovalente lineal o ramificada que solamente consiste de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble, que tiene de dos a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y semejantes. A menos que en la memoria descriptiva se indique específicamente de otra manera, el radical alquenilo puede estar sustituido optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por ciano, nitro, $-R^9-O^6$, $-R^9-N=N-O-R^{16}$, $-R^9-N(R^6)_2$, $-R^9-C(O)R^6$, $-R^9-C(O)OR^6$, $-R^9-C(O)N(R^6)_2$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{16}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^6$, $-R^9-S(O)_tOR^6$ (donde el valor de t es 0 a 2), $-R^9-S(O)_tR^6$ (donde el valor de t es 0 a 2), $-R^9-S(O)_tN(R^6)_2$ (donde el valor de t es 0 a 2), donde cada R^6 y R^9 es como se definió previamente en el Resumen de la invención y cada R^{16} es hidrógeno,

alquilo o aralquilo. A menos que en la memoria descriptiva se indique específicamente de otra manera, se considera que dicha sustitución puede ser en cualquier carbono del grupo alquenilo.

Una "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que solamente consiste de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble y que tiene de dos a ocho átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, prop-1-enileno, but-1-enileno, pent-1-enileno, hexa-1,4-dienileno y semejantes.

Un "alquinilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada monovalente lineal o ramificada que solamente consiste de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple, que tiene de dos a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, pent-3-inilo y semejantes. A menos que en la memoria descriptiva se indique específicamente de otra manera, el radical alquinilo puede estar sustituido optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por ciano, nitro, $-R^9-O^6$, $-R^9-N=N-O-R^{16}$, $-R^9-N(R^6)_2$, $-R^9-C(O)R^6$, $-R^9-C(O)OR^6$, $-R^9-C(O)N(R^6)_2$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{16}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^6$, $-R^9-S(O)_tOR^6$ (donde el valor de t es 0 a 2), $-R^9-S(O)_tR^6$ (donde el valor de t es 0 a 2), $-R^9-S(O)_tN(R^6)_2$ (donde el valor de t es 0 a 2), donde cada R^6 y R^9 es como se definió previamente en el Resumen de la invención y cada R^{16} es hidrógeno, alquilo o aralquilo. A menos que en la memoria descriptiva se indique específicamente de otra manera, se considera que en los radicales, definidos más adelante, que contienen un grupo alquinilo sustituido, la sustitución puede ser en cualquier carbono del grupo alquinilo.

Una "cadena de alquinileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que solamente consiste de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple y que tiene de dos a ocho átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, prop-1-inileno,

but-1-inileno, pent-3-inileno, hexa-1,4-diinileno y semejantes.

Un "alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$, donde R_a es un radical alquilo, definido previamente, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (iso-propoxi), n-butoxi, n-pentoxi, 1,1-dimetiletoxi (t-butoxi) y semejantes.

Un "amino" se refiere al radical $-NH_2$.

Un "arilo" se refiere a un radical fenilo o naftilo. A menos que en la memoria descriptiva se indique específicamente de otra manera, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") incluye radicales arilo que pueden ser sustituidos optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, $-R^9-O^6$, $-R^9-N=N-O-R^6$, $-R^9-N(R^6)_2$, $-R^9-C(O)R^6$, $-R^9-C(O)OR^6$, $-R^9-C(O)N(R^6)_2$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^6$, $-R^9-S(O)_tOR^6$ (donde el valor de t es 0 a 2), $-R^9-S(O)_tR^6$ (donde el valor de t es 0 a 2), $-R^9-S(O)_tN(R^6)_2$ (donde el valor de t es 0 a 2), donde cada R^6 y R^9 es como se definió previamente en el Resumen de la invención y cada R^6 es hidrógeno, alquilo o aralquilo. A menos que en la memoria descriptiva se indique específicamente de otra manera, se considera que dicha sustitución puede ser en cualquier carbono del grupo arilo.

Un "aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_b$, donde R_a es un radical alquilo, definido previamente, y R_b es un radical arilo, definido previamente, por ejemplo, bencilo y semejantes. El radical arilo puede estar sustituido optativamente como se describió precedentemente.

Un "carboxi" se refiere al radical $-C(O)OH$.

Tal como se utiliza en la presente, los compuestos que están "disponibles comercialmente" se puede adquirir de fuentes comerciales comunes incluyendo Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI, incluyendo Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Avocado Research (Lancashire, Reino

Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co. (Rockford IL), Riedel de Haen AG (Hannover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD) y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA).

Tal como se utiliza en la presente, los “métodos conocidos por el especialista en el arte” se pueden consultar en diversos libros de referencia y bases de datos. Los libros y tratados de referencia adecuados que explican con detalle la síntesis de los reactivos que son de utilidad en la preparación de los compuestos de la presente invención o que ofrecen referencias a artículos que describen dicha preparación, incluyen por ejemplo, “Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations”, 2ª Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2ª Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4ª Ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Los reactivos específicos y análogos también se pueden identificar a través de los índices de sustancias químicas conocidas preparadas por *Chemical Abstract Service of the American Chemical Society*, disponibles en la mayoría de las bibliotecas

públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (para obtener más detalles se puede consultar a *American Chemical Society*, Washington, D.C., www.acs.org). Las sustancias químicas que son conocidas pero que no se encuentran disponibles comercialmente en catálogos pueden ser preparados por fabricantes de productos de síntesis química, donde muchos de dichos proveedores de suministros químicos estándar (por ejemplo, los enumerados precedentemente) ofrecen servicios de síntesis por pedido.

Tal como se utiliza en la presente, las “condiciones adecuadas” para llevar a cabo un paso de síntesis se proveen explícitamente en la presente o son evidentes a la luz de las publicaciones dirigidas a los métodos utilizados en la química orgánica de síntesis. Los tratados y libros de referencia citados previamente que explican con detalle la síntesis de los reactivos que son de utilidad en la preparación de los compuestos de la presente invención, también proveerán las condiciones adecuadas para llevar a cabo un paso de síntesis acorde con la presente invención.

Los “clatratos”, tal como se utiliza este término en la presente, se refieren a sustancias que fijan gases, líquidos o compuestos como complejos de inclusión de modo tal que dichos complejos puedan ser manipulados en forma sólida y el constituyente incluido en él (o molécula “huésped”) será liberado posteriormente por acción de un solvente o por fusión. El término “clatrato” se utiliza indistintamente en la presente con la frase “molécula de inclusión” o con la frase “complejo de inclusión”. Los clatratos usados en la presente invención se preparan a partir de ciclodextrinas. Las ciclodextrinas son conocidas ampliamente por su capacidad para formar clatratos (es decir, compuestos de inclusión) con diversas moléculas. Véase, por ejemplo, *Inclusion Compounds*, editado por J.L. Atwood, J.E.D. Davies y D.D. MacNicol, Londres, Orlando, Academic Press, 1984; Goldberg, I., “The

Significance of Molecular Type, Shape and Complementarity in Clathrate Inclusion", *Topics in Current Chemistry* (1988), Vol. 149, págs. 2-44; Weber, E. *et al.*, "Functional Group Assisted Clathrate Formation - Scissor-Like and Root-Shaped Host Molecules", *Topics in Current Chemistry* (1988), Vol. 149, págs. 45-135; y MacNicol, D.D. *et al.*, "Clathrates and Molecular Inclusion Fenomena", *Chemical Society Reviews* (1978), Vol. 7, No. 1, págs. 65-87. Se sabe que la conversión en clatratos de ciclodextrina incrementa la estabilidad y solubilidad de determinados compuestos, facilitando de esa manera su uso como agentes farmacéuticos. Véase, por ejemplo, Saenger, W., "Ciclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1980), Vol. 19, págs. 344-362; Patente de los EE.UU. N°: 4,886,788 (Schering AG); Patente de los EE.UU. N°: 6,355,627 (Takasago); Patente de los EE.UU. N°: 6,288,119 (Ono Pharmaceuticals); Patente de los EE.UU. N°: 6,110,969 (Ono Pharmaceuticals); Patente de los EE.UU. N°: 6,235,780 (Ono Pharmaceuticals); Patente de los EE.UU. N°: 6,262,293 (Ono Pharmaceuticals); Patente de los EE.UU. N°: 6,225,347 (Ono Pharmaceuticals); y Patente de los EE.UU. N°: 4,935,446 (Ono Pharmaceuticals).

Una "ciclodextrina" se refiere a oligosacáridos cíclicos que consisten de al menos seis unidades de glucopiranosas unidas entre sí por enlaces $\alpha(1-4)$. El anillo de oligosacáridos forma un toroide con los grupos hidroxilo primarios de los residuos de glucosa que se ubican sobre el extremo estrecho del toroide. Los grupos de hidroxilo secundarios de glucopiranosas están ubicados sobre el extremo más ancho. Se ha demostrado que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión con moléculas hidrofóbicas en soluciones acuosas por unión de las moléculas en sus cavidades. La formación de dichos complejos protege a la molécula "huésped" de pérdida por evaporación, de ataques por oxígeno, luz visible y ultravioleta y de reacciones intra- e intermoleculares. Dichos

complejos también sirven para “fijar” un material volátil hasta que el complejo encuentra un entorno húmedo cálido, en cuyo momento dicho complejo se disolverá y se disociará en la molécula huésped y la ciclodextrina. A efectos de esta invención, la ciclodextrina que contiene seis unidades de glucosa se especifica como α -ciclodextrina, en tanto las ciclodextrinas con siete y ocho residuos de glucosa se denominan β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina, respectivamente. La alternativa más común para la nomenclatura de las ciclodextrinas consiste en denominar estos compuestos como cicloamilosas.

Un “cicloalquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado estable monovalente monocíclico o bicíclico que solamente consiste de átomos de carbono e hidrógeno, que posee entre tres y diez átomos de carbono y que está saturado y unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo y semejantes. A menos que en la memoria descriptiva se indique específicamente de otra manera, el término “cicloalquilo” incluye radicales cicloalquilo que están sustituidos optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^9-O^6$, $-R^9-N=N-O-R^{16}$, $-R^9-N(R^6)_2$, $-R^9-C(O)R^6$, $-R^9-C(O)O^6$, $-R^9-C(O)N(R^6)_2$, $-R^9-N(R)C(O)OR^6$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^6$, $-R^9-S(O)_tOR^6$ (donde el valor de t es 0 a 2), $-R^9-S(O)_tR^6$ (donde el valor de t es 0 a 2), $-R^9-S(O)_tN(R^6)_2$ (donde el valor de t es 0 a 2), donde cada R^6 y R^9 es como se definió previamente en el Resumen de la invención y cada R^{16} es hidrógeno, alquilo o aralquilo. A menos que en la memoria descriptiva se indique específicamente de otra manera, se considera que dicha sustitución puede ser en cualquier carbono del grupo cicloalquilo.

Un “cicloalquilenio” se refiere a un radical hidrocarbonado estable divalente monocíclico o bicíclico que solamente consiste de átomos de

carbono e hidrógeno, que posee entre tres y diez átomos de carbono y que está saturado y unido al resto de la molécula mediante dos enlaces simples, por ejemplo, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, decalinileno y semejantes. A menos que en la memoria descriptiva se indique específicamente de otra manera, el término "cicloalquileno" incluye porciones de cicloalquileno que están sustituido optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, amino y carboxi.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, iodo o flúor.

Un "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, definido previamente, que está sustituido con uno o más radicales halo, definido previamente, por ejemplo, difluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo y semejantes.

Un "haloalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_c$, donde R_c es un radical haloalquilo, definido previamente, por ejemplo, trifluorometoxi, difluorometoxi, triclorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1-fluorometil-2-fluoroetoxi, 3-bromo-2-fluoropropoxi, 1-bromometil-2-bromoetoxi y semejantes.

Un "mamífero" incluye seres humanos y animales domesticados, tal como gatos, perros, cerdo, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos y semejantes.

Los términos "optativo" u "optativamente" significan que el evento de circunstancias que se describirán seguidamente pueden tener lugar o no, y que dicha descripción incluye los casos donde dicho evento o circunstancia tiene lugar y aquellos casos en que esto no ocurre. Por ejemplo, un "arilo sustituido optativamente" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no están sustituidos.

Una "sal aceptable para uso farmacéutico" incluye sales de adición ácida y básica.

Una "sal de adición ácida aceptable para uso farmacéutico" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables biológicamente o de otra manera y que se forman con ácidos inorgánicos, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y semejantes, y ácidos orgánicos, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y semejantes.

Una "sal de adición básica aceptable para uso farmacéutico" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y semejantes. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, por ejemplo, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resina de intercambio catiónico, tal como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina; trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperazina, N-

etilpiperidina, resinas de poliaminas y semejantes. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

Las “prodrogas” indican compuestos que pueden ser convertidos bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis en los compuestos biológicamente activos de la invención. Por lo tanto, el término “prodroga” se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es aceptable para uso farmacéutico. La prodroga puede ser inactiva cuando es administrada a un sujeto que lo necesita, pero es convertida *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Típicamente, las prodrogas son transformadas rápidamente *in vivo* para obtener el compuesto principal de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. El compuesto prodroga a menudo ofrece ventajas en cuanto a solubilidad, compatibilidad tisular o liberación demorada en el organismo de un mamífero (véase, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

Se puede consultar una discusión sobre prodrogas en Higuchi, T., *et al.*, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, ACS. Symposium Series, Vol. 14, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambas incorporadas por completo en este documento a modo de referencia.

El término “prodroga” también incluye todos los vehículos unidos de forma covalente que liberan el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando dicha prodroga es administrada a un sujeto mamífero. Las prodrogas de un compuesto de la invención se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de manera tal que dichas modificaciones serán clivadas, ya sea mediante manipulación de rutina o *in vivo*, del compuesto principal de la invención. Las prodrogas incluyen los compuestos de la invención en los

cuales un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando la prodroga del compuesto de la invención es administrada a un sujeto mamífero, se cliva para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de prodrogas incluyen, entre otros, derivados acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales de alcohol y amina en los compuestos de la invención y semejantes.

Un “compuesto estable” y una “estructura estable” indican un compuesto que es suficientemente fuerte como para resistir el aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y su formulación en un agente terapéutico eficaz.

Una “cantidad eficaz para uso terapéutico” se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando es administrada a un mamífero, en particular un ser humano, que lo necesita, es suficiente para el tratamiento, definido más adelante, de trastornos inflamatorios o autoinmunes o inflamación del tracto respiratorio o pulmonar. La cantidad de compuesto de la invención que constituye una “cantidad eficaz para uso terapéutico” varía según el compuesto, el trastorno inflamatorio o autoinmune o la inflamación del tracto respiratorio o pulmonar y la severidad y la edad del mamífero a tratar, pero puede ser determinado rutinariamente por el especialista en el arte teniendo en cuenta su propio conocimiento sobre el tema y esta descripción.

Los términos “tratar” o “tratamiento”, tal como se utilizan en la presente, abarca el tratamiento de un trastorno inflamatorio o autoinmune en un mamífero, preferentemente un ser humano, o el tratamiento de una inflamación del tracto respiratorio o pulmonar en un mamífero, preferentemente un ser humano, e incluye:

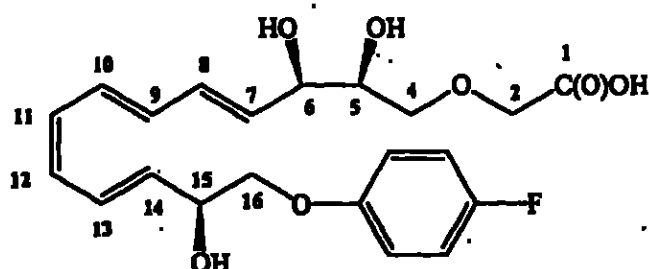
(i) prevenir la aparición del trastorno o de la inflamación en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a padecer dicho trastorno pero aún no se le ha diagnosticado;

(ii) inhibir el trastorno o la inflamación, es decir, detener su desarrollo; o

(iii) aliviar el trastorno o la inflamación, es decir, causar una regresión de dicho trastorno o inflamación.

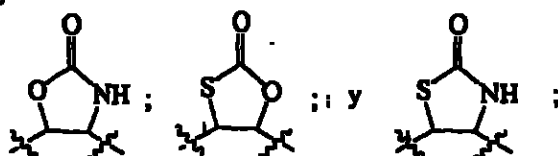
Los compuestos de la invención, como estereoisómeros únicos, como una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros o como un clatrato de ciclodextrina de los mismos o como una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos, pueden contener uno o más centros asimétricos y puede consiguiente pueden originar enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de su estereoquímica absoluta, como (R)-o (S)- o como (D)- o (L)- en el caso de aminoácidos. La presente invención incluye todos dichos isómeros posibles, así como las formas racémicas y ópticamente puras de los mismos. Los isómeros (R)- y (S)- o (D)- y (L)- ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos que se describen aquí contienen enlaces dobles olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otra manera, se considera que los compuestos incluyen ambos isómeros geométricos E y Z. Asimismo, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

La nomenclatura utilizada aquí es una forma modificada del sistema de nomenclatura I.U.P.A.C., según la cual los compuestos de la invención se denominan como derivados de la porción hexadecanoica. Por ejemplo, el siguiente compuesto de la fórmula (I) donde R^1 , R^2 y R^3 son cada uno $-OR^6$ (donde R^6 es hidrógeno); R^4 es $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ (donde R^9 es un enlace directo, R^{10} es metileno y R^{11} es $-C(O)OH$); y R^5 es fenilo sustituido en la posición 4 con flúor, es decir,

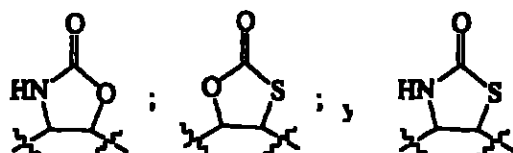


se denomina aquí como ácido (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoico. A menos que la nomenclatura indicara de otra manera, los nombres de los compuestos incluyen cualquier estereoisómero único, enantiómero, racemato o mezclas de los mismos.

A los efectos de esta descripción, en los compuestos de la invención donde R^1 y R^2 forman, junto con los carbonos a los cuales están unidos, las siguientes estructuras heterocíclicas:



se considera que dichas estructuras incluyen las siguientes estructuras inversas.



B. Utilidad de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención son análogos de lipoxina A_4 que presentan una actividad biológica similar a la lipoxina A_4 natural, pero con una mayor resistencia a la degradación metabólica. Por consiguiente, los compuestos de la invención son de utilidad para tratar trastornos inflamatorios o autoinmunes en mamíferos, en particular en seres humanos. En particular, los compuestos de la invención son de utilidad para inhibir una inflamación aguda o crónica o una respuesta inflamatoria o autoinmune que está mediada por neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T,

células NK u otras células inmunes que contribuyen en la patogénesis de enfermedades inflamatorias, inmunes o autoinmunes. Los compuestos también son de utilidad en el tratamiento de trastornos proliferativos incluyendo, por ejemplo, los que están asociados con estados excepcionales en la respuesta inflamatoria o inmune, tal como cáncer. Los compuestos también son de utilidad como inhibidores de respuestas angiogénicas en la patogénesis de cáncer.

Por consiguiente, los compuestos se pueden usar para tratar los siguientes trastornos inflamatorios o autoinmunes en mamíferos, en particular seres humanos: reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, dermatitis por contacto alérgica, rinitis alérgica, dermatitis por contacto irritante química y no específica, urticaria, dermatitis atópica, psoriasis, shock séptico o endotóxico, shock hemorrágico, síndromes de tipo shock, síndromes de fragilidad capilar, síndromes inducidos por la inmunoterapia de cáncer, síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock traumático, neumonías inducidas por patógenos e inmunes, lesión pulmonar mediada por complejos inmunes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y trauma post-quirúrgico, úlceras gastrointestinales, enfermedades asociadas con lesiones por reperusión-isquemia incluyendo isquemia e infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal aguda, enfermedad intestinal isquémica y accidente cerebrovascular hemorrágico o isquémico agudo, glomerulonefritis mediada por complejos inmunes, enfermedades autoinmunes incluyendo diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, osteoartritis y lupus sistémico eritematoso, rechazo de trasplante de órganos agudo y crónico, arteriosclerosis y fibrosis de trasplantes, trastornos cardiovasculares incluyendo hipertensión, arterosclerosis, aneurisma, isquemia crítica de extremidades, enfermedad oclusiva de arterias periféricas y síndrome de Reynaud, complicaciones

de diabetes incluyendo nefropatía diabética, neuropatía y retinopatía, trastornos oculares incluyendo degeneración macular y glaucoma, trastornos neurodegenerativos incluyendo neurodegeneración retardada en accidentes cerebrovasculares, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, encefalitis y demencia por HIV, dolor inflamatorio y neuropático, incluyendo dolor artrítico, enfermedad periodontológica incluyendo gingivitis, infecciones de oído, migraña, hiperplasia prostática benigna, distintos tipos de cáncer incluyendo, por ejemplo, leucemias y linfomas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanoma maligno, carcinoma renal, tumores de cabeza y cuello y cáncer colorrectal.

Los compuestos también son de utilidad para tratar la foliculitis inducida por inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) o de quinasas del receptor factor de crecimiento epidérmico (EGFR) usados en el tratamiento de tumores sólidos. Los ensayos clínicos han revelado que la foliculitis (inflamación del folículo piloso manifestado por un rash o sarpullido severo de la piel de tipo acné en la cara, pecho y espalda superior) constituye un importante efecto secundario limitante de la dosis de dichos tratamientos. Dicha foliculitis está asociada con una infiltración de neutrófilos lo cual sugiere que hay productos secretados por neutrófilos activados que son la causa de la inflamación. Los análogos de lipoxina A₄ de la presente invención inhiben la inflamación mediada por neutrófilos o eosinófilos y por ello son de utilidad en el tratamiento de dicha foliculitis, mejorando así la calidad de vida de los pacientes tratados por cáncer además de permitir un incremento en la dosificación del inhibidor del EGF o del inhibidor de la quinasa del EGFR o una prolongación en la duración del tratamiento, dando como resultado una mayor eficacia del inhibidor deseado.

Los compuestos también son de utilidad en el tratamiento de inflamaciones pulmonares y respiratorias, incluyendo, por ejemplo, asma,

bronquitis crónica, bronquiolitis, bronquiolitis obliterans (incluyendo dicho trastorno una neumonía posterior), inflamación alérgica del tracto respiratorio (incluyendo rinitis y sinusitis), granuloma eosinofílico, neumonías, fibrosis pulmonares, manifestaciones pulmonares de enfermedades del tejido conectivo, lesiones pulmonares agudas o crónicas, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, síndrome de dificultad respiratoria de adultos y otros trastornos inflamatorios no infecciosos de los pulmones caracterizados por infiltración de eosinófilos.

Por ejemplo, los compuestos de la invención son de utilidad en la inhibición de: inflamación mediada por eosinófilos de pulmones o tejidos; inflamación mediada por neutrófilos de pulmones; inflamación mediada por linfocitos de pulmones; producción de citoquinas y quimioquinas, incluyendo interleuquina-5, interleuquina-13 y eotaxina; generación de mediadores de lípidos; incluyendo prostaglandina E_2 y leucotrienos de cisteinilo; hipersensibilidad de las vías respiratorias; e inflamaciones de vías respiratorias y vasculares.

C. Evaluación de los compuestos de la invención

Una característica distintiva de la inflamación es la adhesión y trans migración a través del endotelio de neutrófilos, eosinófilos y otras células inflamatorias. Se observa un proceso similar para la migración de células a través de las células epiteliales polarizadas que tiene lugar en pulmones, tracto gastrointestinal y otros órganos. Hay modelos de cultivo celular de estos procesos disponibles y se han utilizado para mostrar que la lipoxina A_4 y los análogos estables de lipoxina A_4 inhiben la trans migración de neutrófilos humanos a través de células endoteliales y células epiteliales humanas, incluyendo la línea de células epiteliales intestinales humana T₈₄. Por consiguiente, el especialista en el arte puede evaluar los compuestos de la invención por su capacidad para inhibir la trans migración de neutrófilos y eosinófilos humanos a través de células

endoteliales y células epiteliales humanas llevando a cabo ensayos similares a los descritos en Colgan, S.P., et al., *J. Clin. Invest.* (1993), Vol. 92, N° 1, págs. 75-82 y Serhan, C.N., et al., *Biochemistry* (1995), Vol. 34, N° 44, págs. 14609-14615.

Se puede usar el modelo de la bolsa de aire y/o el modelo de peritonitis inducido por zymosan en ratón para evaluar la eficacia *in vivo* de los compuestos de la invención en el tratamiento de una respuesta inflamatoria. Estos constituyen modelos experimentales agudos de inflamación caracterizados por infiltración de células inflamatorias en un área localizada. Véase, por ejemplo, los ensayos *in vivo* descritos en Ajuebor, M.N., et al., *Immunology* (1998), Vol. 95, págs. 625-630; Gronert, K., et al., *Am. J Pathol.* (2001), Vol. 158, págs. 3-9; Pouliot, M., et al., *Biochemistry* (2000), Vol. 39, págs. 4761-4768; Clish, C.B., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* (1999), Vol. 96, págs. 8247-8252; y Hachicha, M., et al., *J. Exp. Med.* (1999), Vol. 189, págs. 1923-30.

Los modelos en animales (es decir, ensayos *in vivo*) también se pueden utilizar para determinar la eficacia de los compuestos de la invención en el tratamiento de asma y trastornos relacionados del tracto respiratorio y pulmonar, incluyendo, por ejemplo, asma. Véase, por ejemplo, los ensayos que se describen en De Sanctis, G.T. et al., *Journal of Clinical Investigation* (1999), Vol. 103, págs. 507-515 y Campbell, E.M., et al., *J. Immunol.* (1998), Vol. 161, N° 12, págs. 7047-7053.

D. Administración de los compuestos de la invención

La administración de un compuesto de la invención, como un estereoisómero único, una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros o como un clatrato de ciclodextrina del mismo o como una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo utilizando cualquiera de los modos de administración o agentes aceptadas para utilidades similares. Por lo tanto, la administración puede

ser, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral, pulmonar, tópica, transdérmica o rectal, en la forma de un sólido, semi-sólido, polvo liofilizado, o como formas de dosificación líquidas, tal como por ejemplo, tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina blanda elástica y dura, polvos, soluciones, suspensiones, aerosoles, parches o semejantes, preferentemente en formas de dosificación unitarias adecuadas para una administración simple de dosificaciones precisas. Las composiciones incluirán un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de la invención como el/un agente activo y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

En general, dependiendo del modo de administración pretendido, las composiciones aceptables para uso farmacéutico van a contener entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 99,9% en peso de uno o varios compuestos de la invención, como un estereoisómero único, una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros o como un clatrato de ciclodextrina de los mismos o como una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos y entre 99,9% y 1,0% en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. Preferentemente, la composición comprenderá entre aproximadamente 5% y 75% en peso de uno o varios compuestos de la invención o como un estereoisómero único, una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros o como un clatrato de ciclodextrina de los mismos o como una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos, siendo el resto excipientes farmacéuticos adecuados.

La ruta de administración preferida es la vía oral, usando un régimen de dosificación diario conveniente que puede ser ajustado según el grado de severidad del estado de enfermedad a tratar. Para dicha administración por vía oral, se forma una composición aceptable para uso farmacéutico que contiene uno o varios compuestos de la invención,

como un clatrato de ciclodextrina de los mismos o como una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos, y adyuvantes optativos aceptables para uso farmacéutico en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para así formar una solución o suspensión.

Si se deseara, la composición farmacéutica de la invención también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares, tal como agentes humectantes o emulsionantes, agentes reguladores del pH, antioxidantes y semejantes, tal como, por ejemplo, ácido cítrico, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

Los métodos para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los especialistas en este arte; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990). La composición que será administrada va a contener, de todos modos, una cantidad eficaz para uso terapéutico de un compuesto de la invención, como un estereoisómero único, una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros o como un clatrato de ciclodextrina del mismo o como una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, para el tratamiento de un estado de enfermedad caracterizado por una inflamación de acuerdo con las descripciones de esta invención.

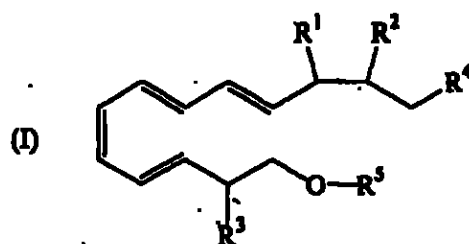
Los compuestos de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico, son administrados en una cantidad eficaz para uso terapéutico que varía dependiendo de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y extensión de la acción del compuesto; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente, el modo y momento de administración; la velocidad de excreción; la combinación de drogas; la severidad de los estados de enfermedad particulares y del huésped

sometido a terapia. En general, una dosis diaria terapéuticamente eficaz comprende entre aproximadamente 0,14 mg y aproximadamente 14,3 mg/kg de peso corporal por día de un compuesto de la invención, como un estereoisómero único, como una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros o como un clatrato de ciclodextrina del mismo o como una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo; con preferencia, entre aproximadamente 0,7 mg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; y con mayor preferencia, entre aproximadamente 1,4 mg y aproximadamente 7,2 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, para una administración a una persona de 70 kg, el rango de dosificación comprenderá entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1,0 gramo por día de un compuesto de la invención, como un estereoisómero único, como una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros o como un clatrato de ciclodextrina del mismo o como una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, con preferencia entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 700 mg por día, y con mayor preferencia entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg por día.

E. Realizaciones preferidas

Entre los compuestos de la invención como se han descrito en el Resumen de la invención, se prefieren particularmente diversos grupos de compuestos.

Por lo tanto, un grupo preferido de compuestos de la invención, son los compuestos de la fórmula (I):



donde:

como un estereoisómero único, una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros o como un clatrato de ciclodextrinas de los mismo o como una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismo, por incorporación de uno o más de los excipientes aceptables para uso farmacéutico empleados normalmente, tal como, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, derivados de éter de celulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, citrato, galato de propilo y semejantes. Dichas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y semejantes.

Preferentemente, dichas composiciones tomarán la forma de cápsulas, capsuletas o tabletas y por ello también van a contener un diluyente, tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico y semejantes; un desintegrante tal como croscarmellosa sódica o derivados de la misma, un lubricante tal como estearato de magnesio y semejantes; y un aglutinante tal como un almidón, goma acacia, polivinilpirrolidona, gelatina, derivados de éter de celulosa y semejantes.

Los compuestos de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos, también se pueden formular en un supositorio usando, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 50% de ingrediente activo dispuesto en un vehículo que se disuelve lentamente dentro del cuerpo, por ejemplo, polioxietilenglicoles y polietilenglicoles (PEG), por ejemplo, PEG 1000 (96%) y PEG 4000 (4%).

Las composiciones líquidas para administrar farmacéuticamente se pueden preparar, por ejemplo, por disolución, dispersión, etc., de uno o varios compuestos de la invención (entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 20%), como estereoisómeros únicos, como una mezcla de estereoisómeros o como una mezcla racémica de estereoisómeros o

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno en forma independiente halo, $-OR^6$, $-SR^6$ o $-N(R^7)R^8$;

cada R^4 es $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (donde t es entre 0 y 2), o $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi);

cada R^6 es en forma independiente hidrogeno, alquilo, aralquilo, $-C(O)R^7$ o $-C(O)OR^7$;

cada R^7 es en forma independiente hidrogeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

R^8 es en forma independiente hidrogeno, alquilo, arilo, aralquilo, o cicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, $-N(R^7)_2$, y $-C(O)OR^7$);

cada R^9 es en forma independiente un enlace simple o una cadena alquileno lineal o ramificada;

cada R^{10} es en forma independiente una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, una cadena alquinileno lineal o ramificada o un cicloalquileno;

cada R^{11} es en forma independiente $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$;

R^{12} es arilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo y haloalcoxi);

R^{13} es una cadena alquileo ramificada, una cadena alquilenilo lineal o ramificada o un cicloalquileo.

Entre este grupo de compuestos, un subgrupo preferido de compuestos es el subgrupo de compuestos donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno en forma independiente halo, $-OR^6$, o $-SR^6$; R^4 es $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi);

cada R^6 es en forma independiente hidrogeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

cada R^7 es en forma independiente hidrogeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

R^9 es un enlace simple o una cadena alquileo lineal o ramificada;

R^{10} es una cadena alquileo lineal o ramificada, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, una cadena alquilenilo lineal o ramificada o un cicloalquileo; y R^{11} es $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$.

Entre este subgrupo de compuestos, una clase preferida de compuestos es la clase de compuestos donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno $-OR^6$;

R^4 es $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi);

R^6 es hidrogeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

cada R^7 es en forma independiente hidrogeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

R^9 es un enlace simple;

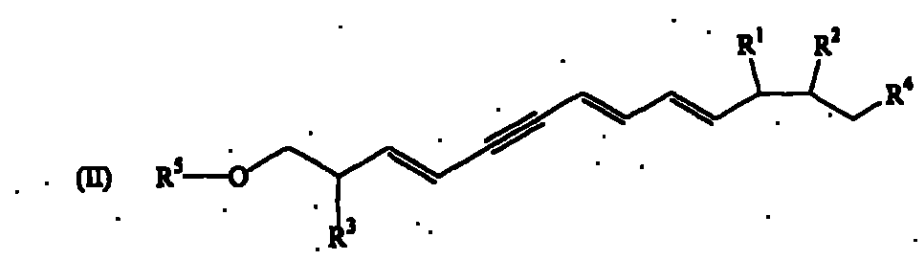
R^{10} es una cadena alquileo lineal o ramificada, una cadena alqueno lineal o ramificada, o una cadena alquino lineal o ramificada; y

R^{11} es $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$.

Entre esta clase de compuestos, los compuestos preferidos se seleccionan entre el grupo que comprende los siguientes compuestos:

metiléster del ácido (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoico; y
 ácido (5*S*,6*R*,7*E*,9*E*,11*Z*,13*E*,15*S*)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoico.

Otro grupo preferido de compuestos de la invención es el grupo de compuestos de la fórmula (II):



donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno en forma independiente halo, $-OR^6$, $-SR^6$ o $-N(R^7)R^8$;

cada R^4 es $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (donde t es entre 0 y 2), o $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$.

R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi);

cada R^6 es en forma independiente hidrogeno, alquilo, aralquilo, $=C(O)R^7$ o $-C(O)OR^7$; cada R^7 es en forma independiente hidrogeno,

alquilo, arilo, o aralquilo;

R^8 es en forma independiente hidrogeno, alquilo, arilo, aralquilo, o cicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, $-N(R^7)_2$, y $-C(O)OR^7$);

cada R^9 es en forma independiente un enlace simple o una cadena alquilenol lineal o ramificada;

cada R^{10} es en forma independiente una cadena alquilenol lineal o ramificada, una cadena alquilenol lineal o ramificada, una cadena alquilenol lineal o ramificada o un cicloalquilenol;

cada R^{11} es en forma independiente $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$;

R^{12} es arilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo y haloalcoxi);

R^{13} es una cadena alquilenol ramificada, una cadena alquilenol lineal o ramificada o un cicloalquilenol.

Entre este grupo de compuestos, un subgrupo preferido de compuestos es el subgrupo de compuestos donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno en forma independiente halo, $-OR^6$, o $-SR^6$;

R^4 es $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 es arilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi);

cada R^6 es en forma independiente hidrogeno, alquilo, arilo, o

aralquilo;

cada R^7 es en forma independiente hidrogeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

R^9 es un enlace simple o una cadena alquilenio lineal o ramificada;

R^{10} es una cadena alquilenio lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada o un cicloalquilenio; y

R^{11} es $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$.

Entre este subgrupo de compuestos, una clase preferida de compuestos es la clase de compuestos donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno $-OR^6$;

R^4 es $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi);

R^6 es hidrogeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

cada R^7 es en forma independiente hidrogeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

R^9 es un enlace simple;

R^{10} es una cadena alquilenio lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, o una cadena alquinileno lineal o ramificada; y

R^{11} es $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$.

Entre esta clase de compuestos, los compuestos preferidos se seleccionan entre el grupo que comprende los siguientes compuestos:

metiléster del ácido (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico;

ácido (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico;

metiléster del ácido (5S,6S,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-

5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trim-11-inoico; y

ácido (5S,6S,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico.

Entre los métodos para utilizar los compuestos de la invención como se han descrito en el Resumen de la invención, una utilización preferida de los compuestos es el tratamiento de psoriasis, dermatitis atópica, esclerosis múltiple o accidente cerebrovascular agudo hemorrágico o isquémico en humanos. Otro uso preferido de los compuestos es el tratamiento de asma en humanos.

F. Preparación de los compuestos de la invención

Queda entendido que en la siguiente memoria descriptiva, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas descritas son permisibles solamente si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

Los especialistas también podrán apreciar que en los procesos que se describen a continuación, los grupos funcionales de los compuestos intermediarios pueden estar protegidos por grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para 1,2-dihidroxilo incluyen grupos formadores de cetalo y acetal. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R (donde R es alquilo, arilo o aralquilo), p-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen alquil-, aril- o aralquilésteres.

Los grupos protectores se pueden agregar o retirar de acuerdo con técnicas estándar, que son bien conocidas por los especialistas en la

materia y como se describe en la presente. El uso de grupos protectores está descrito en detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience. El grupo protector también puede ser una resina de polímero como por ejemplo una resina de Wang resin o una resina de cloruro de 2-chlorotritilo .

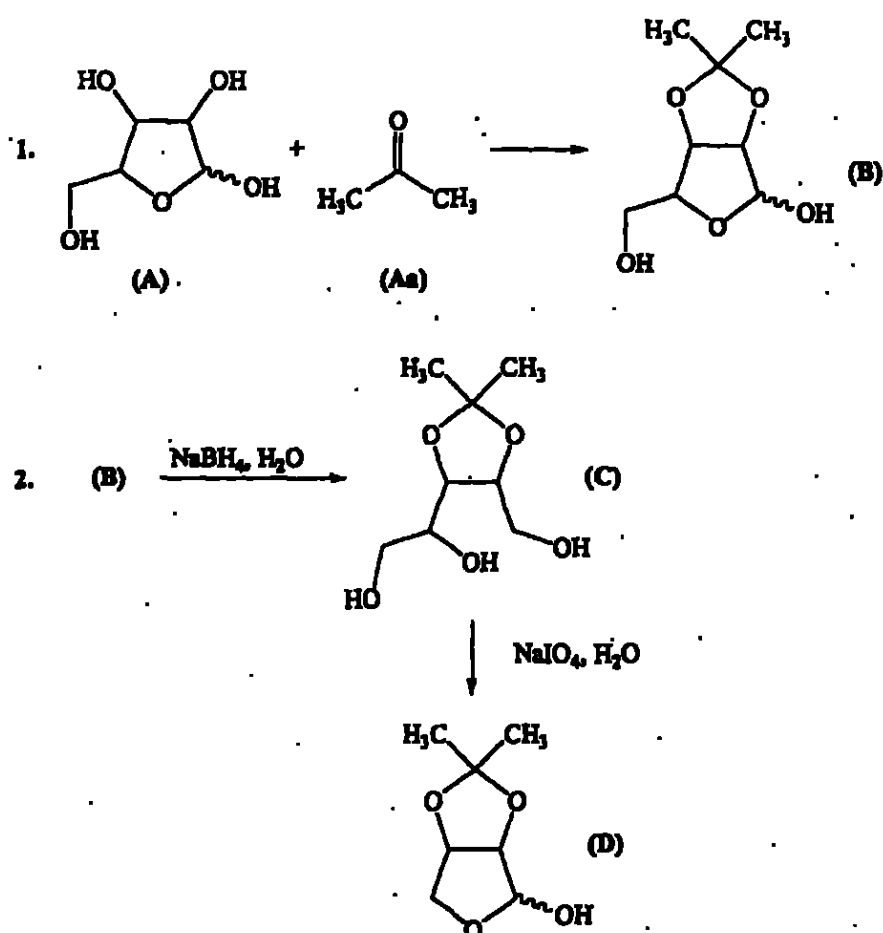
Los especialistas también apreciarán que, aunque dichos derivados protegidos de los compuestos de la fórmula (I) y fórmula (II), según se ha descrito en el Resumen de la invención, pueden carecer de actividad farmacológica como tales y pueden ser administrados a un mamífero que tiene un trastorno inflamatorio o autoinmune, o una inflamación pulmonar o de las vías respiratorias, y después ser metabolizados en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados por lo tanto pueden ser descritos como "prodrogas". Todas las prodrogas de compuestos de la fórmula (I) y (II) están incluidas dentro del alcance de la invención.

Para mayor conveniencia, solamente los compuestos de la invención donde R^9 es un enlace y R^1 , R^2 , y R^3 son hidroxí se representan en los siguientes Esquemas de Reacción. Queda entendido además, que los especialistas podrán obtener otros compuestos de la invención a la luz de la siguiente descripción, que incluye Métodos de Preparación y Ejemplos, usando información con los especialistas con conocimiento normal en el campo de la síntesis orgánica.

1. Preparación de compuestos de la fórmula (D)

Los compuestos de la fórmula (D) son intermediarios en la preparación de la invención. Se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 1:

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Los compuestos de la fórmula (A) y fórmula (Aa) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas en la materia.

Generalmente, los compuestos de la fórmula (D) se preparan en primer lugar tratando un compuesto de la fórmula (A) con una cetona de la fórmula (Aa) en presencia de un ácido, preferentemente ácido sulfúrico, a temperatura ambiente durante aproximadamente entre 30 minutos y 2 horas, preferentemente durante aproximadamente 1,5 horas. El pH de la mezcla de reacción resultante luego se ajusta a aproximadamente pH 7,0 con una base apropiada. El compuesto de la fórmula (B) luego se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento, como por ejemplo filtración y concentración.

El compuesto de la fórmula (B) en un solvente prótico, preferentemente agua, luego se trata con un agente reductor apropiado,

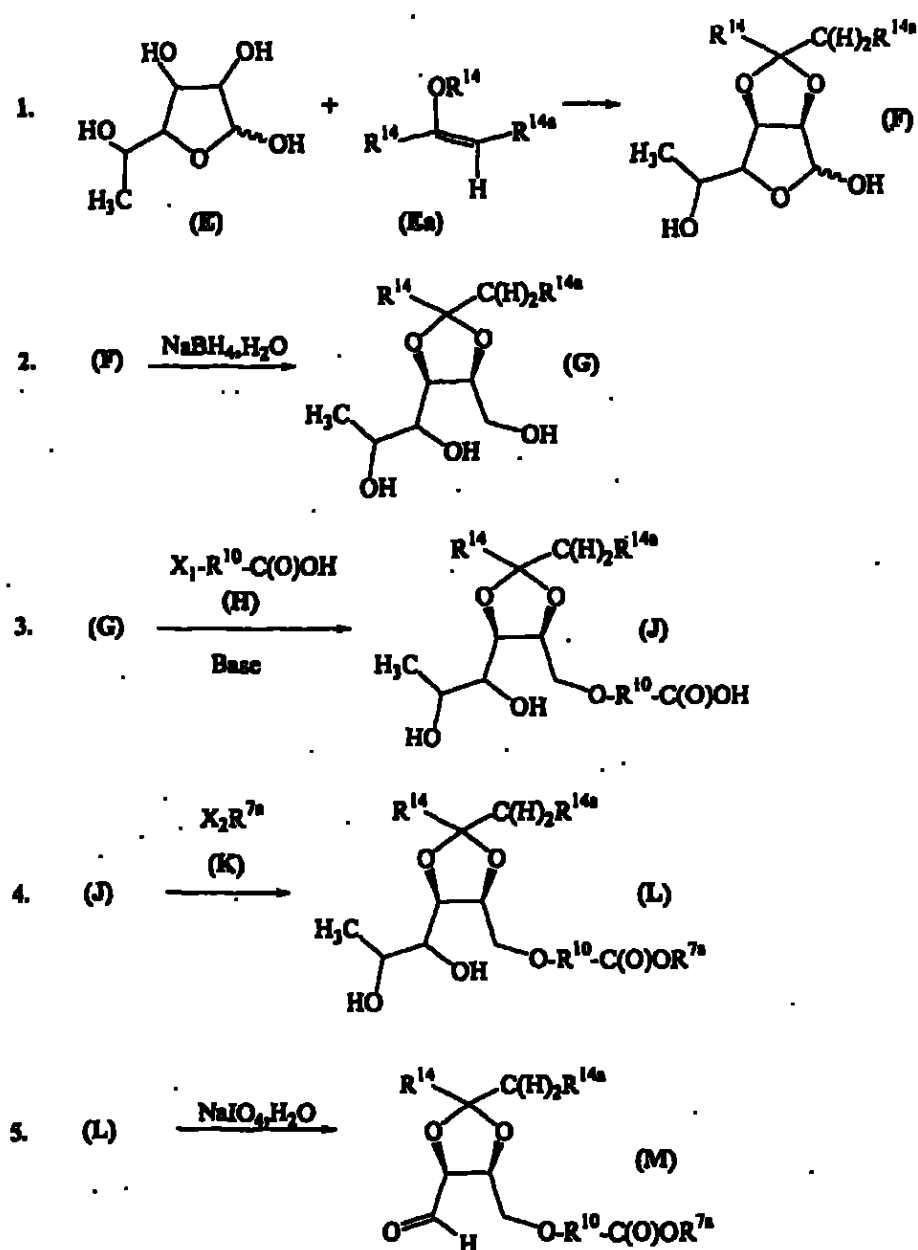
preferentemente borohidruro de sodio, a temperaturas entre aproximadamente 0°C y 5°C. La mezcla de reacción se agita durante entre aproximadamente 1 hora y 2 horas, preferentemente durante aproximadamente 2 horas, antes de agregar un ácido suave para consumir el exceso de agente reductor presente y para ajustar el pH a aproximadamente pH 6,0. La mezcla de reacción resultante se enfría a entre aproximadamente 0°C y 5°C. Luego se agrega a la mezcla un agente de separación de gliol, como por ejemplo peryodato de sodio. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante entre aproximadamente 1 hora y 2 horas, preferentemente durante aproximadamente 2 horas. El compuesto de la fórmula (D) luego se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento, como por ejemplo extracción orgánica y concentración.

Como alternativa, pueden utilizarse otras cetonas de alquilo, arilo y aralquilo en lugar de la cetona de la fórmula (Aa) para formar el acetal de la fórmula (B). Además, puede utilizarse un aldehído apropiado en lugar de la cetona de la fórmula (Aa) para formar el acetal correspondiente, que puede tratarse a continuación como se describe en la presente para formar el compuesto de la fórmula (D). Para una descripción de diversos grupos protectores para 1,2-dioles, véase Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience.

2. Preparación de compuestos de la fórmula (M)

Los compuestos de la fórmula (M) son intermediarios en la preparación de los compuestos de la invención. Se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 2 donde R^{7a} es alquilo, arilo o aralquilo, R¹⁰ es como se describió precedentemente en el Resumen de la invención, cada R¹⁴ es en forma independiente hidrógeno o alquilo, R^{14a} es hidrógeno o alquilo, y X₁ y X₂ son cada uno en forma independiente halo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



Los compuestos de la fórmula (E), fórmula (Ee), fórmula (H) y fórmula (K) están disponibles comercialmente, o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en el arte.

Generalmente, los compuestos de la fórmula (M) se preparan eliminando en primer lugar agua, en caso necesario, del compuesto de la fórmula (E) mediante técnicas estándar. El compuesto de la fórmula (E), en un solvente anhidro aprótico, como por ejemplo acetona donde cada R^{14} es metilo y R^{14a} es hidrógeno, luego se trata con un compuesto de la fórmula (Ea) en presencia de un catalizador ácido, como por ejemplo

ácido di-10-canforsulfónico, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, preferentemente durante aproximadamente 3 horas, y luego se basifica mediante el agregado de una base, como por ejemplo amoníaco gaseoso. El compuesto de la fórmula (F) luego se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislación, como por ejemplo filtración, concentración, extracción orgánica y concentración.

Una solución acuosa del compuesto de la fórmula (F) luego se trata con un agente reductor, preferentemente borohidruro de sodio frío en agua. La mezcla de reacción resultante se agita durante aproximadamente 3 horas a aproximadamente 6 horas, preferentemente durante aproximadamente 5 horas, y luego se trata con un ácido, preferentemente ácido acético, para eliminar el exceso de borohidruro y para ajustar el pH a aproximadamente 6,0. El compuesto de la fórmula (G) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar, como por ejemplo extracción de la capa acuosa y concentración de la misma.

El compuesto de la fórmula (G) luego se trata con un compuesto de la fórmula (H) en presencia de una base, preferentemente hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 6 horas a aproximadamente 24 horas, preferentemente durante aproximadamente 12 horas. El compuesto de la fórmula (J) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislación y se disuelve en un solvente aprótico, preferentemente dimetilformamida (DMF). Un compuesto de la fórmula (K) luego se agrega a la solución, y la mezcla resultante se agita durante aproximadamente 6 horas a aproximadamente 24 horas, preferentemente durante aproximadamente 12 horas. El compuesto de la fórmula (L) luego se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislación, como por ejemplo lavado salino, extracción y concentración.

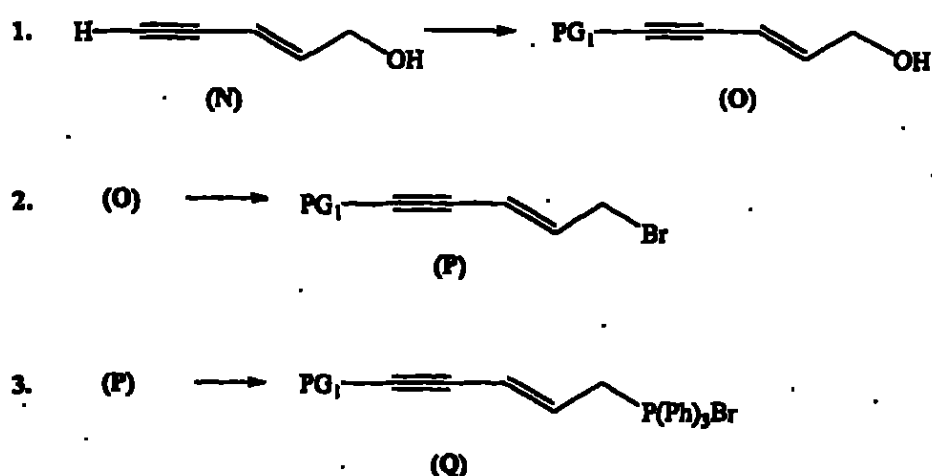
El compuesto de la fórmula (L) en agua y un solvente aprótico

polar, como por ejemplo acetona, se tratan con un agente de separación de glicol, como por ejemplo peryodato de sodio. El compuesto de la fórmula (M) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislación, como por ejemplo extracción, lavado salino y concentración.

3. Preparación de compuestos de la fórmula (O)

Los compuestos de la fórmula (Q) son intermediarios en la preparación de los compuestos de la invención. Se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 3 donde Ph es fenilo y PG_1 es un grupo protector para la triple ligadura, por ej., fenildimetilsililo, difenilmetilsililo, o trimetilsililo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



El compuesto de la fórmula (N) está disponible comercialmente y puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en el arte.

Generalmente, el reactivo de Wittig de la fórmula (Q) se prepara deshidrogenando en primer lugar el compuesto de la fórmula (N) mediante tratamiento con un compuesto organometálico, preferentemente n-butilitio, a temperaturas de entre -30°C y -15°C , preferentemente a aproximadamente -20°C . Un grupo protector, preferentemente trimetilsililo, se agrega luego al compuesto bajo condiciones estándar para generar grupos protectores. El compuesto protegido de la fórmula

(O) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento, como por ejemplo extracción de las capas orgánicas y concentración.

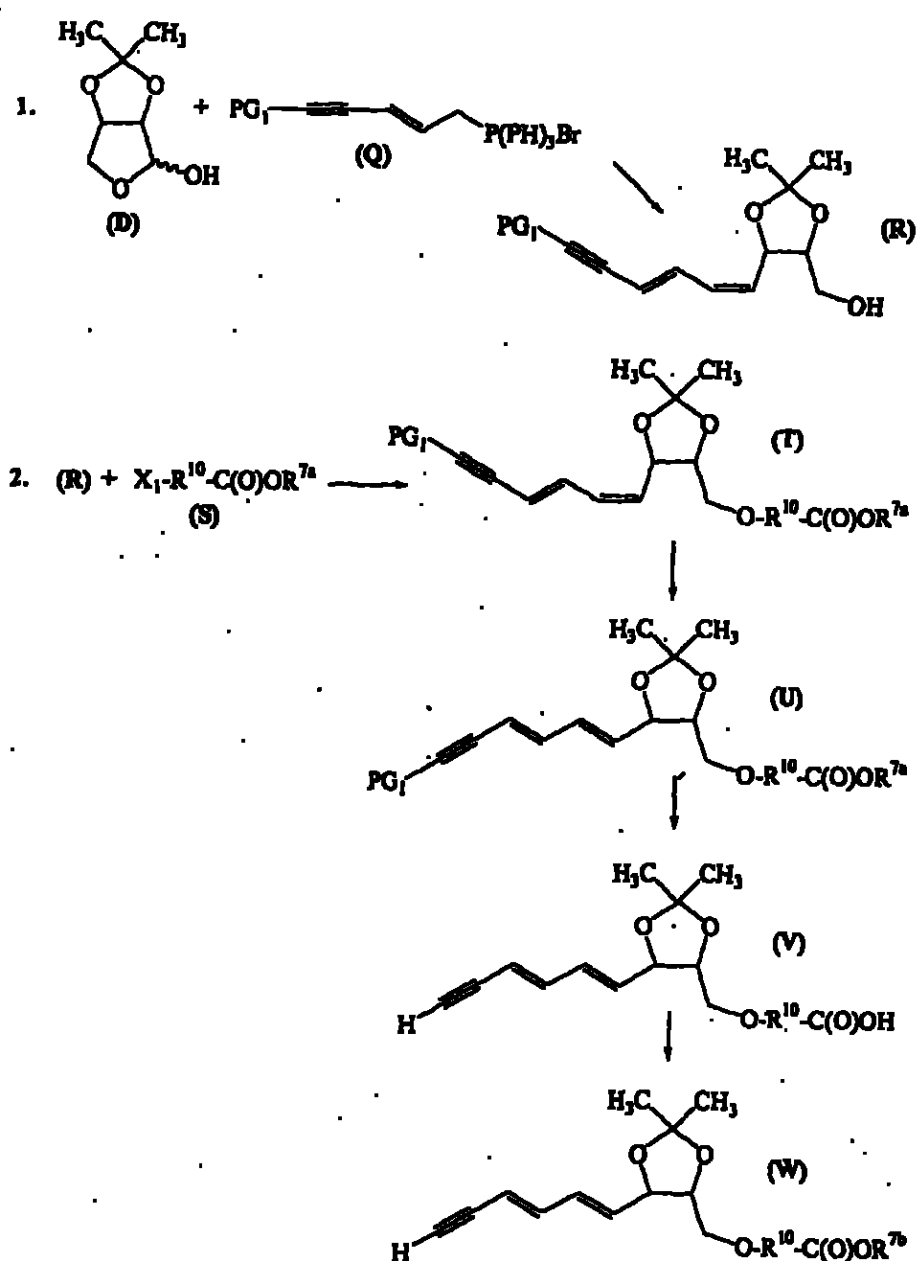
El compuesto de la fórmula (O) en un solvente aprótico, preferentemente diclorometano, luego se trata con un agente de bromación, como por ejemplo N-bromosuccinimida, en presencia de trifenilfosfina a temperaturas de entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 0°C . La mezcla de reacción se deja entibiar a temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, preferentemente durante aproximadamente 2 horas. El compuesto de la fórmula (P) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento, como por ejemplo concentración y trituración con un solvente orgánico inerte, como por ejemplo hexano.

El compuesto de la fórmula (P) luego se trata con un ligero exceso de cantidad molar de una triarilfosfina o trialquilfosfina, preferentemente trifenilfosfina, bajo condiciones estándar de formación de reactivo de Wittig para formar el iluro de fósforo de la fórmula (Q) (el reactivo de reacción de Wittig).

4. Preparación de compuestos de la fórmula (W)

Los compuestos de la fórmula (W) son intermediarios en la preparación de los compuestos de la invención. Se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 4 donde PG_1 es un grupo protector, X, es halo, R^{10} es como se describió precedentemente en el Resumen de la invención, y R^{7a} y R^{7b} son cada uno en forma independiente alquilo, arilo o aralquilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 4



Los compuestos de la fórmula (D) y fórmula (Q) se preparan mediante los métodos revelados en la presente invención. Los compuestos de la fórmula (S) están disponibles comercialmente, o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en el arte.

Generalmente, los compuestos de la fórmula (W) se preparan en primer lugar tratando un compuesto de la fórmula (D) con una cantidad

molar en ligero exceso de un compuesto de la fórmula (Q) bajo condiciones estándar de reacción de Wittig para formar un compuesto de la fórmula (R), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento.

El compuesto de la fórmula (R) luego se trata con un compuesto de la fórmula (S) en un solvente aprótico, como por ejemplo tetrahidrofurano (THF) en presencia de una base fuerte, como por ejemplo hidróxido de sodio, y a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C, preferentemente a aproximadamente 63°C. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. El compuesto de la fórmula (T) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento como por ejemplo extracción orgánica y concentración.

El compuesto de la fórmula (T) en un solvente aprótico, como por ejemplo cloruro de metileno, se trata con yodo elemental a temperatura ambiente bajo condiciones estándar. El isómero geométrico de la fórmula (U) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento.

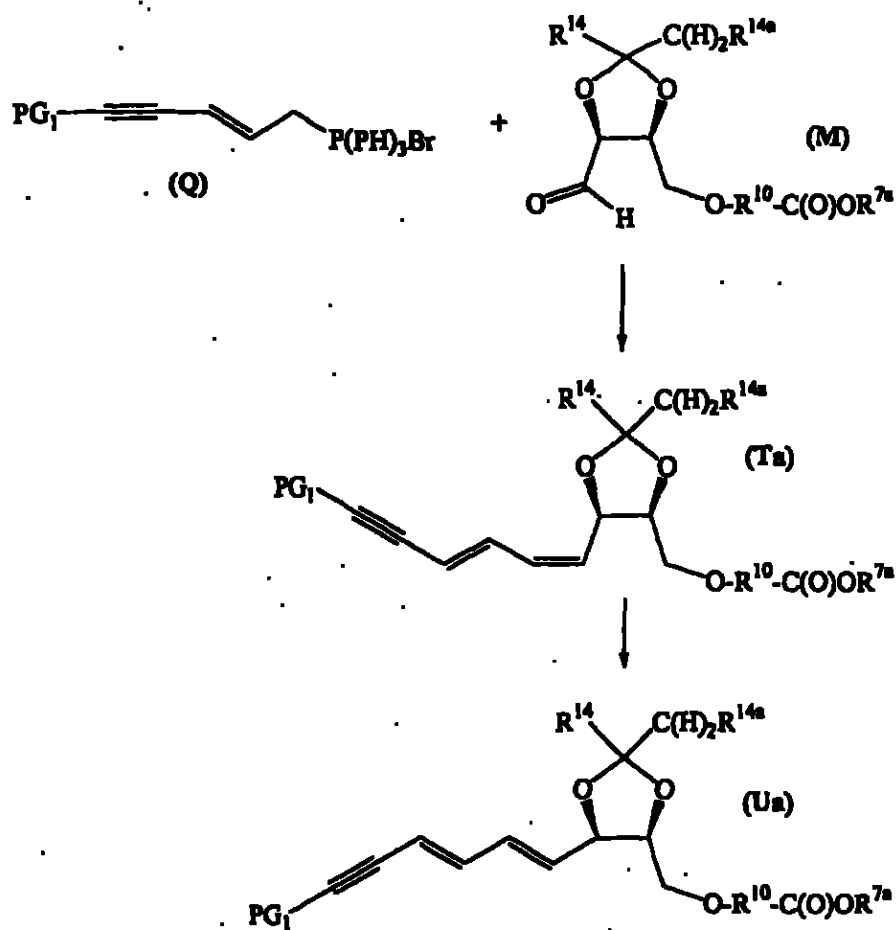
El compuesto de la fórmula (U) en un solvente aprótico, como por ejemplo THF, que luego es desprotegido e hidrolizado al compuesto de la fórmula (V) bajo condiciones estándar de protección e hidrólisis. El compuesto de la fórmula (V) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento, como por ejemplo extracción y concentración.

El compuesto de la fórmula (V) en un solvente aprótico luego se trata con un agente de esterificación, como por ejemplo trimetilsilildiazometano, bajo condiciones de esterificación estándar para formar el compuesto de la fórmula (W), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento, como por ejemplo extracción, concentración y purificación mediante cromatografía.

5. Preparación de compuestos de la fórmula (Ta) y Fórmula (Ua)

Los compuestos de la fórmula (Ua) y fórmula (Ua) son intermediarios en la preparación de los compuestos de la invención y se pueden preparar como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 5 donde R^{7a} es alquilo, arilo o aralquilo, R^{10} es como se describió precedentemente en el Resumen de la invención, R^{14} es alquilo y R^{14a} , es hidrógeno o alquilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 5



Los compuestos de la fórmula (Q) y fórmula (M) se preparan de acuerdo con los métodos revelados en la presente invención.

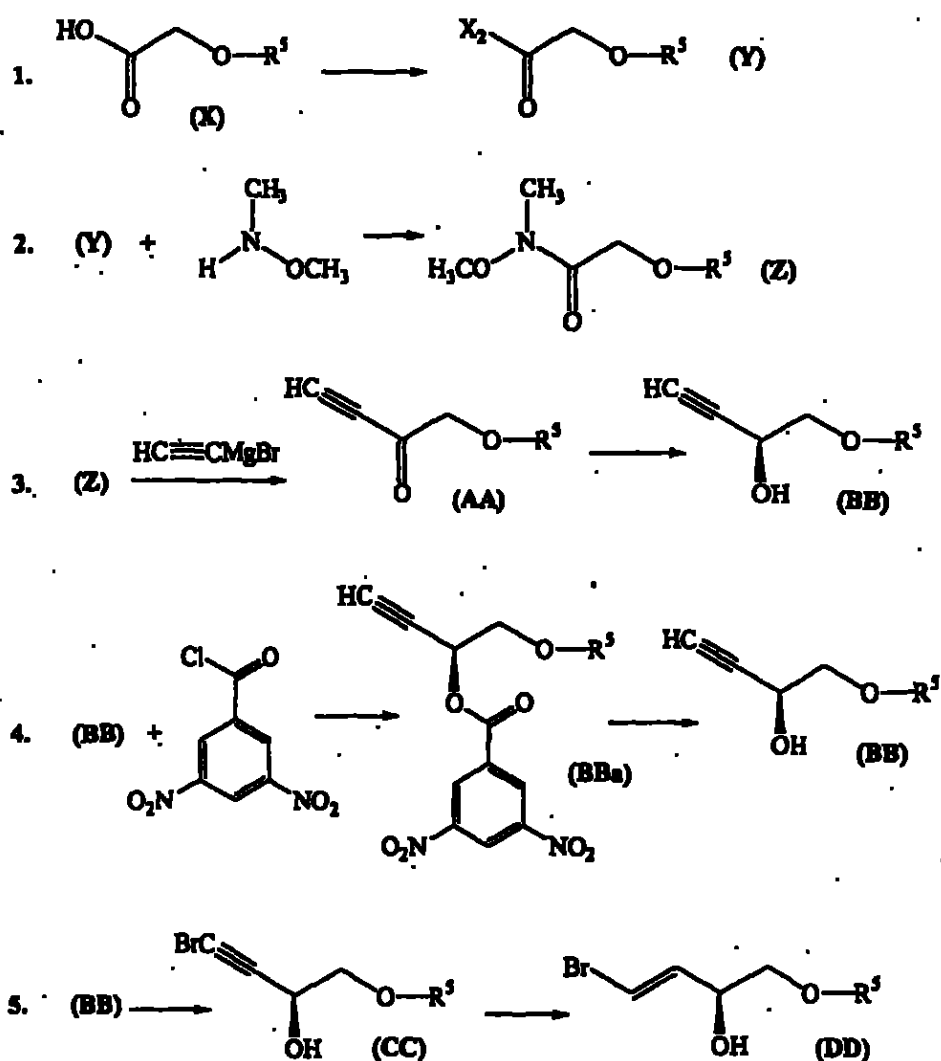
Generalmente, los compuestos de la fórmula (Ua) se preparan en primer lugar tratando un compuesto de la fórmula (M) con una cantidad

molar en ligero exceso de un compuesto de la fórmula (Q) bajo condiciones estándar de reacción de Wittig para formar un compuesto de la fórmula (Ta), que luego se trata con yodo elemental bajo condiciones similares a las descritas precedentemente para formar compuestos de la fórmula (Ua). El compuesto de la fórmula (Ua) luego se trata de manera similar a la descrita precedentemente para los compuestos de la fórmula (U) para formar el compuesto correspondiente de la fórmula (W) como se describió precedentemente.

6. Preparación de compuestos de la fórmula (DD)

Los compuestos de la fórmula (DD) son intermediarios en la preparación de los compuestos de la invención. Se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 6 donde R^5 es como se describió precedentemente en el Resumen de la invención, y X_2 es halo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 6



Los compuestos de la fórmula (X), *N,O*-dimetilhidroxilamina, bromuro de etinilmagnesio y cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo están disponibles comercialmente, o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en el arte.

Generalmente, los compuestos de la fórmula (DD) se preparan en primer lugar tratando un compuesto de la fórmula (X) en un solvente aprótico, preferentemente cloruro de metileno, con una cantidad molar en exceso de un reactivo de haluro de acilo, preferentemente cloruro de oxalilo, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se deja en agitación durante aproximadamente 6 horas a aproximadamente 24 horas, preferentemente durante aproximadamente 12 horas. El compuesto de la

fórmula (Y) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislación, como por ejemplo concentración bajo vacío.

El compuesto de la fórmula (Y) luego se trata con una hidroxilamina, preferentemente, *N,O*-dimetilhidroxilamina o una 1,2-oxazolidina, en presencia de una base alcalina, carbonato de potasio, bajo condiciones estándar de acilación de aminas. El compuesto de la fórmula (Z) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislación, como por ejemplo extracción orgánica y concentración.

El compuesto de la fórmula (Z) en un solvente aprótico, preferentemente THF, luego se trata con el reactivo de Grignard apropiado, como por ejemplo $\text{HC}=\text{CMgBr}$ bajo condiciones estándar para formar un compuesto de la fórmula (AA), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislación, como por ejemplo extracción con solvente orgánico, filtración y concentración. El compuesto de la fórmula (AA) luego se trata con un agente de reducción quiral bajo condiciones reductoras estándar para formar un compuesto de la fórmula (BB), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislación, como por ejemplo filtración, concentración y purificación mediante cromatografía flash, como una mezcla de enantiómeros. El exceso enantiomérico se puede determinar mediante HPLC analítica quiral.

El exceso enantiomérico se mejora mediante recristalización de un ariléster formado tratando el compuesto de la fórmula (BB) en un solvente aprótico, preferentemente cloruro de metileno, con una cantidad molar en exceso de un haluro de aroilo, preferentemente cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo, a una temperatura de entre aproximadamente -5°C y 0°C , en presencia de una base, preferentemente trietilamina, y una cantidad activante de dimetilaminopiridina (DMAP). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos a 1 hora, preferentemente durante 40. minutos. El compuesto de

la fórmula (BBa) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento, como por ejemplo extracción, filtración y recristalización y se determina mediante HPLC analítica que presenta un exceso enantiomérico superior al 98%.

El compuesto de la fórmula (BBa) en un solvente prótico, preferentemente metanol, se trata con una base alcalina, preferentemente carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 3 horas a aproximadamente 5 horas, preferentemente durante aproximadamente 3,5 horas y la reacción luego se fragua mediante el agregado de ácido, preferentemente ácido acético.

El compuesto de la fórmula (BB) con un exceso enantiomérico de 98% se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento, como por ejemplo filtración y concentración del filtrado.

El compuesto de la fórmula (BB) luego se trata con un agente de halogenación, preferentemente N-bromosuccinimida, en presencia de un catalizador, como por ejemplo nitrato de plata, a temperatura ambiente. El compuesto de la fórmula (CC) luego se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento, como por ejemplo concentración bajo vacío, filtración y elución con solventes orgánicos.

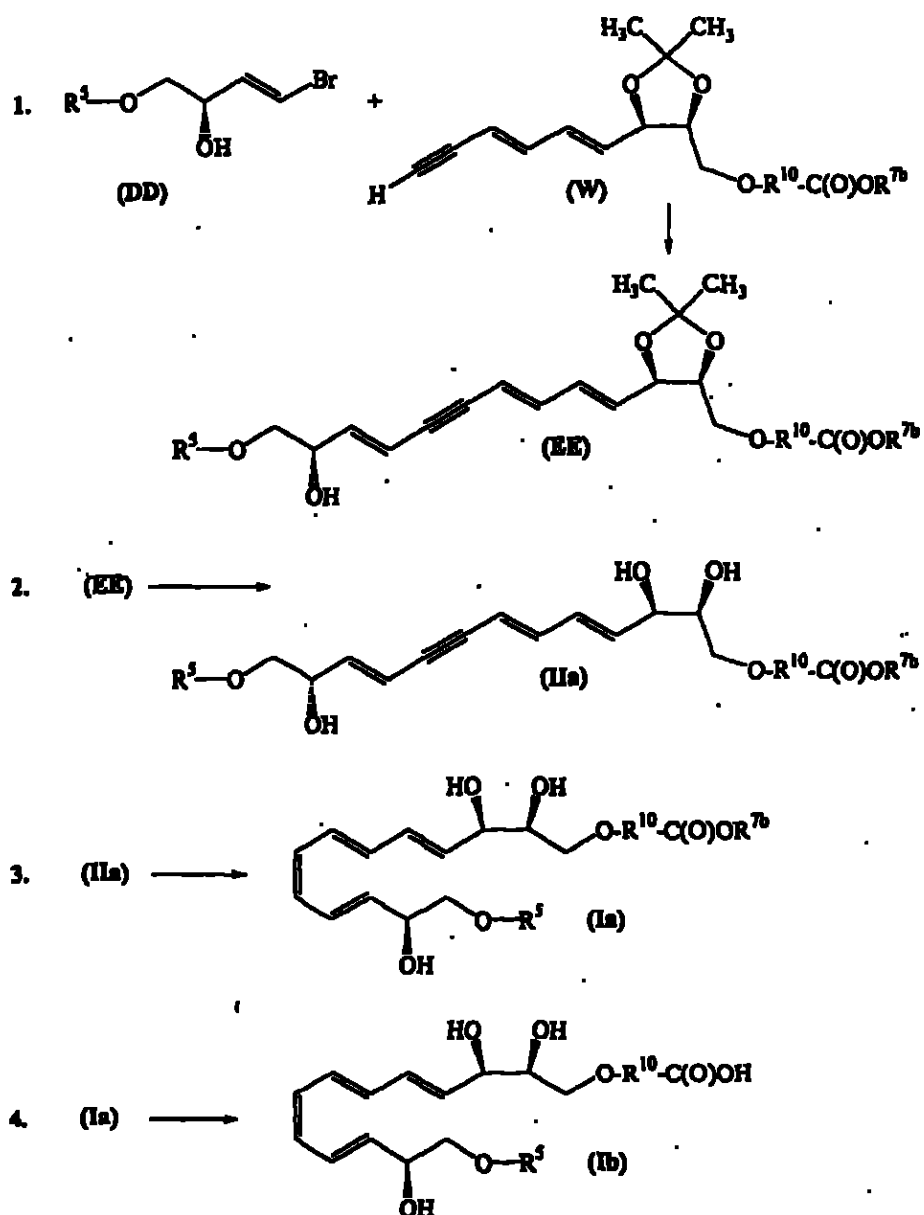
El compuesto de la fórmula (CC) luego se hidrogena bajo condiciones de hidrogenación estándar para ligaduras triples, como por ejemplo tratamiento con un agente reductor, preferentemente una mezcla de hidruro de aluminio y litio y cloruro de aluminio, para formar un compuesto de la fórmula (DD), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento.

7. Preparación de compuestos de la fórmula (Ia), Fórmula (Ib) y Fórmula (IIa)

Los compuestos de la fórmula (Ia), fórmula (Ib) y fórmula (IIa) son compuestos de la invención. Se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 7 donde R^5 y R^{10} son como se

describió precedentemente en el Resumen de la invención y R^{7b} es alquilo, arilo o aralquilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 7



Los compuestos de la fórmula (DD) y fórmula (W) se preparan mediante los métodos revelados en la presente invención. Como alternativa, los compuestos correspondientes a los compuestos de la fórmula (W) que se preparan a partir de los compuestos de la fórmula (Ua) pueden utilizarse en el esquema de reacción precedente para producir los compuestos correspondientes de la invención.

Generalmente, los compuestos de la fórmula (Ia), fórmula (Ib) y fórmula (IIa) se preparan en primer lugar tratando un compuesto de la fórmula (DD) en un solvente aprótico, preferentemente THF, con un compuesto de la fórmula (W) en un solvente aprótico, preferentemente THF, bajo condiciones de acoplamiento de Sonogashira estándar, como por ejemplo en presencia de yoduro de cobre, una base de amina y un catalizador de paladio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 hora, preferentemente durante aproximadamente 45 minutos. El compuesto de la fórmula (EE) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislación, como por ejemplo filtración, elución con solvente orgánico y purificación mediante cromatografía.

El compuesto de la fórmula (EE) en un solvente prótico, preferentemente metanol, luego se trata con un ácido, preferentemente ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas a aproximadamente 48 horas, preferentemente durante aproximadamente 48 horas. El compuesto de la fórmula (IIa) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislación, como por ejemplo ajustando el pH de la mezcla de reacción a pH 7,0 y purificación mediante cromatografía de fase inversa.

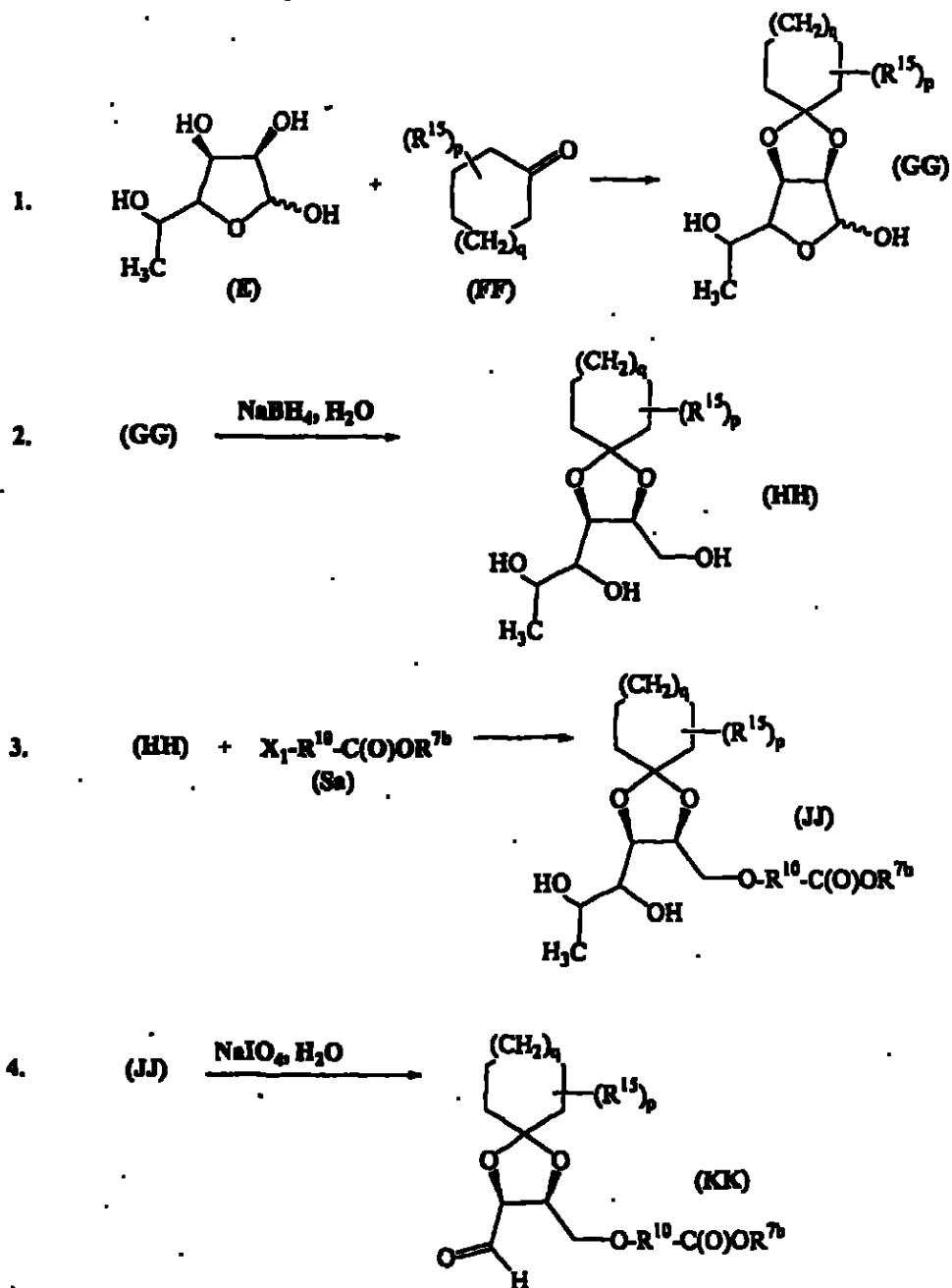
Los compuestos de la fórmula (IIa) en un solvente prótico, preferentemente metanol, luego se reducen a un compuesto de la fórmula (Ia) mediante el método descrito en *Helv. Chim. Acta.* (1987). El compuesto de la fórmula (Ia) luego se hidroliza a un compuesto de la fórmula (Ib) bajo condiciones de hidrólisis básica estándar.

Además, los compuestos de la fórmula (IIa) en un solvente prótico, preferentemente metanol, luego se pueden hidrolizar bajo condiciones de hidrólisis básica estándar para formar compuestos de la fórmula (IIa) donde R^{7b} es hidrógeno.

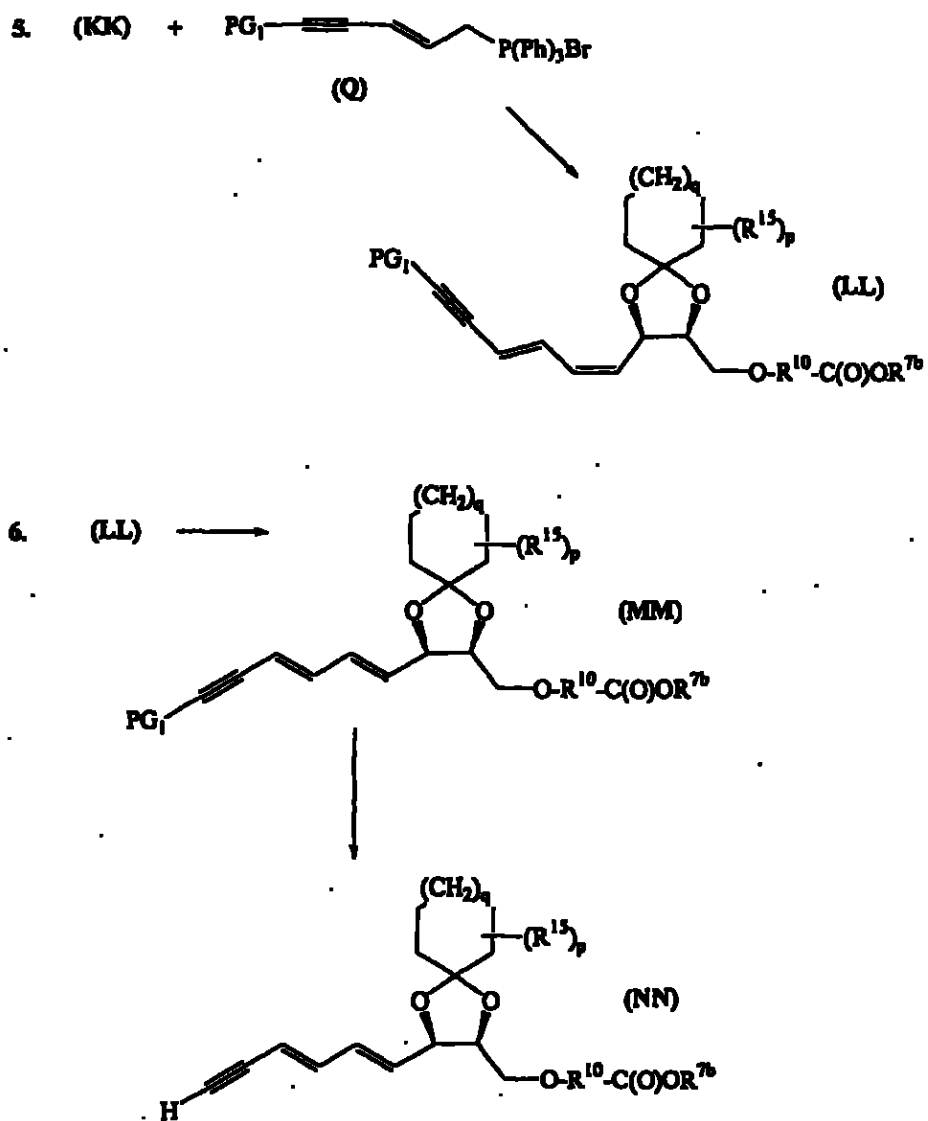
8. Preparación de compuestos de la fórmula (IIb)

Los compuestos de la fórmula (IIb) son compuestos de la invención. Se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 8 donde q, p, R^5 , R^{10} , y R^{15} son como se describió precedentemente en el Resumen de la invención y R^{7b} es alquilo, arilo o aralquilo:

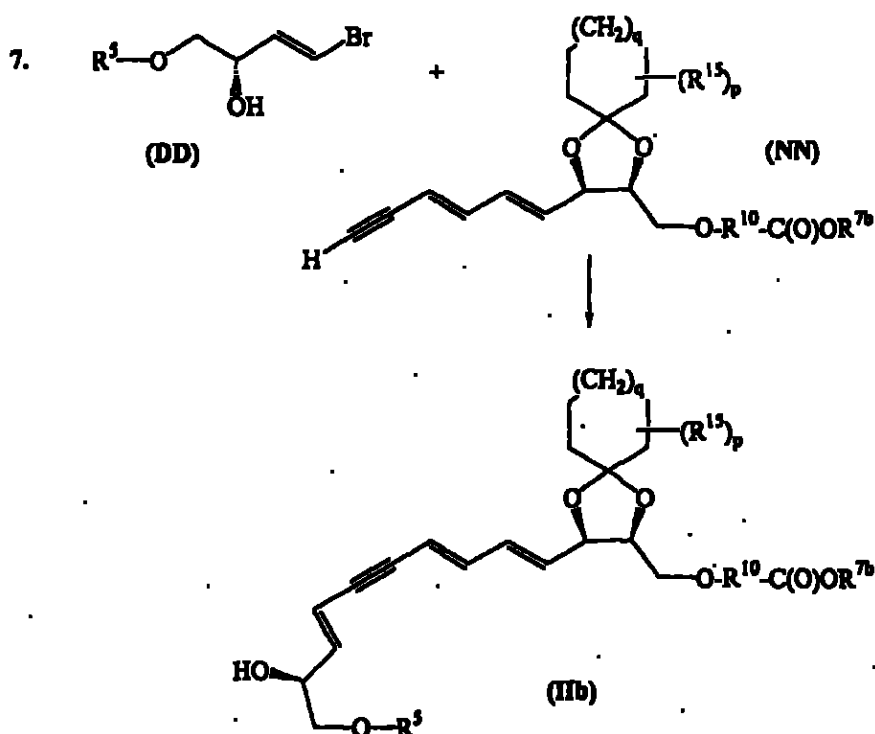
ESQUEMA DE REACCIÓN 8



ESQUEMA DE REACCIÓN 8 (continuación)



ESQUEMA DE REACCIÓN 8 (continuación)



Los compuestos de las fórmulas (E), (FF), (Q), y (Sa) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los métodos revelados en la presente invención o mediante métodos conocidos para las personas de habilidad normal en el arte.

Generalmente, los compuestos de la fórmula (IIb) se preparan agitando en primer lugar una mezcla de un compuesto de la fórmula (E) y sulfato de cobre en un compuesto de la fórmula (FF) bajo nitrógeno mientras se agrega un ácido fuerte, como por ejemplo ácido sulfúrico, a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se entibia a temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente 29°C, y se deja en agitación durante un período de entre aproximadamente 8 horas y 16 horas, preferentemente durante aproximadamente 12 horas. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado resultante se lava con un solvente orgánico, preferentemente acetato de etilo. El filtrado luego se trata con una base, preferentemente hidróxido de amonio, y el sólido resultante se elimina mediante filtración. El compuesto de la fórmula (GG) se aísla del

filtrado mediante técnicas estándar de aislación, como por ejemplo extracción mediante solventes orgánicos y posterior filtración.

Una cantidad molar en exceso de un agente reductor, como por ejemplo borohidruro de sodio, en un solvente prótico, tal como metanol, luego se enfría a aproximadamente 0°C y luego se trata con un compuesto de la fórmula (GG) en un solvente prótico, como por ejemplo metanol. La mezcla de reacción resultante se deja en agitación durante entre aproximadamente 4 horas a aproximadamente 8 horas, preferentemente durante aproximadamente 4 horas. Al completarse la reacción deseada, un ácido, preferentemente ácido acético, se agrega luego a la mezcla de reacción para consumir el agente reductor en exceso y para ajustar el pH de la mezcla de reacción a aproximadamente pH 6. El compuesto de la fórmula (HH) luego se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislación, como por ejemplo filtración, concentración de los sólidos, extracción mediante solvente orgánico, y precipitación.

Una mezcla de un compuesto de la fórmula (HH) y un compuesto de la fórmula (Sa) en un solvente aprótico, como por ejemplo tolueno luego se agita a medida que se agrega una base alcalina, como por ejemplo hidróxido de sodio en agua. Se agrega una catalizador de transferencia de fase, como por ejemplo sulfato de tetrabutylamonio, a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agita durante un período de aproximadamente entre 8 horas y 16 horas, preferentemente durante aproximadamente 12 horas. El compuesto de la fórmula (JJ) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislación, como por ejemplo extracción mediante solventes orgánicos básicos, concentración, y cromatografía.

El compuesto de la fórmula (JJ) en un solvente orgánico polar, como por ejemplo acetona, se trata luego con una cantidad molar en exceso de peryodato en agua. La mezcla de reacción resultante luego se

agita vigorosamente bajo nitrógeno durante un período de entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 8 horas, preferentemente durante aproximadamente 4 horas. El solvente se elimina bajo vacío a temperatura ambiente. El compuesto de la fórmula (KK) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislación, como por ejemplo extracción mediante solvente orgánico y concentración de las capas orgánicas.

Un compuesto de la fórmula (Q) en un solvente aprótico, preferentemente THF se enfría a aproximadamente 30°C bajo condiciones anhidras y luego se trata gradualmente con una base fuerte, preferentemente n-butilitio. La mezcla de reacción se deja entibiar a aproximadamente 0°C y se agita durante un período de entre aproximadamente 15 minutos y 1 hora, preferentemente durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla de reacción luego se enfría a aproximadamente -30°C y luego se trata con una cantidad equimolar de un compuesto de la fórmula (KK) en un solvente aprótico, preferentemente THF. La mezcla de reacción resultante se agita durante un período de entre aproximadamente 30 minutos a 2 horas, preferentemente durante aproximadamente 1 hora a una temperatura de aproximadamente -30°C. La reacción se fraguó mediante el agregado de un ácido apropiado, como por ejemplo fosfato de potasio. El compuesto de la fórmula (LL) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislación, como por ejemplo lavado salino, concentración, y precipitación.

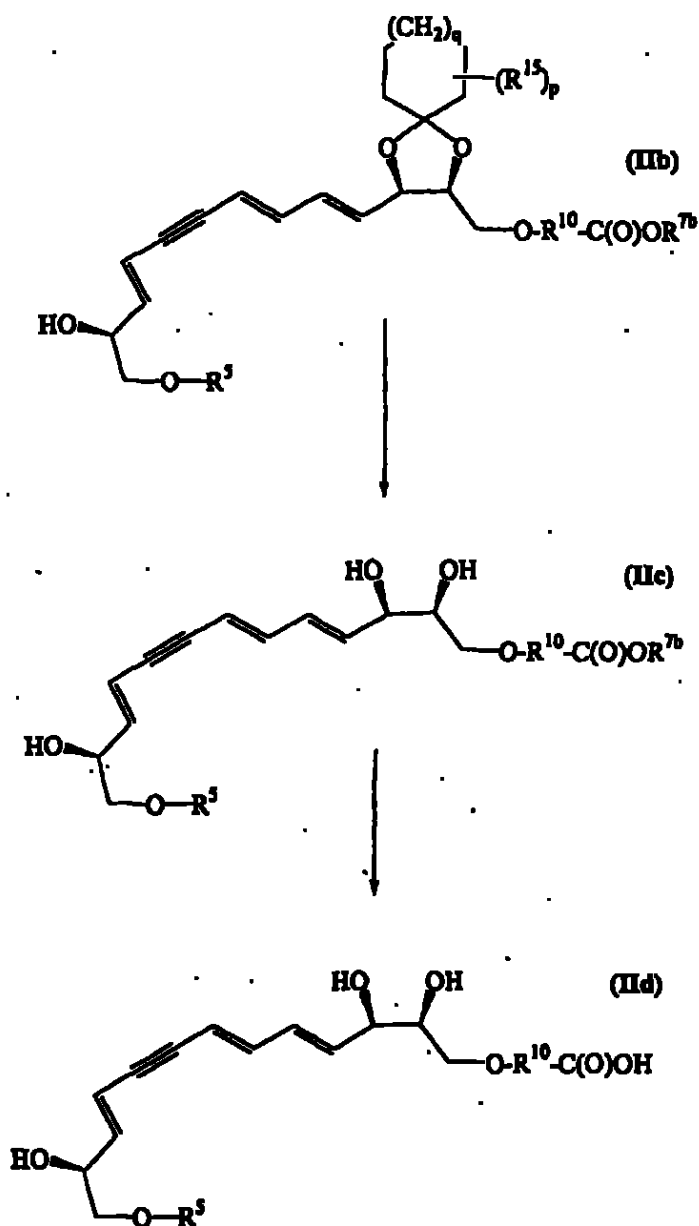
El compuesto de la fórmula (LL) se trata de una manera similar al tratamiento del compuesto de la fórmula (T) en el Esquema de Reacción 4 descrito anteriormente para dar un compuesto de la fórmula (MM), que luego se trata de una manera similar al tratamiento del compuesto de la fórmula (U) en el Esquema de Reacción 4 descrito anteriormente para dar un compuesto de la fórmula (NN).

Los compuestos de la fórmula (NN) luego se tratan con un compuesto de la fórmula (DD) de una manera similar a la descrita para el tratamiento de compuestos de la fórmula (W) en el Esquema de Reacción 7 descrito anteriormente para dar un compuesto de la fórmula (IIb).

9. Preparación de compuestos de las fórmulas (IIc) y (IId)

Los compuestos de las fórmulas (IIc) y (IId) son iguales a los compuestos de la fórmula (IIa) descrita anteriormente, con la excepción de que el material de partida a partir del cual se preparan, es decir, el compuesto de la fórmula (IIb), se prepara por una síntesis distinta que el material de partida para los compuestos de la fórmula (Ha). Por lo tanto, los compuestos de las fórmulas (IIc) y (IId) se preparan como se describe a continuación en el Esquema de Reacción 9 donde q, p, R⁵, R¹⁰, y R¹⁵ son como se describió precedentemente en el Resumen de la invención y R⁷b es alquilo, arilo o aralquilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 9



Los compuestos de la fórmula (IIb) se preparan como se describió precedentemente en el Esquema de Reacción 8.

Generalmente, los compuestos de la fórmula (IIc) y (IId) se preparan en primer lugar tratando un compuesto de la fórmula (IIb) con un ácido, como por ejemplo ácido acético, preferentemente ácido acético, preferentemente diluido con un solvente orgánico, como por ejemplo acetato de etilo, a temperaturas de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 60°C, preferentemente a aproximadamente 50°C, durante un período de entre aproximadamente 10 horas y

aproximadamente 20 horas, preferentemente durante un período de 20 horas. Los reactivos y solventes orgánicos se eliminan por destilación bajo vacío. El compuesto de la fórmula (IIc) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento, como por ejemplo extracción con solventes orgánicos y concentración. El compuesto de la fórmula (IIc) luego se trata hasta condiciones de hidrólisis y el compuesto de la fórmula (IId) luego se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento, como por ejemplo cromatografía.

Además de los Esquemas de Reacción descritos anteriormente y las siguientes Preparaciones y Ejemplos, otros compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con un método conocido por un especialista en la materia.

Por ejemplo, los compuestos de la invención donde R^1 es $-SR^6$, $-S(O)_tR^7$, o $-N(R)R^8$ (donde R^6 , R^7 y R^8 son hidrógeno) se pueden preparar tratando el compuesto de la fórmula (EE) o un compuesto de la fórmula (U) (como se describió precedentemente) con un agente protector de hidroxilo adecuado para proteger el grupo hidroxilo libre, y luego tratando el compuesto protegido de la fórmula (EE) o el compuesto de la fórmula (U) con un ácido adecuado con el fin de clivar el acetal. El compuesto di-hidroxilo resultante puede luego tratarse bajo condiciones de hidrólisis ácida estándar para formar la lactona correspondiente. El hidroxilo libre puede luego derivatizarse para formar un grupo saliente adecuado, y la sustitución consecutiva con el tiol o amina apropiadamente sustituidos, seguida por hidrólisis ácida darán origen al compuesto de la invención donde R^1 es $-SR^6$, $-S(O)_tR^7$, o $-N(R^7)R^8$.

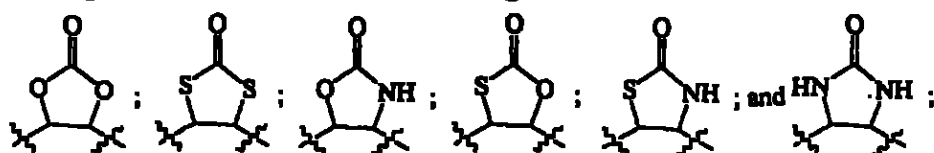
Los compuestos de la invención donde R^3 es $-SR^6$, $-S(O)_tR^7$, o $-N(R^7)R^8$ se pueden preparar derivatizando el hidroxilo libre de un compuesto de la fórmula (EE) para formar un grupo saliente adecuado, y luego haciendo reaccionar el compuesto derivatizado con el nucleófilo

apropiadamente sustituido.

Los compuestos de la invención donde R^2 es $-SR^6$, $-S(O)_rR^7$, o $-N(R)R^8$ se pueden preparar preparando la lactona como se describió precedentemente, y luego protegiendo el hidroxilo libre como se describió precedentemente. El compuesto resultante puede luego tratarse en condiciones estándar de hidrólisis para formar el ácido correspondiente. El grupo hidroxilo libre puede luego derivatizarse para formar un grupo saliente adecuado; la sustitución consecutiva con el nucleófilo adecuadamente sustituido, seguida por la desprotección dará origen a los compuestos de la invención donde R^2 es $-SR^6$, $-S(O)_rR^7$, o $-N(R^7)R^8$.

Los compuestos de la invención donde R^4 es $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ se pueden preparar tratando un compuesto de la fórmula (F) como se describió precedentemente con una amina adecuadamente sustituida bajo condiciones de aminación estándar y luego tratando el compuesto resultante en la forma descrita anteriormente para formar el compuesto correspondiente de la invención. Los compuestos de la invención donde R^4 es $-R^9-S(O)_r-R^{10}-R^{11}$ se pueden preparar derivatizando el grupo hidroxilo primario del compuesto de la fórmula (G) como se describió precedentemente para formar un grupo saliente adecuado, y luego haciendo reaccionar el compuesto resultante con el alcóxido de tiol adecuado para formar el producto deseado, que puede oxidarse ulteriormente bajo condiciones de oxidación estándar para formar los compuestos de sulfinilo y sulfonilo deseados.

Los compuestos de la invención donde R^1 y R^2 junto con los carbonos a los cuales están ligados forman una estructura monocíclica heterocíclica que se selecciona entre las siguientes:



se pueden preparar tratando un compuesto de la fórmula (Ia) o (IIa) como se describió precedentemente donde R^1 y R^2 son en forma

independiente seleccionados entre hidroxí, tiol o amina con un agente acilante adecuado, como por ejemplo fosgeno, bajo condiciones ácidas.

Los compuestos de la invención donde R^4 es $-R^9-R^{13}-R^{11}$ se pueden preparar de acuerdo con los métodos similares a los revelados en Rodriguez, A.R., *et al.*, *Tetrahedron Letters* (2001), Vol. 42, pp. 6057-6060.

Los compuestos de la invención donde R^4 es $-R^9-R^{12}$ se pueden preparar derivatizando un compuesto de la fórmula (G) como se describió precedentemente para formar un grupo saliente adecuado sobre el grupo hidroxí primario, y luego tratando el compuesto resultante con un agente protector de hidroxí apropiado para proteger los grupos hidroxí remanentes. El grupo saliente puede luego desplazarse con el cuprato de arilo o reactivo de Grignard apropiado.

Los compuestos de la invención donde R^4 es $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ se pueden preparar de acuerdo con métodos descritos en la presente invención utilizando la sal de ácido haloalcanoico, sal de ácido alquenoico, sal de ácido alquinoico o sal de ácido halocicloalcanoico apropiadamente sustituidas. Como alternativa, el compuesto donde R^{10} es cicloalquileo se pueden preparar alquilando el compuesto correspondiente que contiene alquenoileno con el dihaluro de alquilo apropiado.

Los compuestos de la invención donde R^4 es $-R^9-O-R^{12}$ se pueden preparar tratando el compuesto de la fórmula (G) con el haloaralquilo apropiado (donde el halo se encuentra sobre la cadena alquilo) bajo condiciones de sustitución.

Los compuestos de la invención donde R^4 es $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$ se pueden preparar hidratando el compuesto correspondiente de la invención donde R^4 es $-R^9-R^{10}-R^{11}$ y donde R^{13} es una cadena de alquenoileno bajo condiciones de hidratación estándar para formar el alcohol correspondiente, y luego oxidando el alcohol a la cetona correspondiente.

Los compuestos de la invención donde R^4 es $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ o $-R^9-S(O)_x-R^{10}-R^{11}$ se pueden preparar de manera similar a la descrita precedentemente para los compuestos de la invención donde R^1 y R^2 son $-SR^6$, $-S(O)_x-R^7$ y $-N(R^7)R^8$.

Los compuestos de la invención donde R^4 es $-R-C(F)_2-R^9-R^{11}$ se pueden preparar a partir de la cetona correspondiente utilizando el agente de fluoración adecuado, como por ejemplo trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST).

Los compuestos de la invención donde R^6 es alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, o $-C(S)OR^{14}$ se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (Ia) o (IIa) con el haluro correspondiente bajo condiciones de sustitución estándar. Los compuestos de la invención donde R^6 es $-C(O)N(R^7)R^8$ o $-C(S)N(R^7)R^8$ se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (Ia) o (IIa) con el isocianato o isotiocianato apropiadamente sustituido.

Todos los compuestos de la invención como se los preparó precedentemente que existen en forma de base o ácido libre se pueden convertir a sus sales aceptables para uso farmacéutico mediante tratamiento con la base o ácido inorgánico u orgánico apropiado. Las sales de los compuestos preparados precedentemente pueden convertirse a sus formas de base o ácido libre mediante técnicas estándar. Queda entendido que se considera que todas las formas amorfas y polimorfas, anhidratos, hidratos, solventes y sales de los compuestos de la invención quedan comprendidos dentro del alcance de la invención.

Para preparar los clatratos de ciclodextrina de la presente invención, los análogos de la lipoxina A_4 de la fórmula (I) y fórmula (II), o los análogos de la lipoxina A_4 descritos y reivindicados en las Patentes de los EE.UU. Nos. 5,441,951; 5,079,261; 5,648,512; y 6,048,897, como se los definió precedentemente en el resumen de la invención, se pueden disolver en un solvente aceptable para uso farmacéutico, por ej., en un

alcohol, preferentemente etanol, en una cetona, por ej., acetona o en un éter, por ej., éter dietílico, y mezclado con soluciones acuosas de α -ciclodextrina, β -ciclodextrina o γ -ciclodextrina, preferentemente β -ciclodextrina, a entre 20°C y 80°C; o los ácidos de los análogos de la lipoxina A₄ como se los definió precedentemente en el Resumen de la invención en la forma de las soluciones acuosas de sus sales (por ej., sales de Na⁺ o K⁺) pueden mezclarse en forma aditiva con una ciclodextrina y luego disolverse con la cantidad equivalente de un ácido (por ej., HCl o H₂SO₄), para dar el clatrato de ciclodextrina correspondiente.

En este punto o bien después de enfriar, los clatratos de ciclodextrina correspondientes se separan en forma de cristales. Sin embargo, también es posible convertir compuestos oleosos y también cristalinos de la fórmula (I) y/o fórmula (II), como se los definió precedentemente en el Resumen de la invención, mediante agitación bastante prolongada (por ej., durante entre 1 hora y 14 días) a temperatura ambiente, mediante tratamiento con una solución acuosa de ciclodextrinas, en la forma correspondiente de clatrato de ciclodextrina. Los clatratos pueden luego aislarse como cristales sólidos que fluyen libremente, separando los solventes por succión y secado.

Las ciclodextrinas utilizadas en la presente invención están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Aldrich Chemical Co., o se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en el arte. Véase, por ejemplo, Croft, A.P. *et al.*, "Synthesis of Chemically Modified Cyclodextrins", *Tetrahedron* (1983), Vol. 39, No. 9, pp. 1417-1474. Las ciclodextrinas apropiadas incluyen una amplia gama de las que producen clatratos de los compuestos de la fórmula (I) y fórmula (II) como se han descrito. Véase, por ejemplo, J. E. F. Reynolds (ed.) Maetindale, *The Extra Pharmacopoeia* 28th ed. The Pharmaceutical Press, London 1982, p. 333 y 389-390 y O.-A. Neumueller (ed.), *Roempps Chemie-Lexikon*,

8. Aufl. Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart 1981, p. 763-764, 841,1053-1054.

Mediante la selección de las cantidades adecuadas de ciclodextrinas y agua es posible obtener los nuevos clatratos en una composición estequiométrica con un contenido reproducible de sustancia efectiva. Los clatratos se pueden utilizar en forma higroscópica seca o en una forma con contenido de agua pero menos higroscópica. Las relaciones molares típicas de ciclodextrina a un compuesto de la fórmula (I) o un compuesto de la fórmula (II) es 2:1 (ciclodextrina:compuesto).

Las siguientes preparaciones y ejemplos específicos se proveen como una guía para asistir en la práctica de la invención, y no deben entenderse como limitativos del alcance de la invención.

PREPARACIÓN 1

COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (B) y (D)

A. Una suspensión de D-ribosa (50 g, 0,33 mol) en acetona (500 mL) se agitó a temperatura ambiente mientras se agregaba ácido sulfúrico concentrado (1,25 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos para dar una solución transparente y luego se agitó durante otra hora. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente pH 7 con hidróxido de calcio (~7,0 g). La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró para dar 64,8 g de D-ribofuranosa-3,4-acetonida, el compuesto de la fórmula (B) como un aceite levemente coloreado, NMR: (CDCl₃) δ 1,30 (s, 3H), 1,47 (s, 3H) 2,05 (s, 1), 3,7 (m, 3H), 4,38 (m, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 5,38 (d, 1H) ppm.

B. De manera similar, se pueden preparar los compuestos correspondientes al compuesto de la fórmula (B).

C. Una suspensión de borohidruro de sodio (10,7 g, 0,34 mol) en agua (0,75 L) se enfrió en un baño de hielo y se trató con la D-ribofuranosa-3,4-acetonida (64,6 g, 0,34 mol) en agua (1,25 L). La

mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 horas antes de agregar ácido acético (~23 mL) para consumir el exceso de borohidruro y para ajustar el pH a aproximadamente pH 6. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo antes de agregar periodato de sodio (72,7 g, 0,34 mol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las soluciones en acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar 47,4 g de (3,4-isopropiliden)eritrosa, un compuesto de la fórmula (D), como un aceite viscoso incoloro: NMR (DMSO) δ 1,22 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 3,28 (d, 1H), 3,78 (m, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,76 (m, 1H), 5,12 (m, 1H) ppm.

D. De manera similar, se pueden preparar otros compuestos de la fórmula (D).

PREPARACIÓN 2

COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (F), FÓRMULA (G), FÓRMULA (L) y FÓRMULA (M)

A. Se suspendió L-ramnosa hidratada sólida (100 g, 0,55 mol) en una mezcla 1:1 de acetona y tolueno (1L) y se concentró. El proceso se repitió tres veces utilizando concentraciones crecientes de tolueno. El recipiente se colocó bajo alto vacío para eliminar restos de tolueno. El residuo anhidro se disolvió en acetona (600 mL) y se trató con metoxipropeno (68 mL, 0,71 mol), tosilato de piridinio (3 g) y ácido di-10-canforsulfónico (3 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se basificó haciéndola burbujear en gas de amoníaco y los sólidos resultantes se retiraron mediante filtración. El filtrado se concentró y el líquido espeso se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secaron, y se concentró para dar 102 g de (3,4-isopropiliden)ramnosa, un compuesto

de la fórmula (F), como un aceite viscoso; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,32 (m, 6H), 1,45 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,87 (in, 1H), 5,2 (s, 1H) ppm.

B. Una suspensión de borohidruro de sodio (52 g, 1,4 mmol) en agua (600 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató con la (3,4-isopropiliden)ramnosa (78 g, 0,38 mmol) en agua (900 mL). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 5 horas antes de agregar ácido acético para consumir el exceso de borohidruro y para ajustar el pH a aproximadamente pH 6 (aproximadamente 130 mL). La capa acuosa se concentró bajo presión reducida. El residuo (en una cantidad mínima de agua) se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron, y se concentró para dar 70 g de 5-(hidroximetil)-4-(1,2-dihidroxiopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano, un compuesto de la fórmula (G), como un aceite viscoso incoloro; ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,23 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,7 (m, 3H), 4,21 (m, 1H), 4,42 (m, 1H) ppm.

C. Una solución de 4-(hidroximetil)-5-(1,2-dihidroxiopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (63 g, 0,33 mol) y yodoacetato de sodio (75 g, 0,36 mol) en agua se trató con hidróxido de sodio sólido (16 g, 0,35 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se lavó con acetato de etilo y éter. La capa acuosa se concentró. El residuo resultante se disolvió en DMF (20 mL) y se trató con yodometano (37 mL, 0,6 mol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con dos volúmenes de agua salada y se extrajo con acetato de etilo (6x). Las capas orgánicas combinadas se secaron, y se concentraron para dar 20 g de metiléster del ácido 2-[[[(4S,5R)-5-(1,2-dihidroxiopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico, un compuesto de la fórmula (L), como un aceite viscoso incoloro; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,27 (d, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 4,4 (m, 2H)

ppm.

D. Una solución de metiléster del ácido 2-(((4S,5R)-5-(1,2-dihidroxiopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico, (20 g, 72 mmol) en acetona (20 mL) se diluyó con agua (400 mL) y se trató con periodato de sodio sólido (26,13 g, 122 mmol). La reacción se analizó mediante TLC y se completó luego de agitar por 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y se concentraron para dar 12,6 g de metiléster del ácido 2-(((4S,5S)-5-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico, un compuesto de la fórmula (M), como un aceite viscoso levemente amarillo; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,38 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 9,64 (d, 1H) ppm.

E. De manera similar, se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula (M):

etiléster del ácido 2-(((4S,5S)-5-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico;

etiléster del ácido 2-[2-((4S,5S)-5-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]etanoico;

metiléster del ácido 2-[2-((4S,5S)-5-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]etanoico;

etiléster del ácido 2-(((4S,5S)-5-formil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico;

etiléster del ácido 2-[2-((4S,5S)-5-formil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]etanoico;

metiléster del ácido 2-[2-((4S,5S)-5-formil-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]etanoico;

etiléster del ácido 2-(((4S,5S)-5-formil-2-metil-2-etil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico;

etiléster del ácido 2-[2-((4S,5S)-5-formil-2-metil-2-etil-1,3-

dioxolan-4-il]etoxi]etanoico;

metiléster del ácido 2-[2-[(4S,5S)-5-formil-2-metil-2-etil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]etanoico;

t-butiléster del ácido 2-[[[(4S,5S)-5-formil-2-metil-2-etil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico; y

t-butiléster del ácido 2-[2-[(4S,5S)-5-formil-2-metil-2-etil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]etanoico.

PREPARACIÓN 3

COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (O), FÓRMULA (P) y FÓRMULA (Q)

A. Una solución de pent-2-en-4-in-1-ol (58 g, 0,7 mol) en tetrahidrofurano anhidro (THF) (1,0 L) bajo una atmósfera de nitrógeno en un recipiente de fondo circular de 4 cuellos de 3,0 L se agitó mecánicamente y se enfrió en un baño de hielo seco/2-propanol mientras se agregaba una solución de n-butil-litio en hexano (0,35 L, 2M, 0,77 mol) a una velocidad adecuada para mantener una temperatura inferior a -20°C . 20 minutos después, se agregó clorotrimetilsilano puro (93 g, 0,77 mol). 20 minutos después, se agregó una solución de n-butilitio en hexano (0,35 L, 2M, 0,77 mol) a una velocidad adecuada para mantener una temperatura inferior a -20°C . 10 minutos después, se agregó clorotrimetilsilano puro (93 g, 0,77 mol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La reacción se trató con cloruro de amonio saturado y se diluyó con hexano. La capa acuosa se lavó con hexano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (-690 mL), se trató con ácido clorhídrico 1N (75 mL), y se agitó durante la noche. La capa acuosa se separó y se lavó con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secaron y se concentraron para dar 106 g de un aceite. El residuo se destiló bajo vacío a través de una columna revestida de 15 cm para

obtener 72,6 g de 5-trimetilsililpent-2-en-4-in-1-ol, un compuesto de la fórmula (O), como un aceite casi incoloro: p.e. 71-77°C / 0,4 mm Hg; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,18 (s, 9H), 1,7 (bs, 1H), 4,18 (d, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,29 (dm, 1H) ppm.

B. Se agregó N-bromosuccinimida (85,3 g, 0,48 mol) en porciones a una solución casi homogénea de trifenilfosfina (128,2 g, 0,49 mol) y 5-trimetilsililpent-2-en-4-in-1-ol (72,5 g, 0,47 mol) en diclorometano (600 mL) bajo nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo seco/propanol a una temperatura inicial de menos de -20°C. La temperatura interna de la mezcla de reacción se mantuvo a -10°C a 0°C durante la adición ajustando la velocidad de adición. El baño se dejó calentar a temperatura ambiente. 2 horas después, la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío hasta una pasta espesa y el residuo se trituró con hexano (250 mL). La suspensión se filtró y los sólidos y el gel de sílice se enjuagaron con hexano (10 x 150 mL). El filtrado se concentró bajo vacío (30°C/60 mtorr) para dar 44 g (89% de rendimiento) de 1-bromo-5-trimetilsililpent-2-en-4-ina, un compuesto de la fórmula (P), como un aceite amarillo pálido: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,19 (s, 9H), 3,95 (d, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,31 (dt, 1H) ppm.

C. Se agregó trifenilfosfina (64,1 g, 0,244 mol) a una solución de 1-bromo-5-trimetilsililpent-2-en-4-ina (44,26 g, 0,204 mol) en tolueno (204 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. 3 días después la suspensión se diluyó con metil tert-butil éter (408 mL), se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, y el precipitado se recogió mediante filtración. La torta de filtrado se lavó con metil tert-butil éter y se secó bajo vacío a 30°C para dar 79 g de bromuro de 5-trimetilsililpent-2-en-4-iniltrifenil-fosfonio, un compuesto de la fórmula (Q), como un polvo blancuzco: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,14 (s, 9H), 5,08 (dd, 2H), 5,91 (dt, 1H), 6,22 (dd, 1H), 7,6-8,0 (m, 15

H); Anal. Calculado para $C_{26}H_{25}BrPSi$ requiere C 65,13, H 5,89, Br 16,66, P 6,46; encontrado C 64,95, H 5,78, Br 16,96, P 6,31.

D. De manera similar, se pueden preparar otros compuestos de la fórmula (Q).

PREPARACIÓN 4

COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (R), FORMULA (T), FORMULA (U), FORMULA (V), FORMULA (L), FORMULA (MM), y FORMULA (NN)

A. Una suspensión de bromuro de 5-trimetilsililpent-2-en-4-iniltrifenil-fosfonio (115 g, 0,24 mol) en THF (1L) se agitó bajo nitrógeno, se enfrió en un baño de hielo seco/2-propanol, y se trató con una solución de n-butillitio en hexano (2M, 120 mL, 0,24 mol) mediante adición por goteo. Aproximadamente 5 minutos después, el baño de enfriamiento se retiró y la temperatura de la mezcla de reacción se dejó elevar a $<0^{\circ}C$ (interno). La mezcla de reacción se colocó nuevamente en un baño de hielo seco/2-propanol. La mezcla de reacción se agitó mientras se agregaba por goteo una solución de (2,3-isopropiliden)eritrosa (36,6 g, 0,23 mol) en 200 mL de THF. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se enfrió con hielo seco/2-propanol y se trató con NH_4Cl saturado. La capa acuosa resultante con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de agua y salmuera, se secaron, se trataron con gel de sílice y se concentraron. Se agregó hexano/acetato de etilo (3:1) a la mezcla para precipitar las impurezas, y la solución se filtró y se concentró. El residuo resultante se trató con éter y hexano (1:1), gel de sílice, se filtró y se concentró para dar 50 g de producto. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de éter en hexano dio 13,9 g de una mezcla de (4S,5R)-5-[(1E,3E)-6-(trimetilsilil)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-4-(hidroximetil)-1,3-dioxolano y (4S,5R)-5-[(1Z,3E)-6-(trimetilsilil)-1,3-

hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-4-(hidroximetil)-1,3-dioxolano, un compuesto de la fórmula (R); NMR solamente para el isómero (1Z,3E): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,1 (s, 9H), 1,22 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,6 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 5,4 (t, 1H), 5,51 (d, 1H), 6,03 (t, 1H), 6,67 (dd, 1H) ppm.

B. Una solución de una mezcla de (4S,5R)-5-[(1E,3E)-6-(trimetilsilil)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-4-(hidroximetil)-1,3-dioxolano y (4S,5R)-5-[(1Z,3E)-6-(trimetilsilil)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-4-(hidroximetil)-1,3-dioxolano (14 g, 50 mmol) y bromoacetato de t-butilo (9,6 mL, 65 mmol) en 150 mL de THF se enfrió en un baño de hielo y se trató con hidruro de sodio sólido (60%, 2,5 g, 65 mmol). La suspensión espesa se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se analizó mediante TLC y se completó aproximadamente en 40%. La reacción luego se calentó en un baño de aceite a 63°C durante aproximadamente 7 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió en una mezcla de hielo, acetato de etilo, y cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de agua y salmuera, se secó, se trató con gel de sílice y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de éter en hexano dio 5,2 g de una mezcla de ácido 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-6-(trimetilsilil)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico, 1,1-dimetiletiléster y 1,1-dimetilester de ácido 2-[[[(4S,5R)-5-[(1Z,3E)-6-(trimetilsilil)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico, un compuesto de la fórmula (T); NMR sólo para el isómero (1Z, 3E): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,01 (s, 9H), 1,22 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,38 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,9 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,48 (dd, 1H), 6,0 (t, 1H), 6,72 (dd, 1H) ppm.

C. Una solución de una mezcla de 1,1-dimetiletiléster del ácido 2-

[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-6-(trimetilsilil)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico y 1,1-dimetiletiléster del ácido 2-[[[(4S,5R)-5-[(1Z,3E)-6-(trimetilsilil)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico en cloruro de metileno se trató con yodo hasta que persistió un color rojo. La mezcla se dejó estacionar durante la noche. El análisis NMR mostró conversión completa. La reacción se trató con una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ y se lavó con agua y salmuera, se secó, se trató con gel de sílice y se concentró para dar 4,3 g de 1,1-dimetiletiléster del ácido 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-6-(trimetilsilil)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico, un compuesto de la fórmula (U), como un aceite viscoso; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,01 (s; 9H), 1,22 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,38 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,58 (dd, 1H), 6,23 (dd, 1H), 6,44 (dd, 1H)ppm.

D. De manera similar y utilizando el compuesto de la fórmula (LL), se creó el siguiente compuesto de la fórmula (MM):

(((2S,3R)-3-[(1E,3E)-6-(trimetilsilil)-1,3-hexadien-5-inil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-il]metoxi]etanoato de 1,1,-dimetiletilo, $[\alpha]_D = -14,351$ (10,566 mg/cc en MeOH); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,15 (s, 9H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,6 (m, 8H), 3,45 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 5,54 (d, 1H), 5,72 (dd, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H) ppm.

E. Una solución de 1,1-dimetiletiléster del ácido 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-6-(trimetilsilil)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico en THF se trató con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF en porciones. La mezcla de reacción entonces se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y una solución 1N de NaOH (1:1) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2x). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución de salmuera, se secó, se trató con gel de sílice y se concentró para dar 2,8 g de ácido 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico, un compuesto de la fórmula (V), como un aceite: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,37 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 3,06 (s, 1H), 3,49 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,65 (t, 1H), 5,54 (d, 1H), 5,66 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H) ppm.

F. De manera similar y utilizando un compuesto de la fórmula (MM), se preparó el siguiente compuesto de la fórmula (NN):

{[(2S,3R)-3-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-il]metoxi}etanoato de 1,1,-dimetiletilo, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,3 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,6 (m, 8H), 3,02 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,38 (q, 1H), 4,66 (t, 1H), 5,54 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 6,33 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H) ppm.

G. Una solución de ácido 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico en THF se enfrió en un baño de hielo y se trató con una solución de trimetilsilildiazometano en THF en porciones. El exceso de diazometano se descompuso con ácido acético y la mezcla se diluyó con éter y se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, agua (2x), y salmuera, se secó, se trató con gel de sílice y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de éter en hexano dio 0,9 g de metiléster del ácido 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico, un compuesto de la fórmula (W), como un aceite: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,37 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 3,06 (s, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,16 (m, 2H), 4,42. (m, 1H), 4,65 (t, 1H), 5,60 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 6,33 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H) ppm.

H. De manera similar a como se describe anteriormente, se preparan los siguientes compuestos correspondientes a los compuestos de la fórmula (W).

etiléster del ácido 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico;

t-butiléster del ácido 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico;

etiléster del ácido 2-[2-[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]etanoico;

t-butiléster del ácido 2-[2-[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]etanoico;

metiléster del ácido 2-[2-[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]etanoico;

etiléster del ácido 2-[3-[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]propoxi]etanoico;

t-butiléster del ácido 2-[3-[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]propoxi]etanoico;

metiléster del ácido 2-[3-[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]propoxi]etanoico;

4-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4- etiléster del ácido il]metoxi]butanoico;

butiléster del ácido 4-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]butanoico;

etiléster del ácido 4-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]butanoico; y

t-butiléster del ácido 4-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]butanoico.

PREPARACIÓN 5

COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (TA) y FORMULA (UA)

A. Una suspensión de bromuro de 5-trimetilsililpent-2-en-4-iniltrifenil-fosfonio, un compuesto de la fórmula (Q), (8,5 g, 17,7 mmol) en THF (120 mL) se agitó bajo nitrógeno, se enfrió en un baño de hielo seco/acetonitrilo, y se trató con una solución de n-butillitio en hexano

(2M, 8 mL, 16 mmol) mediante adición por goteo. El baño de hielo seco se reemplazó por un baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 15 minutos hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. El baño de hielo seco se reemplazó y la mezcla de reacción se trató con una solución de metiléster del ácido 2-[[[(4S,5S)-5-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico, un compuesto de la fórmula (M), (3,7 g, 16 mmol) en 60 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo seco por 1 hora, el cual luego se reemplazó por el baño de hielo. 1 hora después, la mezcla de reacción se diluyó con éter y fosfato de potasio monobásico. La capa acuosa se lavó con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice, y se concentraron. Se agregó hexano/acetato de etilo (mezcla ~3:1) al residuo para precipitar las impurezas. El residuo se filtró y se concentró. El residuo resultante se trató con éter y hexano (1:1), seguido por gel de sílice, filtración y concentración para dar 9,2 g de una mezcla 1:3 de óxido de trifenilfosfina y metiléster del ácido 2-[[[(4S,5R)-5-[(1Z,3E)-6-(trimetilsilil)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico, un compuesto de la fórmula (Ta); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,01 (s, 9H), 1,2 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 5,32 (t, 1H), 5,48 (d, 1H), 5,98 (t, 1H), 6,68 (dd, 1H) ppm (NMR sólo para éster).

B. Una solución de el residuo anterior en cloruro de metileno se trató con cantidad suficiente de yodo para mantener un color rojo y se dejó estacionar por 3 horas en la luz. La mezcla de reacción luego se trató con hiposulfito de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, y se concentró para dar 4,53 g de producto. La cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 5 a 100% éter en hexano dio 2,74 g de metiléster del ácido 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-6-(trimetilsilil)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-

1,3-dioxolan-4-il]metoxi etanoico, un compuesto de la fórmula (Ua); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,01 (s, 9H), 1,18 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,58 (dd, 1H), 6,14 (t, 1H), 6,44 (dd, 1H) ppm.

C. De manera similar, se pueden preparar otros compuestos de la fórmula (Ua).

PREPARACIÓN 6

COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (Y), FÓRMULA (Z), FÓRMULA (AA), FÓRMULA (BB), FÓRMULA (CC) y FÓRMULA (DD)

A. Se agregaron cloruro de oxalilo (60 mL, 686 mmol) y dimetilformamida (DMF) (8 gotas, cat.) a una suspensión agitada de ácido 2-(4-fluorofenoxi)etanoico (97,3 g, 572 mmol) en diclorometano (500 mL). 22 horas después, la mezcla se concentró bajo vacío para dar 108 g de cloruro de ácido 2-(4-fluorofenoxi)etanoico, un compuesto de la fórmula (Y), como un aceite amarillo en rendimiento cuantitativo; ^1H NMR (CDCl_3) δ 4,90 (s, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,99 (m, 2H) ppm.

B. Se agregó cloruro de ácido 2-(4-Fluorofenoxi)etanoico lentamente a una suspensión agitada de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (55,80 g, 572 mmol) en K_2CO_3 saturado y acetato de etilo (375 mL). Se produjo una reacción moderadamente exotérmica (reacciones de escala mayor se enfrían con un baño de hielo), y 20 minutos después, la mezcla de reacción se particionó entre agua y éter. La capa de éter se lavó con HCl 1M y NaCl saturado, y se secó sobre MgSO_4 . La solución secada se filtró y se concentró bajo vacío para dar N-metoxi-N-metil-2-(4-fluorofenoxi)etanamida, un compuesto de la fórmula (Z), como un aceite amarillo el cual solidificó a un sólido cristalino blancuzco, 113,05 g (73 % de rendimiento a partir del ácido inicial); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,21 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,95 (m, 2H) ppm.

C. Una solución de bromuro de etinilmagnesio (0,5 M en THF, 508 mL, 254 mmol), se agregó lentamente, como una corriente por el costado del recipiente, a una solución enfriada en agua helada de N-metoxi-N-metil-2-(4-fluorofenoxi)etanamida (20,00 g, 74 mmol) en THF (100 mL). Luego de 30 minutos adicionales a 0°C, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla agitada vigorosamente de NaH₂SO₄ 1M (1700 mL) y éter (1L). Las capas se separaron y la capa acuosa entonces se extrajo con éter (700 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó eluyendo a través de un tapón de gel de sílice (10 cm x 3 cm) con 1:4 éter:éter de petróleo para dar 27,65 g (91% de rendimiento) de 4-(4-fluorofenoxi)-1-butin-3-ona, un compuesto de la fórmula (AA), como un sólido de bajo punto de fusión; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,40 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,0 (t, 2H) ppm.

D. Una solución de R-Alpine-Borane[®] (0,5 M en THF, 930 mL, 465 mmol) se evaporó a sequedad bajo vacío para dar aproximadamente 150 g de un jarabe espeso. Se agregó 4-(4-fluorofenoxi)-1-butin-3-ona (27,6 g, 155 mmol) y cuando se observó una reacción exotérmica, la mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo/agua, luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Dos días después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó acetaldehído (26 mL, 465 mmol) para fraguar el exceso de reactivo. Luego de agitar a temperatura ambiente por 2 horas la mezcla de reacción se colocó bajo vacío y se agitó primero a 0°C por una hora, luego a 65°C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó éter (300 mL) bajo nitrógeno. Se agregó etanolamina (30 mL, 465 mmol) por goteo a 0°C y la mezcla de reacción resultante se guardó en el congelador durante la noche. El precipitado resultante se retiró mediante filtración y se lavó con éter frío. Los filtrados combinados se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en una columna de 2,5 L de gel

de sílice con 10-25 % acetato de etilo en hexano como eluyente para dar 27 g de (3S)-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-butina, un compuesto de la fórmula (BB), en rendimiento cuantitativo; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,56 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,0 (m, 2H). Este material se determinó que era aproximadamente 64% ee basándose en HPLC quiral de su 3,5-dinitrobenzoiléster (ver más adelante).

E. A una solución de (3S)-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-butina (est. 490 mmol) en cloruro de metileno (1L) se agregó cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo (125g, 539 mmol) a entre -5°C y 0°C , seguido por lenta adición de trietilamina (10,8 mL, 77 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) (20 mg). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 40 minutos, la mezcla de reacción se particionó cuidadosamente entre cloruro de metileno y NaHCO_3 acuoso. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4 . La solución se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice con cloruro de metileno lo cual dio producto crudo como un sólido color tostado. La recristalización veloz a partir de una mezcla 99:1 de metanol:ácido acético (5 L) dio 101 g de el producto enriquecido enantioméricamente, (3S)-4-(4-fluorofenoxi)-3-(3',5'-dinitrobenzoil)oxi-1-butina, un compuesto de la fórmula (BBa) como agujas blancas algodonosas. Este material se determinó que tenía más que 98% ee mediante HPLC analítica utilizando un Diacel Chiralpak AD[®] (4,6 X 250 mm, 60% 2-propanol/hexano, 1 mL/min), el cual separa los enantiómeros (R) (11,5 min) y (S) (19,3 min); ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,65 (s, 1H), 4,40 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,0 (t, 2H), 9,15 (s, 2H), 9,25 (s, 1H) ppm.

F. A una solución de (3S)-4-(4-fluorofenoxi)-3-(3',5'-dinitrobenzoil)oxi-1-butina (10,35 g, 98% ee, 27,6 mmol) en THF (115 mL), se agregó metanol (115 mL) y K_2CO_3 (0,58 g). Luego de agitar por 3,5 horas, la mezcla de reacción se fraguó con ácido acético (2 mL). Los

solventes se evaporaron y la suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con éter. El filtrado se concentró y se repitió la secuencia de filtración/lavado con éter. La concentración dio 4,02 g de (3S)-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-butina (98% ee), un compuesto de la fórmula (BB); ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,56 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,0 (m, 2H).

G. Una mezcla de (3S)-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-butina (2,5 g, 14 mmol), N-bromosuccinimida (NBS) (2,74 g, 15,4 mmol) y AgNO_3 (0,12 g, 0,7 mmol) en acetona (70 mL) se agitó a temperatura ambiente. La solución pálida se tornó turbia durante 30 minutos. La mezcla se concentró bajo vacío y el residuo resultante se filtró a través de un tapón de gel de sílice (1 X 5 cm) eluido con con 1:4 acetato de etilo-hexano para dar (3S)-1-bromo-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-butina, un compuesto de la fórmula (CC), como un aceite amarillo pálido que contenía algo de acetato de etilo, 4,75 g (cuant.); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,95-4,15 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,97 (m, 2H) ppm.

H. Se agregó AlCl_3 (2,79 g, 21 mmol) en porciones a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (LAH) (1,06 g, 28 mmol) y éter (70 mL). Se agregó cuidadosamente una solución de (3S)-1-bromo-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-butina (14 mmol) en éter (10 mL). Se observó una reacción vigorosa con evolución de gas. La mezcla se calentó a reflujo en un baño de agua por 30 minutos. La mezcla de reacción luego se enfrió a 0°C y se trató con 2,8 mL de agua (lentamente, reacción vigorosa), 2,8 mL, 15% NaOH , y finalmente 8,4 mL de agua. La suspensión resultante entonces se agitó 10 minutos, se filtró y los sólidos se lavaron con THF y éter. La solución se concentró bajo vacío para dar 2,94 g (81 % de rendimiento para dos pasos) de (1Z, 3S)-1-bromo-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-butenos, un compuesto de la fórmula (DD); ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,41 (t, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,50 (m, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,97 (t, 2H) ppm.

I. De manera similar, se pueden preparar otros compuestos de la fórmula (DD):

PREPARACIÓN 7

COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (EE)

A. En un recipiente secado bajo una llama, se desoxigenó una solución de (1Z, 3S)-1-bromo-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buteno (0,84 g, 3 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(O) (0,13 g, 0,2 mmol) y yoduro de cobre (I) (60 mg, 0,3 mmol) en THF (50 mL) y dietilamina (5 mL, 48 mmol) cuidadosamente haciendo burbujear en gas argón por 45 minutos. La reacción se agitó mientras se agregaba una solución de metiléster de ácido 2-[[[(4S, 5R)-5-[(1E, 3E)-1,3-hexadien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico, (0,9 g, 3,2 mmol) en THF (50 mL), la cual había sido desoxigenada haciendo burbujear en argón por 45 minutos. Luego de aproximadamente 4 horas, la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con hexano y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y el gel de sílice se eluyó con éter. Los filtrados combinados se concentraron para dar un aceite. La purificación mediante cromatografía utilizando un gradiente 20-75% de éter en hexano dio 1,1 g de metiléster del ácido 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E,6Z,8S)-8-hidroxi-9-(4-fluorofenoxi)-1,3,6-nonatrien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico, un compuesto de la fórmula (EE), como un aceite; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,37 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,76 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,88 (m, 4 H) ppm.

B. De manera similar, se pueden preparar otros compuestos de la fórmula (EE)

PREPARACIÓN 8

COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (GG)

A. Una suspensión de sulfato de cobre (175 g, 1,09 mol, 2 eq) y

hidrato de ramnosa (100 g, 0,55 mol) en ciclohexanona recién destilada (330 g) se agitó bajo nitrógeno mientras se agregaba ácido sulfúrico concentrado (1,5 mL) de una vez. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 29°C interno. La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. La reacción se analizó mediante TLC (acetato de etilo) y se completó. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado se trató con aproximadamente 1,5 mL de hidróxido de amonio concentrado hasta pH7, y el sólido resultante se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un aceite incoloro. El residuo se disolvió en éter y se trató con hexano y se dejó estacionar durante la noche. El sólido resultante se aisló mediante filtración y se secó para dar 92,3 g (0,31 mol, 57%) de (2R,3R)-3-(1,2-dihidroxiopropil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-carboxaldehído, como un sólido blancuzco: $[\alpha]_D = +0,457$ (10,485 mg / cc MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,34 (d, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,6 (m, 8H), 2,78 (d, 1H), 3,0 (s, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,6 (d, 1H), 4,9 (m, 1H), 5,4 (s, 1H) ppm.

B. De manera similar, se preparan otros compuestos de la fórmula (GG).

PREPARACIÓN 9

COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (HH)

A. Una suspensión de borohidruro de sodio (34,2 g, 0,9 mol) en metanol (400 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató con (2R,3R)-3-(1,2-dihidroxiopropil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-carboxaldehído (92 g, 0,27 mol) disuelto en 200 mL de metanol. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 4 horas. La reacción se completó y se agregó ácido acético para consumir el exceso de borohidruro y para ajustar el pH a aproximadamente 6 (aproximadamente 120 mL). La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en acetato de etilo. El sólido resultante se retiró mediante filtración. Los filtrados combinados se secaron, y se concentró

para dar un aceite viscoso levemente amarillo. El residuo se disolvió en éter y se trató con hexano para precipitar el producto. Los sólidos se aislaron mediante filtración y secaron para dar 81,2 g de (2R,3S) α^2 -(1-hidroxietil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2,3-dimetanol como un sólido blancuzco: $[\alpha]_D = +5,494$ (10,119 mg/cc MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1,28 (d, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,7 (m, 8H), 3,42 (dd, 1H), 3,7 (m, 3H), 4,25 (m, 1H), 4,42 (dd, 1H) ppm.

B. De manera similar, otros compuestos de la fórmula (HH) se preparan.

PREPARACIÓN 10

COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (JJ)

A. Una mezcla de (2R,3S) α^2 -(1-hidroxietil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2,3-dimetanol (81 g, 0,32 mol) y bromoacetato de t-butilo (77 g, 0,39 mol, 1,2 eq) en 1 L de tolueno se agitó con un agitador mecánico mientras se agregaban 80 mL de hidróxido de sodio en agua (25% en peso). Se agregó catalizador de transferencia de fase, sulfato de tetrabutilamonio (7,8 g, 23 mmol, 0,07 eq), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche y se monitoreó mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y fosfato de potasio monobásico acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar un aceite incoloro. La cromatografía en 1 Kg de gel de sílice utilizando un gradiente en pasos de 20% éter en hexano, 50% éter en hexano, y éter dio 34 g de producto crudo y 38 g de una fracción impura. La cromatografía en la fracción mezclada utilizando un gradiente de éter en hexano dio una fracción pura la cual se combinó con la fracción anterior para dar 50,8 g (44%) de [[(2S,3R) 3-(1,3-dihidroxipropil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-il]metoxi]acetato de 1,1-dimetiletilo como un aceite: $[\alpha]_D = +8,587$ (10,301 mg / cc MeOH). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,24 (d, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,6 (m, 8H), 3,6 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,4 (m, 1H) ppm.

B. De manera similar, se preparan otros compuestos de la fórmula (JJ).

PREPARACIÓN 11

COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (KK)

A. Una solución de [[(2S,3R) 3-(1,3-dihidroxipropil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-il]metoxi]acetato de 1,1-dimetiletilo (50 g, 138 mmol) en acetona (350 mL) se trató con una solución de periodato (50 g, 235 mmol, 1,7 eq) en agua (1,2 L). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo nitrógeno y se monitoreó mediante TLC. Luego de aproximadamente 4 horas, la reacción se completó según lo indicó el análisis TLC. La acetona se retiró bajo presión reducida sin calentar. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentró bajo presión reducida sin calentar para dar 40 g de [[(2S,3S) 3-formil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-il]metoxi]acetato de 1,1-dimetiletilo como un aceite incoloro: $[\alpha]_D = -1,142$ (10,147 mg/cc en MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,38 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,61 (m, 8H), 1,73 (m, 2H), 3,52 (dd, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,88 (s, 2H), 4,38 (dd, 1H), 4,52 (m, 1H), 9,62 (s, 1H)ppm.

B. De manera similar, se preparan otros compuestos de la fórmula (KK).

PREPARACIÓN 12

COMPUESTOS DE LA FÓRMULA (LL)

A. Una suspensión de bromuro de 5-trimetilsililpent-2-en-4-iniltrifenil-fosfonio, un compuesto de la fórmula (Q), (67,1 g, 0,14 mol) en THF (875 mL) se agitó bajo nitrógeno, se enfrió en un baño seco de acetonitrilo helado (-30°C interno), y se trató con una solución de n-butillitio (66,5 mL, 0,133 mol, 2M en hexano) mediante adición por goteo. El baño de hielo seco se reemplazó con un baño de hielo y la reacción se agitó durante aproximadamente 15 minutos hasta que se obtuvo una mezcla homogénea color rojo. El baño de hielo seco se

reemplazó y la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente -30°C . La mezcla de reacción se trató con una solución de [[(2S,3S) 3-formil-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-il]metoxi]acetato de 1,1-dimetiletilo (40 g, 0,127 mol) en 125 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora en el baño de hielo seco. Con la temperatura interna alrededor de -30°C , la mezcla de reacción se diluyó con fosfato de potasio saturado ($\text{pH} = 5$). La capa acuosa se lavó con éter (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se trataron con gel de sílice, y se concentraron. El residuo se diluyó con una mezcla de aproximadamente 3:1 de hexano a acetato de etilo para precipitar las impurezas. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con la mezcla de hexano/acetato de etilo. El filtrado se concentró. El procedimiento se repitió utilizando una mezcla de éter y hexano (1:1) y tratamiento con gel de sílice para dar 50,29 g de [[(2S,3R)-3-[(1Z,3E)-6-(trimetilsilil)-1,3-hexadien-5-inil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-il]metoxi]etanoato de 1,1-dimetiletilo como un aceite. El análisis de protones NMR del producto indicó una mezcla 2:1 de isómeros E,Z a E,E. La información del isómero Z,E se puede extraer de la mezcla: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,15 (s, 9H), 1,3 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,6 (m, 8H), 3,45 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 5,48 (dd, 1H), 5,6 (d, 1H), 6,16 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H) ppm.

B. De manera similar, se preparan otros compuestos de la fórmula (KK).

Ejemplo 1

Compuestos de la fórmula (IIa)

A. Una solución de metiléster del ácido 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E,6Z,8S)-8-hidroxi-9-(4-fluorofenoxi)-1,3,6-nonatrien-5-inil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]etanoico, (1,1 g, 1,8 mmol) en metanol (25 mL) se trató con 1 mL de ácido clorhídrico 1 N y la reacción se agitó durante 2 días. El pH de la reacción se ajustó a neutro. La purificación

en una columna semipreparativa en fase reversa preparativa utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua dio 1,1 g de metiléster de ácido (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico, como un aceite; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,67 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 5,73 (dd, 1H), 5,86 (dd, 1H), 6,04 (dt, 1H), 6,17 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,9 (m, 4H) ppm.

B. De manera similar, se preparó el siguiente compuesto de la fórmula (IIa):

metiléster de ácido (5S,6S,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico.

C. Una solución de metiléster de ácido (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico, (0,4 g, 0,95 mmol) en metanol (20 mL) se trató con una solución 1 N de NaOH (aq) (4 mL, 4 mmol) y se agitó y se dejó estacionar por tres horas. La mezcla de reacción luego se trató con monofosfato de potasio saturado y se vertió en una columna HP_{20} . La elución con un gradiente de metanol en agua dio 0,35 g de ácido (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico el cual solidificó al estacionarse; ^1H NMR (CD_3OD) δ 3,63 (m, 2H), 3,667 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 4,113 (s, 2H), 4,150, (t, 1H), 4,498, (m, 1H), 5,762 (dd, 1H), 5,953 (dd, 1H), 6,003 (dt, 1H), 6,202 (dd, 1H), 6,380 (dd, 1H), 6,596 (dd, 1H), 6,928 (m, 2H), 6,988 (m, 2H) ppm.

D. De manera similar, se preparó el siguiente compuesto de la fórmula (IIa):

ácido (5S,6S,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico.

E. De manera similar a como se describe anteriormente, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula (II):

ácido (2E,5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxihexadeca-2,7,9,13-tetraen-11-inoico;

metiléster del ácido (2E,5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxihexadeca-2,7,9,13-tetraen-11-inoico;

ácido (5R,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico;

metiléster del ácido (5R,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico;

(5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inamida;

(5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-N,N-dimetil-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inamida;

ácido (7S,8R,9E,11E,15E,17S)-18-(4-fluorofenoxi)-7,8,17-trihidroxi-5-oxaoctadeca-9,11,15-trien-13-inoico;

metiléster del ácido (7S,8R,9E,11E,15E,17S)-18-(4-fluorofenoxi)-7,8,17-trihidroxi-5-oxaoctadeca-9,11,15-trien-13-inoico;

ácido (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-tiahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico;

ácido (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-azahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico;

ácido (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,15-dihidroxi-6-(metilamino)-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico; y

ácido (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,15-dihidroxi-6-amino-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico.

F. Los compuestos de la fórmula (IIa) como se prepararon anteriormente se tratan con el agente de acilación apropiado, como por ejemplo fosgeno, bajo condiciones ácidas para dar los siguientes compuestos:

ácido [5-[(1E,3E,7E,9R)-10-(4-fluorofenoxi)-9-hidroxi-1,3,7-decatrien-5-inil]-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]acético ;

ácido [[5-[(1E,3E,7E,9R)-10-(4-fluorofenoxi)-9-hidroxi-1,3,7-decatrien-5-inil]-2-oxo-1,3-oxatiolan-5-il]metoxi]acético; y

ácido [[5-[(1E,3E,7E,9R)-10-(4-fluorofenoxi)-9-hidroxi-1,3,7-decatrien-5-inil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metoxi]acético.

Ejemplo 2

Compuestos de la fórmula (IIb)

A. Una solución de (1Z, 3S)-1-bromo-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buteno (16,6 g, 63 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)Pd(0) sólido (3,67 g, 3 mmol), y yoduro de Cu(I) (1,2 g, 6,3 mmol) en dietilamina (50 mL) y THF (800 mL) se agitó y se desoxigenó haciendo burbujear argón a través de la mezcla por 90 minutos. La adición de argón se continuó mientras se agregaba una solución desoxigenada de igual modo (burbujeo de argón) de [(2S,3R)-3-[(1Z,3E)-6-(trimetilsilil)-1,3-hexadien-5-inil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-il]metoxi]etanoato de 1,1-dimetiletilo (23 g, 63 mmol) en 200 mL de THF por goteo durante aproximadamente 3 horas. La reacción se monitoreó mediante análisis TLC. Luego de aproximadamente 2 horas adicionales, la reacción se completó según lo indicó el análisis TLC. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (aproximadamente 400 mL), se trató con gel de sílice (aproximadamente 40 g) y se filtró. El sólido se lavó con una solución 1:1 de éter y hexano. El filtrado se concentró para dar 36,8 g de un aceite. El residuo se disolvió en éter, se trató con hexano, y se dejó estacionar durante el fin de semana. El material altamente coloreado se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de gel de sílice y el producto se eluyó con éter. Las fracciones deseadas se concentraron para dar un aceite. La purificación mediante cromatografía en 1 Kg de gel de sílice utilizando un gradiente 15-50% de éter en hexano dio 16,9 g de [(2S,3R)-3-[(1E,3E,7E,9S)-10-(4-fluorofenoxi)-9-hidroxi-1,3,7-decatrien-5-inil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-il]metoxi]etanoato de 1,1-dimetiletilo como un aceite: $[\alpha]_D = -21,174$ (10,165 mg/cc en MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

1,3 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,6 (m, 8H), 2,42 (s, 1H), 3,5 (d, 2H), 3,96 (m, 4H), 4,38 (q, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,66 (t, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,78 (dd, 1H), 6,03 (m, 1H), 6,16 (dd, 1H), 6,33 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,88 (m, 4H) ppm.

B. De manera similar, se preparan otros compuestos de la fórmula (IIb).

Ejemplo 3

Compuestos de la fórmula (11c) y fórmula (11d)

A. Una solución de [[(2S, 3R)-3-[(1E,3E,7E,9S)-10-(4-fluorofenoxi)-9-hidroxil-1,3,7-decatrien-5-inil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-2-il]metoxi]etanoato de 1,1- dimetiletilo (1 g, 2,8 mmol) en ácido acético (50 mL) se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se colocó en un baño de aceite a 55°C por 20 horas. La reacción se completó según lo indicó el análisis TLC. El ácido acético y el acetato de etilo se retiraron mediante destilación bajo alto vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, carbonato de sodio acuoso saturado, agua, y solución de salmuera, se secaron y se concentraron para dar 0,9 g de un aceite. La cromatografía en una columna HP-20 eluyendo con un gradiente de metanol en agua dio t-butiléster de ácido (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico (un compuesto de la fórmula (IIc)). Las fracciones combinadas se trataron con solución 1 N de hidróxido de sodio (2 mL) y se concentraron. La reacción se completó según lo indicó TLC luego de aproximadamente 1 h y se colocaron en una columna HP20. La cromatografía utilizando un gradiente de metanol en agua dio 0,3 g de ácido (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico; el cual solidificó al estacionarse; ¹H NMR (CD₃OD) δ 3,63 (m, 2H), 3,667 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 4,113 (s, 2H), 4,150, (t, 1H), 4,498, (m, 1H), 5,762 (dd, 1H), 5,953 (dd, 1H), 6,003 (dt, 1H), 6,202 (dd, 1H),

6,380 (dd, 1H), 6,596 (dd, 1H), 6,928 (m, 2H), 6,988 (m, 2H) ppm.

B. De manera similar, se preparan otros compuestos de la fórmula (Ile) y fórmula (IId).

Ejemplo 4

Compuestos de la fórmula (I)

A. Se preparó zinc activado a partir de 10 g de zinc y la reducción se llevó a cabo utilizando el procedimiento descrito en *Helv. Chim. Acta* (1987), Vol. 70, p. 1025). Una solución de metiléster de ácido (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico, (0,8 g, 1,2 mmol) en metanol (4 mL) se agregó a una suspensión de zinc activado en 1:1 metanol: agua (45 mL). El recipiente se agitó vigorosamente bajo nitrógeno por 24-60 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite 545 y se enjuagó con metanol (3x25 mL). La purificación mediante cromatografía en una columna semi-preparativa de fase reversa utilizando un gradiente de acetonitrilo y agua dio 55 mg de metiléster de ácido (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoico, como un aceite; ¹H-NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 3,62 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 4,13 (m, 3H), 4,58 (m, 1H), 5,85 (m, 2H), 6,14 (m, 2H), 6,36 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 6,96 (m, 5H) ppm.

B. De manera similar, se pueden preparar otros compuestos de la fórmula (I).

C. Una solución de metiléster de ácido (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoico, (25 mg, 59 nMol) en metanol (6 mL) se trató con una solución 1 N de NaOH (aq) (25 µL, 25 µmol) y se agitó y se dejó estacionar. Al completarse, la reacción se trató con monofosfato de potasio saturado. La purificación mediante cromatografía en una columna HP20 eluida con un gradiente de metanol acuoso dio 10 mg de

ácido (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoico; ^1H NMR (CD_3OD) δ 3,6 (m, 3H), 3,88 (m, 4H), 4,18 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 5,84 (m, 2H), 6,03 (m, 2H), 6,34 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,95 (m, 5H) ppm.

D. De manera similar a como se describe anteriormente, se preparan los siguientes compuestos de la fórmula (I):

ácido (2E,5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-hexa-2,7,9,11,13-decapentaenoico;

metiléster del ácido (2E,5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-hexa-2,7,9,11,13-decapentaenoico;

ácido (5R,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoico;

metiléster del ácido (5R,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-dihidroxi-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoico;

(5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-dihidroxi-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenamida;

(5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-N, N-dimetil-3-oxa-7, 9,11,13-hexadecatetraenamida;

ácido (7S, 8R, 9E,11E,13Z,15E,17S)-18-(4-fluorofenoxi)-7,8,17-dihidroxi-5-oxa-9,11,13,15-octadecatetraenoico;

metiléster del ácido (7S,8R,9E,11E,13Z,15E,17S)-18-(4-fluorofenoxi)-7,8,17-trihidroxi-5-oxa-9,11,13,15-octadecatetraenoico;

ácido (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-tia-7,9,11,13-hexadecatetraenoico;

ácido (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-dihidroxi-3-aza-7,9,11,13-hexadecatetraenoico;

ácido (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,15-dihidroxi-6-(metilamino)-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoico; y

ácido (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,15-dihidroxi-6-amino-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoico.

Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra la preparación de composiciones farmacéuticas representativas para administración oral que contienen un compuesto de la invención, como un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros, o como una mezcla racémica de estereoisómeros; o como un clatrato de ciclodextrina del mismo, o como una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

A. <u>Ingredientes</u>	% p/p.
Compuesto de la invención	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

Los ingredientes mencionados se mezclan y se colocan en cápsulas de gelatina de cobertura dura que contienen 100 mg cada una, una cápsula se aproximaría a la dosis diaria total.

B. <u>Ingredientes</u>	% p/p.
Compuesto de la invención	20,0%
Estearato de magnesio	0,9%
Almidón	8,6%
Lactosa	69,6%
PVP (polivinilpirrolidina)	0,9%

Los ingredientes mencionados con la excepción del estearato de magnesio se combinan y se granulan utilizando agua como el líquido granulante. Luego se seca la formulación, se mezcla con el estearato de magnesio y se forma en tabletas con una máquina de formación de tabletas apropiada.

C. <u>Ingredientes</u>	
Compuesto de la invención	0,1 g
Propilenglicol	20,0 g
Polietilenglicol 400	20,0 g
Polisorbato 80	1,0 g

Agua hasta completar 100 mL

El compuesto de la invención se disuelve en propilenglicol, polietilenglicol 400 y polisorbato 80. Luego se agrega una cantidad suficiente de agua con agitación para dar 100 mL de la solución que se filtra y se embotella.

D. <u>Ingredientes</u>	% p/p.
Compuesto de la invención	20,0%
Aceite de maní	78,0%
Span 60	2,0% 69

Los ingredientes mencionados se funden, se mezclan y se colocan en cápsulas elásticas blandas.

E.	<u>Ingredientes</u>	% p/p.
	Compuesto de la invención	1,0%
	Metil o carboximetilcelulosa	2,0%
	Solución salina 0,9%	hasta completar 100 mL

El compuesto de la invención se disuelve en la celulosa / solución salina, se filtra y se embotella para uso.

Ejemplo 6

Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación farmacéutica representativa para administración parenteral que contiene un compuesto de la invención, como un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros, o como una mezcla racémica de estereoisómeros; o como un clatrato de ciclodextrina del mismo, o como una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo:

<u>Ingredientes</u>	
Compuesto de la invención	0,02 g
Propilenglicol	20,0 g
Polietilenglicol 400	20,0 g
Polisorbato 80	1,0 g
solución salina 0,9%	hasta completar 100 mL

El compuesto de la invención se disuelve en propilenglicol, polietilenglicol 400 y polisorbato 80. Una cantidad suficiente de solución salina 0,9% luego se agrega con agitación para dar 100 mL de la solución I.V., la cual se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 m y se empaquetan bajo condiciones de esterilidad.

Ejemplo 7

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa en forma de supositorio que contiene un compuesto de la invención, como un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros, o como una mezcla racémica de estereoisómeros; o como un clatrato de ciclodextrina del mismo, o como una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo:

<u>Ingredientes</u>	% p/p.
Compuesto de la invención	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

Los ingredientes se funden juntos y se mezclan en un baño de chorro, y se vierten en moldes que contienen 2,5 g de peso total.

Ejemplo 8

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa para insuflación que contiene un compuesto de la invención, como un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros, o como una mezcla racémica de estereoisómeros; o como un clatrato de ciclodextrina del mismo, o como una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo:

<u>Ingredientes</u>	% p/p.
Compuesto de la invención micronizado	1,0%
lactosa micronizada	99,0%

Los ingredientes se muelen, se mezclan y se empaquetan en un insuflador equipado con una bomba dosificadora.

Ejemplo 9

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa en forma nebulizada que contiene un compuesto de la invención, como un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros, o como una mezcla racémica de estereoisómeros; o como un clatrato de ciclodextrina del mismo, o como una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo:

<u>Ingredientes</u>	% p/p.
Compuesto de la invención	0,005%
Agua	89,995%
Etanol	10,000%

El compuesto de la invención se disuelve en etanol y se combina con agua. La formulación entonces se empaqueta en un nebulizador equipado con una bomba dosificadora.

Ejemplo 10

Este ejemplo ilustra la preparación de una composición farmacéutica representativa en forma de aerosol que contiene un compuesto de la invención, como un estereoisómero simple, una mezcla de estereoisómeros, o como una mezcla racémica de estereoisómeros; o como un clatrato de ciclodextrina del mismo, o como una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo

<u>Ingredientes</u>	% p/p.
Compuesto de la invención	0,10%
Propelente 11/12	98,90%
ácido oleico	1,00%

El compuesto de la invención se dispersa en ácido oleico y los propelentes. La mezcla resultante entonces se vierte en un envase de aerosol dotado de una válvula de medición.

Ejemplo 11**(Ensayo *in vitro*)****Ensayos de migración transeptelial y transendotelial****Cultivo de células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC):**

Se cultivaron células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) de acuerdo con los métodos descritos en Serhan, C.N., et al., *Biochemistry* (1995), Vol. 34, Nº 44, págs. 14509-14615. En particular, se usaron HUVEC de los pasajes 1 y 2 y fueron aisladas por digestión con colagenasa (colagenasa 0,1%, CLS3; Worthington Biochem. Corp., Freehold, Nueva Jersey) y propagadas sobre placas para cultivo tisular recubiertas con gelatina (1%) (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts) en medio de cultivo celular RPMI 1640 (BioWhittaker Inc., Walkersville, Maryland) suplementado con suero fetal bovino 15% (BCS) (Hyclone Laboratories, Logan, Utah), suero UN 15% (Collaborative Research Inc., Lexington, Massachusetts), mitógeno endotelial 50 µg/ml (Biomedical Technologies Inc., Stoughton, Massachusetts), heparina 8 unidades/ml, penicilina 50 unidades/ml y estreptomycin 50 µg/ml. Para los ensayos de trans migración las HUVEC se sembraron y cultivaron hasta confluencia sobre soportes permeables de policarbonato (insertos) recubiertos con gelatina (1%) con un área superficial de 0,33 cm² (Costar Inc., Cambridge, MA).

Cultivo de células epiteliales:

Se cultivaron células T₈₄ en una mezcla 1:1 de medio de Eagle modificado por Dulbecco y medio Hams F-12 suplementado con solución amortiguadora HEPES 15 mM (pH 7,5), NaHCO₃ 14 mM, penicilina 40 µg/ml, 8 ampicilina µg/ml, estreptomycin 90 µg/ml y suero fetal bovino 5% (Dharmasathaphorn et al., 1990). Para los experimentos de trans migración apical-a-basolateral, se cultivaron monocapas de T₈₄ sobre soportes permeables de policarbonato (insertos) recubiertos con

colágeno, con un área superficial de $0,33 \text{ cm}^2$ (Costar Inc., Cambridge, MA) como se describe en Parkos, C.A., et al., *J. Clin. Invest.* (1991), Vol. 88, págs. 1605-1612. Para los experimentos de trans migración de neutrófilos basolateral-a-apical dirigidos fisiológicamente, se plaquearon células T₈₄ sobre la parte inferior de filtros de policarbonato de $0,33 \text{ cm}^2$ recubiertos ligeramente con colágeno de cola de rata como se describe en Parkos, C.A., et al. Con esto se logró el crecimiento de monocapas invertidas, que así permitió que se asentaran neutrófilos por gravedad en el compartimiento subepitelial inmediato.

Ensayo

Se aislaron leucocitos polimorfonucleares humanos (PMN) de voluntarios humanos normales y fueron suspendidos luego a una concentración de 5×10^7 células/ml en solución salina equilibrada de Hanks modificada (HBSS), sin Ca^{2+} y Mg^{2+} , con Hepes 10 mM, pH 7,4, (Sigma). Antes de la adición de los PMN, se lavaron cuidadosamente monocapas de células endoteliales HUVEC o epiteliales T₈₄ en HBSS para eliminar los componentes de suero residual. Los PMN fueron expuestos previamente a los compuestos de la invención a concentraciones que variaban en un rango entre 10^{-11} y 10^{-7} M durante 15 minutos a 25 °C. El ensayo de trans migración se llevó a cabo por adición de PMN (40 μl) a HBSS (que contiene Ca^{2+} y Mg^{2+} , 160 μl) en las cámaras superiores después de agregar la sustancia quimioattractiva (fMLP 10 nM) a las cámaras opuestas (inferiores). No se lavaron los PMN para separar completamente los compuestos de la invención antes de su adición a las monocapas. Los PMN (1×10^6) se agregaron en el tiempo 0. Se dejó que la trans migración avanzara durante 60 minutos. Todos los experimentos se llevaron a cabo en un ambiente a 37 °C para asegurar que las monocapas endoteliales/epiteliales, soluciones, material de plástico, etc., se mantuvieran a una temperatura uniforme de 37 °C. La trans migración se cuantificó evaluando la mieloperoxidasa (MPO) como

marcador de los gránulos azurofílicos de los PMN. Después de cada ensayo de trans migración, se lavaron exhaustivamente los PMN no adherentes de la superficie de la monocapa y equivalentes de células PMN (PMN CE), estimados a partir de una curva estándar, evaluados como cantidad de PMN que habían atravesado completamente la monocapa (es decir, atravesaron la monocapa hacia el baño del reservorio).

Cuando los compuestos de la invención eran evaluados en este ensayo, demostraron capacidad para inhibir la trans migración de los PMN a través de monocapas polarizadas de células epiteliales y células endoteliales vasculares, que son los sitios de dos eventos inmunes importantes en la defensa del huésped y la inflamación.

Ejemplo 12

(Ensayo *in vitro*)

Ensayo de quimiotaxis

Los experimentos de quimiotaxis se llevaron a cabo con neutrófilos humanos (PMN) recién preparados obtenidos de sangre completa donada por voluntarios en buen estado de salud. La sangre se anticoaguló (heparina), se centrifugó a velocidad baja y se eliminó el plasma rico en plaquetas por aspiración. El resto de la sangre se mezcló con un volumen igual de solución amortiguadora salina fosfato menos $\text{Ca}^{+2}/\text{Mg}^{+2}$, pH 7,4 (PBS^{-}) y se agregó un volumen igual de dextrano 3% en PBS^{-} , se mezcló la muestra y se dejó asentar. La capa superior enriquecida en glóbulos blancos (~25 ml) se aplicó a un lecho de 15 ml de Ficoll-Hypaque y se centrifugó a 400g durante 30 minutos a 18-22 °C. Se aspiraron las capas superiores y el pelet de células PMN fue sometido a lisis hipotónica de glóbulos rojos. Se lavaron dos veces los PMN y se volvieron a suspender en solución salina equilibrada de Hank menos $\text{Ca}^{+2}/\text{Mg}^{+2}$ pH 7,4 (HBSS^{-}) a 1×10^7 células/ml en un tubo para centrífuga. Se agregó Calceína-AM (Molecular Probes N° cat. C3100)

2,5 μM y las células se incubaron durante 25 minutos a temperatura ambiente, luego se colocaron en un incubador a 37 °C durante 5 minutos. Después se centrifugaron las células y se lavaron dos veces en HBSS⁺ para eliminar la Calceína-AM residual. Finalmente se resuspendieron los neutrófilos a razón de $2 \times 10^7/\text{ml}$ en HBSS⁺ + HEPES 10 mM, pH 7,4.

Los ensayos de quimiotaxis se llevaron con placas de 96 cavidades especiales. Se unió un filtro de 3 μm al marco metálico y se recubrió selectivamente con una máscara hidrofóbica alrededor de cada cavidad. Esta máscara hidrofóbica permitió una adición directa de las células a la parte superior del filtro. Los neutrófilos (15 μl , $1,5 \times 10^5$ células/cavidad) se agregaron a la parte superior de la placa ChemoTx® (N° Cat. 101-3). Para los estudios de inhibición, los PMN fueron pre-incubados durante 15 minutos con un compuesto de la invención. Antes de agregar los PMN a la cámara superior, se agregaron 30 μl de sustancia quimioattractiva (fMLP 10 nM o LTB₄ 10 nM o medio de cultivo F-12 (sin rojo fenol) a la cámara inferior, el lecho de filtro se colocó en su lugar y se agregaron los PMN al filtro con una pipeta automática de 8 canales. Las placas de ensayo fueron incubadas durante 90 minutos con CO₂ 5% + aire 95% a 37 °C. Después de la incubación, se retiró el filtro y la placa se leyó en el lector de placas Victor II (excitación a 485 nm/emisión a 535 nm). Se midieron las células marcadas con fluorescencia que habían migrado a través del filtro hacia la cámara inferior.

Cuando se evalúan en este ensayo, los compuestos de la invención demuestran capacidad para inhibir la quimiotaxis de neutrófilos humanos.

Ejemplo 13

(Ensayo *in vivo*)

Modelo de peritonitis inducida por zymosan en ratón

El siguiente ensayo se utilizó para evaluar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir una inflamación caracterizada

por infiltración celular en un área localizada.

Se administró un compuesto de la invención en vehículo etanol/PBS 0,1% por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intragástrica a ratones FVB de seis a ocho semanas de vida (de 21 g en promedio) adquiridos de Charles River Laboratories. Para los estudios intragástricos, se administraron 200 μ l de cada concentración de compuesto usando sondas gástricas para animales. Después de aproximadamente cuarenta y cinco minutos, se inyectó 1 ml (1 mg/ml) de zymosan A en el peritoneo. Una vez transcurridas dos horas y media después de la inyección intraperitoneal, se sacrificaron los ratones con una sobredosis de isoflurano y se recolectaron lavajes peritoneales con 5 ml de PBS que contenía calcio y magnesio. Se efectuó un recuento de leucocitos totales por microscopía óptica y se calculó el porcentaje de inhibición con relación al vehículo control. Para evaluar los efectos inhibidores diferenciales sobre neutrófilos, eosinófilos, monocitos y linfocitos, se transfirieron 250,000 células a portaobjetos de vidrio y se colorearon con colorante Wright Giemsa 0,4%, se diferenciaron por recuento bajo microscopio (40x) y se calculó el porcentaje de inhibición relativa al vehículo control.

Cuando eran evaluados en este ensayo, los compuestos de la invención demostraron capacidad para inhibir la migración de células inflamatorias (es decir, neutrófilos, monocitos y linfocitos) en el peritoneo. Por consiguiente, se demostró la utilidad de los compuestos de la invención en el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un modelo *in vivo*.

Ejemplo 14

(Ensayo *in vivo*)

El siguiente ensayo se puede llevar a cabo de manera similar al ensayo que se describe en Campbell, E.M., et al., *J. Immunol.* (1998), Vol. 161, N° 12, págs. 7047-7053.

El ensayo emplea ratones CBA/J sensibilizados con antígenos solubles de cucaracha en adyuvante de Freund incompleto por vía intraperitoneal. El ensayo utiliza 6-8 animales para cada grupo/tiempo, incluyendo un grupo de controles. Después de 14 días, los ratones fueron sensibilizados nuevamente con antígeno soluble de cucaracha por administración intranasal, seguido a los 3-5 días de una inyección *intratraqueal* de antígeno de cucaracha. Los ratones pueden recibir un segundo refuerzo *intratraqueal* 48 hs después de la primera aplicación. Antes de la prueba final, los ratones alérgicos recibieron uno de 3 dosis de un compuesto de la invención. A las 8 y 24 horas después de la prueba, se examinó en los ratones la presencia de hipersensibilidad de las vías respiratorias y se monitorea la acumulación de subconjuntos de leucocitos en el lavaje broncoalveolar (BAL) y en secciones histológicas. La segunda prueba se administra en el momento en que hay una cantidad considerable de inflamación en y alrededor de la vía respiratoria, incluyendo eosinófilos. Este escenario es representativo de lo que tiene lugar en los asmáticos crónicos. Esta respuesta de etapa crónica es mucho más severa y presenta niveles significativamente más altos de infiltración de leucocitos y un incremento sinérgico en la cantidad y activación de eosinófilos. Esta inflamación depende de respuestas inmunológicas de tipo Th2. Este análisis permite identificar si un compuesto de la invención puede atenuar las respuestas, es decir, la migración de leucocitos y la fisiología clínicamente importante de las vías respiratorias.

Además del análisis anterior, se recolectaron numerosas muestras del estudio, incluyendo el fluido BAL y tejido pulmonar y se pueden llevar a cabo otros análisis para determinar la manera en que los compuestos de la invención están atenuando las respuestas. Específicamente, se pueden analizar los niveles de citoquinas (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-18, TNF, IFN, *etc.*) en el fluido BAL y homogenatos de

tejidos pulmonar, así como los niveles de histamina y peroxidasa de eosinófilos (véase Wu, W., et al., *Journal of Clinical Investigation* (2000), Vol. 105, págs. 1455-1463).

Animales:

Se obtuvieron ratones C57/BL6 hembra de The Jackson Laboratory, (Bar Harbor, ME) o de Charles River Breeding Laboratories (Wilmington, MA) y se mantuvieron bajo condiciones estándar libres de patógenos. Todos los materiales se obtuvieron de Sigma Chemical Company (St. Louis, MO) a menos que se indique de otra manera.

Sensibilización e inducción de la respuesta de las vías respiratorias:

Se inmunizaron ratones C57/BL6 normal 10 mg de alérgeno de cucaracha (Bayer) en IFA el día 0. Con el fin de localizar la respuesta en los pulmones, los ratones recibieron una administración intranasal de 10 mg de alérgeno de cucaracha en 10 ml de diluyente el día 14. Este alérgeno intranasal inicial indujo poca infiltración celular en los pulmones de los ratones según se observó por examen histológico. Los ratones recibieron un refuerzo 6 días después (denominado de aquí en adelante respuesta de prueba primaria) mediante administración intratraqueal de 10 mg de alérgeno de cucaracha en 50 ml de PBS estéril o PBS solamente (vehículo). Se examinó histológicamente la magnitud de reclutamiento de leucocitos en ratones que recibieron tanto vehículo control como alérgeno de cucaracha. Solamente los ratones que habían recibido alérgeno de cucaracha presentaron una respuesta inflamatoria significativa que incluyó infiltración de células mononucleares y eosinófilos. Algunos ratones recibieron una segunda inyección intratraqueal de alérgeno de cucaracha (10 mg en 50 ml) o diluyente control y posteriormente fueron analizados (respuesta de refuerzo secundaria). En estudios separados, se evaluó el efecto de anticuerpos policlonales MIP-1a anti-murino y eotaxina anti-murino sobre las

respuestas inducidas por el alérgeno de cucaracha administrándoles a los ratones sensibilizados una dosis i.p. del anticuerpo (0,5 ml, títulos de 10^6 /ml) 1 hora antes de cada refuerzo de alérgeno. Se usó suero de conejo normal (NRS) como control. Se había demostrado previamente que los anticuerpos policlonales bloquean la quimiotaxis de eosinófilos de murinos *in vitro*.

Medición de hipersensibilidad de las vías respiratorias:

Se midió la hipersensibilidad de las vías respiratorias usando un pletismógrafo de ratón Buxco, diseñado específicamente para volúmenes tidal bajos (Buxco) como se describió previamente en Lukacs, N.W., et al., *J. Immunol.* (1992), Vol. 13, págs. 501. Brevemente, el ratón a evaluar fue anestesiado con pentobarbital sódico y se incubó mediante canulación de la tráquea con un tubo de metal de calibre 18. A continuación el ratón se ventiló con una bomba ventiladora Harvard (volumen tidal = 0,4 ml, frecuencia = 120 respiraciones/min, presión de expiración final positiva de H₂O entre 2,5 y 3,0 cm y se canuló la vena de la cola con una aguja calibre 27 para inyectar el refuerzo de metacolina. Se selló el pletismógrafo y se monitorearon las lecturas por computadora. Dado que la caja era un sistema cerrado, el cambio del volumen pulmonar era representado por un cambio en la presión de la caja (P_{caja}), que se midió con transductor diferencial. El sistema se calibró con una jeringa que administraba un volumen conocido de 2 ml. Se usó un segundo transductor para medir las oscilaciones de la presión en la abertura del tubo traqueal (P_{tr}), con referencia a la caja corporal (es decir, la presión pleural) y para proveer una medida de la presión transpulmonar ($P_{pt} = P_{tr} - P_{caja}$). El transductor traqueal se calibró para una presión constante de H₂O de 20 cm. La resistencia se calculó utilizando el software de Buxco dividiendo el cambio de presión (P_{pt}) por el cambio de flujo (F) ($\delta P_{pt}/\delta F$; unidades = cm H₂O/ml/s) en dos tiempos de la curva de volumen, basado en el porcentaje de volumen inspirado. Una

vez que se había fijado al ratón a la caja, se ventiló durante 5 minutos antes de efectuar las lecturas. Después de estabilizar los niveles basales y de tomar las lecturas iniciales, se administró un refuerzo de metacolina a través de la vena de la cola canulada. Una vez determinada la curva de dosis-respuesta (0,001 a 0,5 mg), se eligió una dosis óptima (0,1 mg de metacolina) que se usó durante el resto de los experimentos en este estudio. Después del refuerzo de metacolina, se monitoreó la respuesta y se registró la resistencia pico de las vías respiratorias como una medida de la hipersensibilidad de las vías respiratorias.

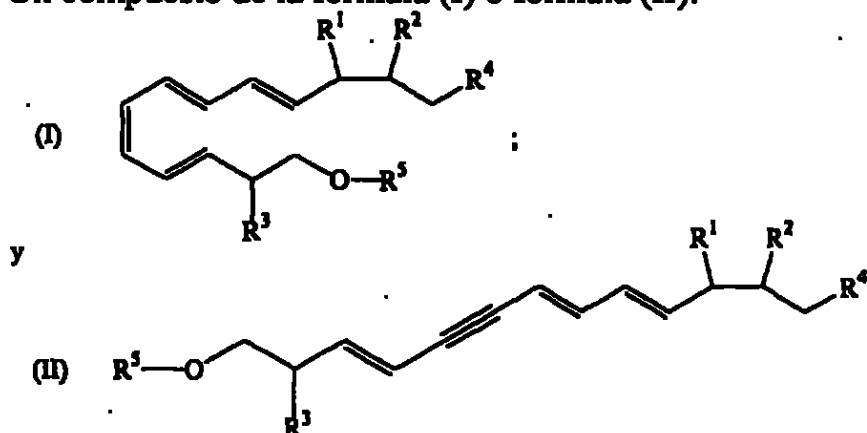
Los compuestos de la invención, cuando son evaluados utilizando el ensayo precedente, demostraron capacidad para disminuir la resistencia de las vías respiratorias en un modelo de animales para asma.

Aunque la presente invención se describió con referencia a las realizaciones específicas de la misma, los especialistas en el arte comprenderán que es posible efectuar diversos cambios y sustituir por equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, se pueden efectuar muchas modificaciones para adaptar una situación, un material, una composición de materia, un proceso, uno o varios pasos de proceso particulares, al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. Se considera que todas dichas modificaciones se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas a la presente.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

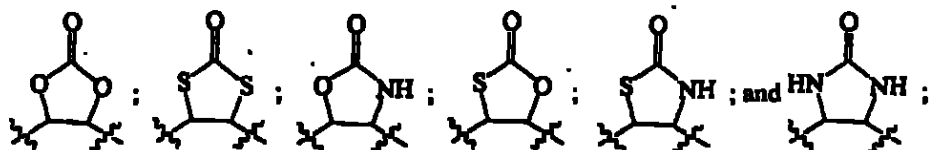
1. Un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II):



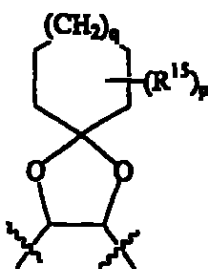
donde:

cada R^1 , R^2 y R^3 son en forma independiente halo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O)_tR^7$ (donde t es 1 ó 2) o $-N(R^7)R^8$;

o R^1 y R^2 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman una estructura monocíclica heterocíclica seleccionada entre las siguientes:



o R^1 y R^2 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman la siguiente estructura bicíclica heterocíclica:



(donde q es 0 a 3, p es 1 a 4 y cada R^{15} es hidrógeno, alquilo, aralquilo o arilo);

cada R^4 es $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}-R^9-$

$C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (donde t es entre 0 y 2), o $-R^9-C(F)_2-R^{10}-R^{11}$;

cada R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(S)OR^{14}$, $-C(O)N(R^7)R^8$, o $-C(S)N(R^7)R^8$;

cada R^7 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, o aralquilo;

R^8 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, o cicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, $-N(R^7)_2$, y $-C(O)OR^7$);

cada R^9 es en forma independiente un enlace simple o una cadena alquilenol lineal o ramificada;

cada R^{10} es en forma independiente una cadena alquilenol lineal o ramificada, una cadena alquilenol lineal o ramificada, una cadena alquilenol lineal o ramificada o un cicloalquilenol;

cada R^{11} es en forma independiente $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-S(O)_2OR^7$, $-S(O)_2N(H)R^7$ o tetrazol;

R^{12} es arilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

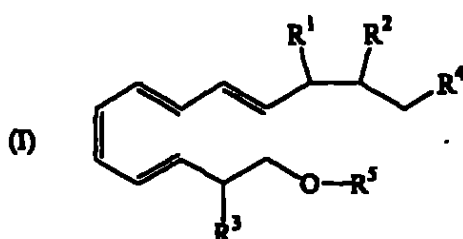
R^{13} es una cadena alquilenol ramificada, una cadena alquilenol

lineal o ramificada o un cicloalquileo; y

R^{14} es alquilo, arilo o aralquilo;

como un estereoisómero único, una mezcla de estereoisómeros, una mezcla racémica de estereoisómeros; o como un clatrato de ciclodextrina de los mismos, o como una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de la fórmula (I):



donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno en forma independiente halo, $-OR^6$, $-SR^6$ o $-N(R^7)R^8$;

cada R^4 es $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (donde t es entre 0 y 2), o $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi);

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, aralquilo, $-C(O)R^7$ o $-C(O)OR^7$; cada R^7 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

R^8 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o cicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, $-N(R^7)_2$, y $-C(O)OR^7$;

cada R^9 es en forma independiente un enlace simple o una cadena alquilenos lineal o ramificada;

cada R^{10} es en forma independiente una cadena alquilenos lineal o ramificada, una cadena alquilenos lineal o ramificada, una cadena alquilenos lineal o ramificada o un cicloalquilenos;

cada R^{11} es en forma independiente $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$;

R^{12} es arilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo y haloalcoxi);

R^{13} es una cadena alquilenos ramificada, una cadena alquilenos lineal o ramificada o un cicloalquilenos.

3. El compuesto de la reivindicación 2 donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno en forma independiente halo, $-OR^6$, o $-SR^6$;

R^4 es $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi);

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

cada R^7 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

R^9 es un enlace simple o una cadena alquilenos lineal o ramificada;

R^{10} es una cadena alquilenos lineal o ramificada, una cadena

alquenileno lineal o ramificada, una cadena alquinileno lineal o ramificada o un cicloalquileno; y

R^{11} es $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$.

4. El compuesto de la reivindicación 3 donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno $-OR^6$;

R^4 es $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi);

R^6 es hidrógeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

cada R^7 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

R^9 es un enlace simple;

R^{10} es una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, o una cadena alquinileno lineal o ramificada; y

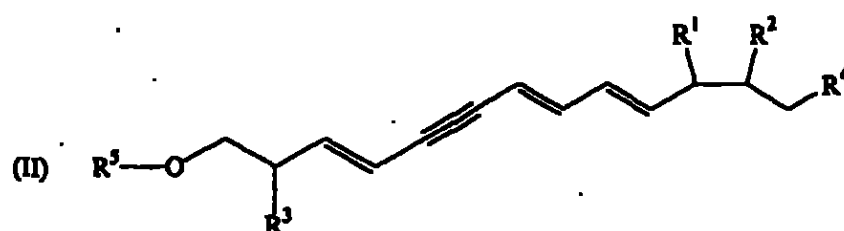
R^{11} es $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$.

5. El compuesto de la reivindicación 4 seleccionado del grupo que comprende los siguientes:

metiléster del ácido (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoico y

ácido (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxa-7,9,11,13-hexadecatetraenoico.

6. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de la fórmula (II):



donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno en forma independiente halo, $-OR^6$, $-SR^6$ o $-N(R^7)R^8$;

cada R^4 es $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_tR^{10}-R^{11}$ (donde t es entre 0 y 2), o $-R^9C(F)_2R^9R^{12}$;

R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi);

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, aralquilo, $-C(O)R^7$ o $-C(O)OR^7$; cada R^7 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

R^8 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, o cicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, $-N(R^7)_2$, y $-C(O)OR^7$);

cada R^9 es en forma independiente un enlace simple o una cadena alquilenos lineal o ramificada;

cada R^{10} es en forma independiente una cadena alquilenos lineal o ramificada, una cadena alquilenos lineal o ramificada, una cadena alquilenos lineal o ramificada o un cicloalquilenos;

cada R^{11} es en forma independiente $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$;

R^{12} es arilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido con -

$C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo y haloalcoxi);

R^{13} es una cadena alquilenos ramificada, una cadena alquilenos lineal o ramificada o un cicloalquilenos.

7. El compuesto de la reivindicación 6 donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno en forma independiente halo, $-OR^6$, o $-SR^6$; R^4 es $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi);

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, o aralquilo; cada R^7 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

R^9 es un enlace simple o una cadena alquilenos lineal o ramificada;

R^{10} es una cadena alquilenos lineal o ramificada, una cadena alquilenos lineal o ramificada, una cadena alquilenos lineal o ramificada o un cicloalquilenos; y

R^{11} es $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$;

8. El compuesto de la reivindicación 7 donde: R^1 , R^2 y R^3 son cada uno $-OR^6$;

R^4 es $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, y haloalcoxi);

R^6 es hidrógeno, alquilo, arilo, o aralquilo;

cada R^7 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, o aralquilo; R^9 es un enlace simple;

R^{10} es una cadena alquileo lineal o ramificada; una cadena alquenileno lineal o ramificada, o una cadena alquinileno lineal o ramificada; y

R^{11} es $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$.

9. El compuesto de la reivindicación 8 seleccionado del grupo que comprende los siguientes:

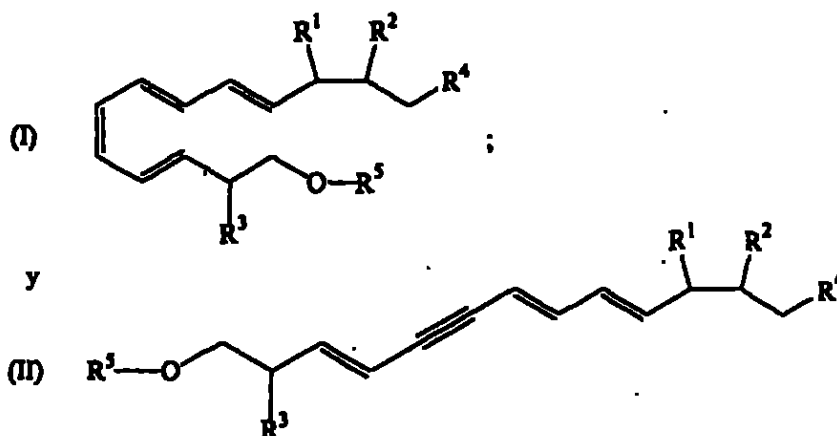
metiléster del ácido (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico;

ácido (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico;

metiléster del ácido (5S,6S,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico; y

ácido (5S,6S,7E,9E,13E,15S)-16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-3-oxahexadeca-7,9,13-trien-11-inoico.

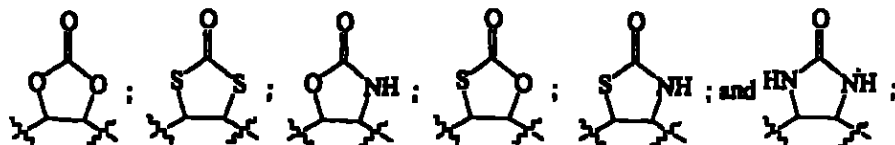
10. Una composición farmacéutica útil en el tratamiento de un rastorno inflamatorio o autoinmune en un mamífero, composición que comprende uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva para fines terapéuticos de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II):



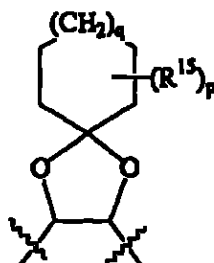
donde:

cada R^1 , R^2 y R^3 son en forma independiente halo, $=OR^6$, $-SR^6$, $-S(O)_tR^1$ (donde t es 1 ó 2) o $-N(R^7)R^8$;

o R^1 y R^2 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman una estructura monocíclica heterocíclica seleccionada entre las siguientes:



o R^1 y R^2 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman la siguiente estructura bicíclica heterocíclica:



(donde q es 0 a 3, p es 1 a 4 y cada R^{15} es hidrógeno, alquilo, aralquilo o arilo);

cada R^4 es $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (donde t es entre 0 y 2), o $-R^9-C(F)_2-R^9R^{12}$;

cada R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(S)OR^{14}$, $-C(O)N(R^7)R^8$, o $-C(S)N(R^7)R^8$;

cada R^7 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, o aralquilo;

R^8 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^{10}$, o cicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, $-N(R^7)_2$, y $-C(O)OR^7$);

cada R^9 es en forma independiente un enlace simple o una cadena alquilenol lineal o ramificada;

cada R^{10} es en forma independiente una cadena alquilenol lineal o ramificada, una cadena alquilenol lineal o ramificada, una cadena alquilenol lineal o ramificada o un cicloalquilenol;

cada R^{11} es en forma independiente $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-S(O)_2OR^7$, $-S(O)_2N(H)R^7$ o tetrazol;

R^{12} es arilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

R^{13} es una cadena alquilenol ramificada, una cadena alquilenol lineal o ramificada o un cicloalquilenol; y

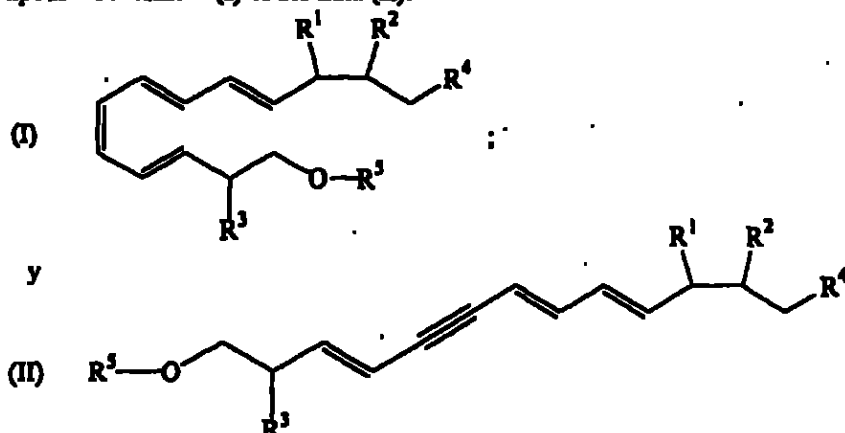
R^{14} es alquilo, arilo o aralquilo;

como un estereoisómero único, una mezcla de estereoisómeros, una mezcla racémica de estereoisómeros; o como un clatrato de ciclodextrina de los mismos, o como una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 donde el mamífero es un ser humano.

12. Una composición farmacéutica útil para el tratamiento de la inflamación del tracto pulmonar o respiratorio de un mamífero, donde la

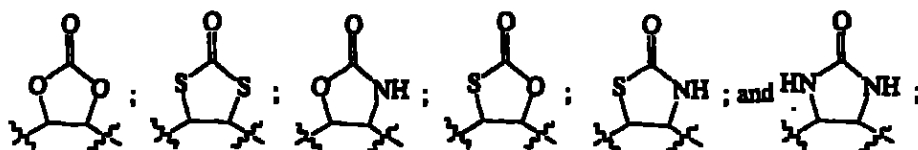
composición comprende uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva para fines terapéuticos de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II):



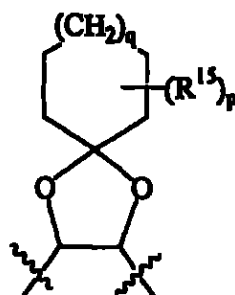
donde:

cada R^1 , R^3 y R^5 son en forma independiente halo, $-OR^1$, $-SR^1$, $-S(O)_tR^7$ (donde t es 1 ó 2) o $-N(R^7)R^8$;

o R^1 y R^2 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman una estructura monocíclica heterocíclica seleccionada entre las siguientes:



o R^1 y R^2 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman la siguiente estructura bicíclica heterocíclica:



(donde q es 0 a 3, p es 1 a 4 y cada R^{15} es hidrógeno, alquilo, aralquilo o arilo);

cada R^4 es $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-$

$C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (donde t es entre 0 y 2), o $-R^9-C(F)-R^9-R^{11}$;

cada R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(S)OR^{14}$, $-C(O)N(R^7)R^8$, o $-C(S)N(R^7)R^8$;

cada R^7 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, o aralquilo;

R^8 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, o cicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, $-N(R^7)_2$, y $-C(O)OR^7$);

cada R^9 es en forma independiente un enlace simple o una cadena alquilenol lineal o ramificada;

cada R^{10} es en forma independiente una cadena alquilenol lineal o ramificada, una cadena alquilenol lineal o ramificada, una cadena alquilenol lineal o ramificada o un cicloalquilenol;

cada R^{11} es en forma independiente $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-S(O)_2OR^7$, $-S(O)_2N(H)R^7$ o tetrazol;

R^{12} es arilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

R^{13} una cadena alquilenol ramificada, una cadena alquilenol lineal

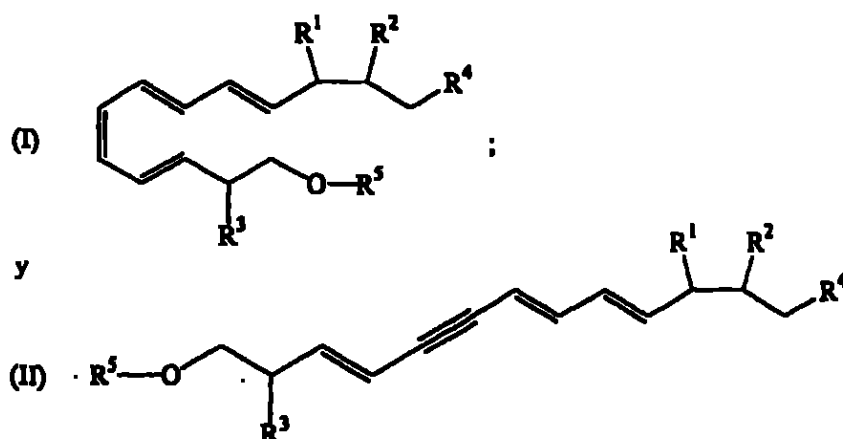
o ramificada o un cicloalquileo; y

R^{14} alquilo, arilo o aralquilo;

como un estereoisómero único, una mezcla de estereoisómeros, una mezcla racémica de estereoisómeros; o como un clatrato de ciclodextrina de los mismos, o como una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 donde el mamífero es un ser humano.

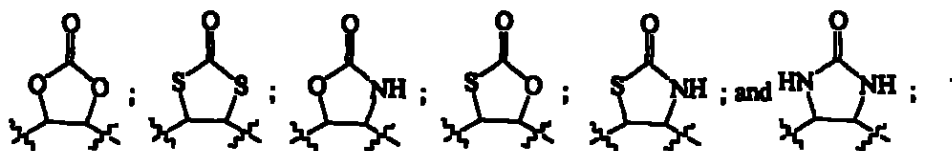
14. Un método para tratar un trastorno inflamatorio o autoinmune en un mamífero, donde el método comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad efectiva para fines terapéuticos de un compuesto de la fórmula (I) o (II):



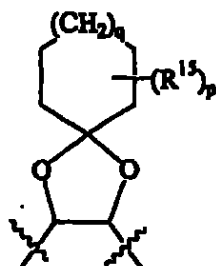
donde:

cada R^1 , R^2 y R^3 son en forma independiente halo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O)_tR^7$ (donde t es 1 ó 2) o $-N(R^7)R^8$;

o R^1 y R^2 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman una estructura monocíclica heterocíclica seleccionada entre las siguientes:



o R^1 y R^2 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman la siguiente estructura bicíclica heterocíclica:



(donde q es 0 a 3, p es 1 a 4 y cada R^{15} es hidrógeno, alquilo, aralquilo o arilo);

cada R^4 es $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (donde t es entre 0 y 2), o $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

cada R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(S)OR^{14}$, $-C(O)N(R^7)R^8$, o $-C(S)N(R^7)R^8$;

cada R^7 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, o aralquilo;

R^8 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, o cicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, $N(R^7)_2$, y $-C(O)OR^7$);

cada R^9 es en forma independiente un enlace simple o una cadena alquileno lineal o ramificada;

cada R^{10} es en forma independiente una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, una cadena alquinileno lineal o ramificada o un cicloalquileno;

cada R^{11} es en forma independiente $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-S(O)_2OR^7$, $-S(O)_2N(H)R^7$ o tetrazol;

R^{12} es arilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

R^{13} es una cadena alquilenos ramificada, una cadena alquilenos lineal o ramificada o un cicloalquilenos; y

R^{14} es alquilo, arilo o aralquilo;

como un estereoisómero único, una mezcla de estereoisómeros, una mezcla racémica de estereoisómeros; o como un clatrato de ciclodextrina de los mismos, o como una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

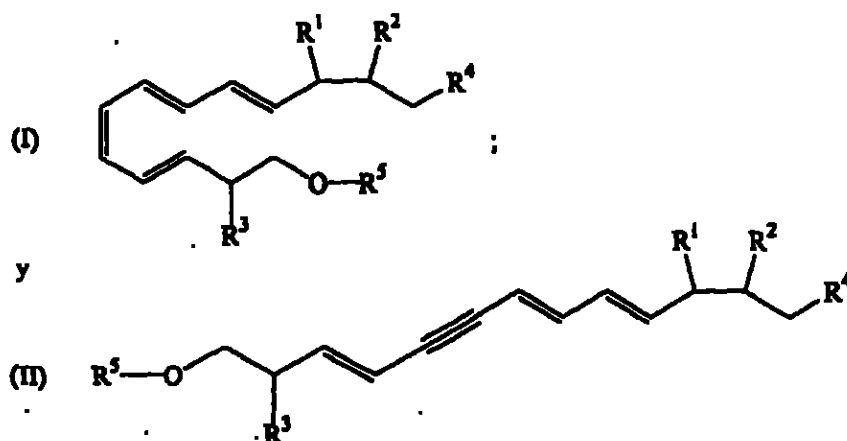
15. El método de la reivindicación 14 donde el mamífero es un ser humano.

16. El método de la reivindicación 15 donde el trastorno inflamatorio o autoinmune se selecciona del grupo que comprende los siguientes:

dermatitis alérgica de contacto, rinitis alérgica, dermatitis de contacto irritante química y no específica, urticaria, dermatitis atópica, psoriasis, isquemia e infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular agudo hemorrágico o isquémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, osteoartritis y lupus eritematoso sistémico, rechazo agudo y crónico a los trasplantes de órganos, aterosclerosis y fibrosis de trasplantes, hipertensión, aterosclerosis, aneurisma, isquemia crítica de extremidades inferiores, enfermedad oclusiva de arterias periféricas,

syndrome de Reynaud, nefropatía diabética, neuropatía diabética, y retinopatía diabética, neurodegeneración retardada en accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, hiperplasia prostática benigna, leucemia, linfoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanoma maligno, carcinoma renal, tumores de cabeza y cuello y cancer colorrectal.

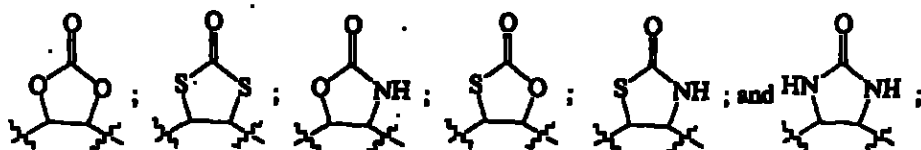
17. Un método para tratar la inflamación del tracto pulmonary o respiratorio en un mamífero, donde el método comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad efectiva para fines terapéuticos de un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II):



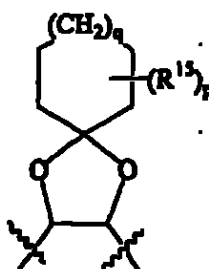
donde:

cada R^1 , R^2 y R^3 son en forma independiente halo, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O)_tR^7$ (donde t es 1 ó 2) o $-N(R^7)R^8$;

o R^1 y R^2 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman una estructura monocíclica heterocíclica seleccionada entre las siguientes:



o R^1 y R^2 junto con los carbonos a los cuales están unidos forman la siguiente estructura bicíclica heterocíclica:



(donde q es 0 a 3, p es 1 a 4 y cada R^{15} es hidrógeno, alquilo, aralquilo o arilo);

cada R^4 es $-R^9-R^{12}$, $-R^9-R^{13}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-O-R^{12}$, $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$, $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (donde t es entre 0 y 2), o $-R-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

cada R^5 es arilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(O)OR^8$, $-C(S)OR^{14}$, $-C(O)N(R^7)R^8$, o $-C(S)N(R^7)R^8$;

cada R^7 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, o aralquilo;

R^8 es en forma independiente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^{14}$, o cicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, $-N(R^7)_2$, y $-C(O)OR^7$);

cada R^9 es en forma independiente un enlace simple o una cadena alquileno lineal o ramificada;

cada R^{10} es en forma independiente una cadena alquileno lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, una cadena alquinileno lineal o ramificada o un cicloalquileno;

cada R^{11} es en forma independiente $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, -

$P(O)(OR^7)_2$, $-S(O)_2OR^7$, $-S(O)_2N(H)R^7$ o tetrazol;

R^{12} es arilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi) o aralquilo (sustituido con $-C(O)OR^7$ o $-C(O)N(R^7)_2$ y opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo y haloalcoxi);

R^{13} es una cadena alquilenos ramificada, una cadena alquilenos lineal o ramificada o un cicloalquilenos;

R^{14} es alquilo, arilo o aralquilo;

como un estereoisómero único, una mezcla de estereoisómeros, una mezcla racémica de estereoisómeros; o como un clatrato de ciclodextrina de los mismos, o como una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

18. El método de la reivindicación 17 donde el mamífero es un ser humano.

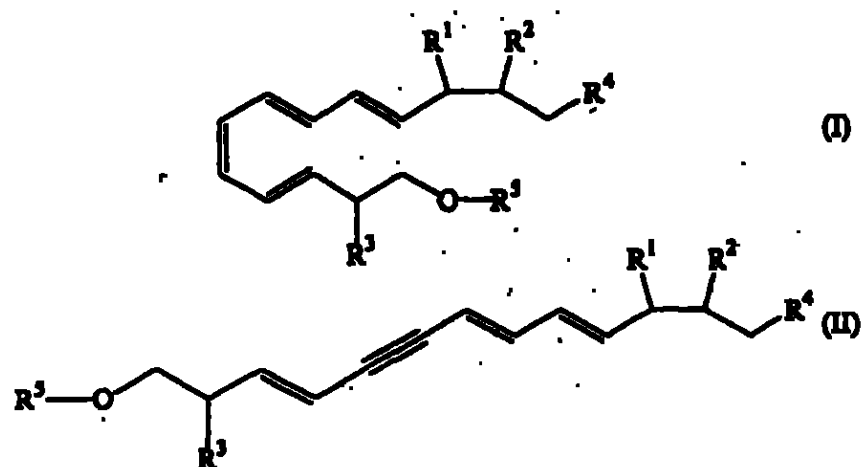
19. El método de la reivindicación 15 donde el trastorno inflamatorio o autoinmune se selecciona del grupo formado por :

shock séptico o endotóxico, shock hemorrágico, síndromes de tipo shock, síndromes de fragilidad capilar inducidos por la inmunoterapia de cáncer, síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock traumático, neumonías inducidas por patógenos e inmunes, lesión pulmonar mediada por complejos inmunes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica mediada por complejos inmunes, síndrome del intestino irritable, insuficiencia renal aguda, enfermedad intestinal isquémica, glomerulonefritis mediada por complejos inmunes, diabetes mellitus dependiente de insulina, trastornos oculares, demencia por HIV, encefalitis, dolor inflamatorio y neuropático, enfermedad

periodontológica, e infecciones del oído.

20. El método de la reivindicación 19 donde el trastorno inflamatorio o autoinmune es un trastorno inflamatorio del intestino seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y úlceras gastrointestinales.

21. El método de la reivindicación 20 donde el trastorno inflamatorio o autoinmune es la enfermedad de Crohn.

54) TÍTULO: ANÁLOGOS DE LIPOXINA A₄

(57) RESUMEN

Esta invención se refiere a análogos de lipoxina A₄ de las siguientes fórmulas (I) y (II), donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los valores definidos en la presente. Estos análogos son útiles para el tratamiento de trastornos autoinmunes en humanos. Estos análogos también son útiles en el tratamiento de inflamaciones pulmonares o de las vías respiratorias en seres humanos.

For receiving Office use only

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum): BERLX 312 WO

Box No. I TITLE OF INVENTION
LIPOXIN A, ANALOGS

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
D-13342 Berlin
DE

☐ This person is also inventor.

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

N/A

State (that is, country) of nationality: DE

State (that is, country) of residence: DE

This person is applicant ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America
for the purposes of: ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BAUMAN, John G.
5466 Deer Run Drive
El Sobrante, CA 94803

This person is:
☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America
for the purposes of: ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf ☒ agent ☐ common representative
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Anthony J. Zelano
MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.
Arlington Courthouse Plaza 1
2200 Clarendon Boulevard, Suite 1400
Arlington, Virginia 22201
US

Telephone No.

(703) 243-6333

Facsimile No.

(703) 243-6410

Teleprinter No.

N/A

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTORS

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

GUILFORD, William J.
1881 Robin Whipple Way
Belmont, CA 94002

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant ☐ all designated States☐ all designated States except the United States of Americafor the purposes of: ☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

PARKINSON, John F.
6727 Waverly Road
Martinez, CA 94553

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: GB

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant ☐ all designated States☐ all designated States except the United States of Americafor the purposes of: ☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SKUBALLA, Werner
Mattersburger Weg 12
Berlin, D-13465

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: DE

State (that is, country) of residence: DE

This person is applicant ☐ all designated States☐ all designated States except the United States of Americafor the purposes of: ☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SUBRAMANYAM, Babu
497 McCall Drive
Benicia, CA 94510

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: IN

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant ☐ all designated States☐ all designated States except the United States of Americafor the purposes of: ☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes as *least one must be marked*):

Regional Patent

- [X] AP ARIPO Patent: GN Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- [X] EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- [X] EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- [X] OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

- | | |
|--|--|
| [X] AE United Arab Emirates | [X] LK Sri Lanka |
| [X] AG Antigua and Barbuda | [X] LR Liberia |
| [X] AL Albania | [X] LS Lesotho |
| [X] AM Armenia | [X] LT Lithuania |
| [X] AT Austria | [X] LU Luxembourg |
| [X] AU Australia | [X] LV Latvia |
| [X] AZ Azerbaijan | [X] MA Morocco |
| [X] BA Bosnia and Herzegovina | [X] MD Republic of Moldova |
| [X] BB Barbados | [X] MG Madagascar |
| [X] BG Bulgaria | [X] MK The Former Yugoslav Republic of Macedonia |
| [X] BR Brazil | [X] MN Mongolia |
| [X] BY Belarus | [X] MW Malawi |
| [X] BZ Belize | [X] MX Mexico |
| [X] CA Canada | [X] MZ Mozambique |
| [X] CH and LI Switzerland and Liechtenstein | [X] NO Norway |
| [X] CN China | [X] NZ New Zealand |
| [X] CO Colombia | [X] OM Oman |
| [X] CR Costa Rica | [X] PH Philippines |
| [X] CU Cuba | [X] PL Poland |
| [X] CZ Czech Republic | [X] PT Portugal |
| [X] DE Germany | [X] RO Romania |
| [X] DK Denmark | [X] RU Russian Federation |
| [X] DM Dominica | [X] SD Sudan |
| [X] DZ Algeria | [X] SE Sweden |
| [X] EC Ecuador | [X] SG Singapore |
| [X] EE Estonia | [X] SI Slovenia |
| [X] ES Spain | [X] SK Slovakia |
| [X] FI Finland | [X] SL Sierra Leone |
| [X] GB United Kingdom | [X] TJ Tajikistan |
| [X] GD Grenada | [X] TM Turkmenistan |
| [X] GE Georgia | [X] TN Tunisia |
| [X] GH Ghana | [X] TR Turkey |
| [X] GM Gambia | [X] TT Trinidad and Tobago |
| [X] HR Croatia | [X] TZ United Republic of Tanzania |
| [X] HU Hungary | [X] UA Ukraine |
| [X] ID Indonesia | [X] UG Uganda |
| [X] IL Israel | [X] US United States of America |
| [X] IN India | [X] UZ Uzbekistan |
| [X] IS Iceland | [X] VN Viet Nam |
| [X] JP Japan | [X] YU Yugoslavia |
| [X] KE Kenya | [X] ZA South Africa |
| [X] KG Kyrgyzstan | [X] ZM Zambia |
| [X] KP Democratic People's Republic of Korea | [X] ZW Zimbabwe |
| [X] KR Republic of Korea | |
| [X] KZ Kazakhstan | |
| [X] LC Saint Lucia | |

Check-boxes reserved for designating States (for the purposes of a national patent) which have become party to the PCT after issuance of this sheet

[X] Any countries available at time of filing but not included on this form

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. If, in any of the Boxes, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

(i) If more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;

(ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

(iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

(iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

(v) If, in Box No. V, the name of an State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;

(vi) If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI;

(vii) If, in Box No. VI, the earlier application is an ARIPO application: in such case, write "Continuation of Box No. VI", specify the number of the item corresponding to that earlier application and indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed.

2. If, with regard to the preliminary designation statements contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from preliminary designation statements" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

3. If the applicant claims, in respect of any designated Office, the benefits of provisions of the national law concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty: in such case write "Statement concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty" and furnish that statement below

Continuation of Box No. IV:

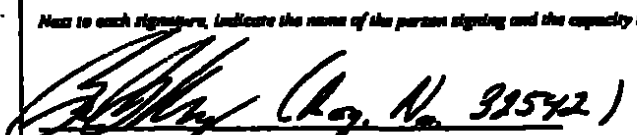
BRANIGAN, Alan E. J.
 BRANIGAN, Jennifer J.
 HEANEY, Brian P.
 MILLEN, I. William
 MOSES, John R.
 RULAND, James E.
 SHUBIN, Harry B.
 SOPP, John A.
 TRAVERSO, Richard J.
 WHITE, John L.
 ZELANO, Anthony J.
 MCCARTHY, Robert E.
 HENTOR, Csaba

All members of the firm of MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C. at the address, telephone and facsimile numbers as indicated in Box No. IV.

Box No. VI PRIORITY CLAIM					[] Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.
		Where earlier application is:			
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office	
item (1) 06 NOVEMBER 2001	60/338,684	US			
item (2)					
item (3)					
[X] The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s): <u>1</u> * Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.					

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY		
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA/EP	Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)	

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING	
This international application contains the following number of sheets: request : 5 sheets description (excluding sequence listing part) : 78 sheets claims : 15 sheets abstract : 1 sheet drawings : sheets sequence listing part of description : sheets Total number of sheets : 99 sheets	This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. [X] fee calculation sheet (duplicate) 2. [] separate signed power of attorney 3. [] copy of general power of attorney; reference number, if any: 4. [] statement explaining lack of signature 5. [] priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 6. [] translation of international application into (language): 7. [] separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 8. [] nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. [X] other (specify): Transmittal
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: ENGLISH

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT	
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).	
 Anthony I. Zepeda (Reg. No. 27,969) Agent for the Applicant(s)	

For receiving Office use only			
1. Date of actual receipt of the purported international application:		2. Drawings: [] received: [] not received:	
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:			
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):			
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/	6. [] Transmittal of search copy delayed until search fee is paid		
For International Bureau use only			

This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application.

For receiving Office use only

PCT

FEE CALCULATION SHEET
Annex to the Request

Applicant's or agent's file reference : BERLX 312 WO		International application No.	
Applicant : SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		Date stamp of the receiving Office	
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1. TRANSMITTAL FEE	240	T	
2. SEARCH FEE	866	S	
International search to be carried out by <u>EP</u> (If two or more International Searching Authorities are competent in relation to the international application, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)			
3. INTERNATIONAL FEE			
Basic Fee			
The international application contains <u>99</u> sheets.			
first 30 sheets	b1	407	
<u>69</u> X <u>9.00</u>			
remaining sheets X additional amount =	b2	621	
Add amounts entered at b1 and b2 and enter total at B		1028	B
Designation Fees			
The international application contains <u>ALL</u> designations.			
<u>5</u> X <u>88.00</u>			
number of designation fees X amount of designation fee =		440	D
payable (maximum 5)			
Add amounts entered at B and D and enter total at I		1468	I
(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the sum of the amounts entered at B and D.)			
4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable)		15	P
5. TOTAL FEES PAYABLE	USD \$ <u>2589.00</u>		
Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box	TOTAL		
☐ The designation fee is not paid at this time.			
MODE OF PAYMENT			
☒ authorization to charge deposit account (see below)	☐ bank draft	☐ coupons	
☒ cheque	☐ cash	☐ other (specify):	
☐ postal money order	☐ revenue stamps		
DEPOSIT ACCOUNT AUTHORIZATION (this mode of payment may not be available at all receiving Offices)			
The RO/US ☐ is hereby authorized to charge the total fees indicated above to my deposit account.			
☒ (this check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving Office so permit) is hereby authorized to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above to my deposit account.			
☒ is hereby authorized to charge the fee for preparation and transmittal of the priority document to the International Bureau of WIPO to my deposit account.			
<u>13-3402</u>	<u>5 November 2002 (05.11.02)</u>	<u>(Reg. No. 39542)</u>	
Deposit Account Number	Date (day/month/year)	Signature: Anthony I. Tedano (Reg. No. 77 949)	

PATENT COOPERATION TREATY

JUL 14 2003

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))

To:
ANTHONY J. ZELANO
MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.
ARLINGTON CORTHOURSE PLAZA1
2200 CLARENDON BOULEVRD, SUITE 1400
ARLINGTON, VIRGINIA 22201

Date of mailing
(day/month/year) 10 JUL 2003

Applicant's or agent's file reference BERLX312WO		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/US02/35318	International filing date (day/month/year) 05 Nov 2002	Priority date (day/month/year) 06 Nov 2001	
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the International application:

05 June 2003

2. That date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☐ **ATTENTION:** That date of receipt is AFTER the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the PCT Applicant's Guide, Volume II.

- ☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/ Mail Stop PCT, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 703-305-3230	Authorized officer Annette Short Telephone No. 703-305-3628
--	---

**IN THE UNITED STATES RECEIVING OFFICE
Before the International Preliminary Examining Authority**

Applicants : SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.
Intl. Appln. No. : PCT/US02/35318
Intl. Filing Date : 05 NOVEMBER 2002
Priority Date : 06 NOVEMBER 2001
Title : LIPOXIN A₄ ANALOGS

AMENDMENT UNDER ARTICLE 34

Mail Stop: PCT
Commissioner for Patent
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Attn: RO/US

Sir:

Applicants hereby request that the United States Patent and Trademark Office acting as the Receiving Office include:

In the Specification:

Please replace the heading for Example 12, beginning at page 77, line 22, with the following written heading:

**Example 12
(In Vitro Assay)
Chemotaxis Assay.**

In the Claims:

Please amend Claim 16 to read as follows:

16. (Amended) The method of claim 15 wherein the inflammatory or autoimmune disorder is selected from the group consisting of the following:

allergic contact dermatitis, allergic rhinitis, chemical and non-specific irritant contact dermatitis, urticaria, atopic dermatitis, psoriasis, acute myocardial ischemia and infarction, acute hemorrhagic or ischemic stroke, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and systemic lupus erythematosus, acute and chronic organ transplant rejection, transplant arteriosclerosis and fibrosis, hypertension, atherosclerosis, aneurysm, critical leg ischemia, peripheral arterial occlusive disease, Reynaud's syndrome, diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, and diabetic retinopathy, delayed neurodegeneration in stroke, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, benign prostatic hyperplasia, leukemia, lymphoma, prostate cancer, breast cancer, lung cancer, malignant melanoma, renal carcinoma, head and neck tumors and colorectal cancer.

Please add the following new claims 19-21:

19. (New) The method of claim 15 wherein the inflammatory or autoimmune disorder is selected from the group consisting of the following:

septic or endotoxic shock, hemorrhagic shock, shock-like syndromes, capillary leak syndrome induced by cancer immunotherapy, acute respiratory distress syndrome, traumatic shock, immune- and pathogen-induced pneumonias, immune-complex-mediated pulmonary injury, immune-complex-mediated chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory bowel disease, acute renal failure, ischemic bowel disease, immune-complex-mediated glomerulonephritis, insulin-dependent diabetes mellitus, ocular disorders, HIV dementia, encephalitis, inflammatory and neuropathic pain, periodontal disease, and ear infections.

20. (New) The method of claim 19 wherein the inflammatory or autoimmune disorder is an inflammatory bowel disease selected from the group consisting of Crohn's disease, ulcerative colitis and gastrointestinal ulcers.

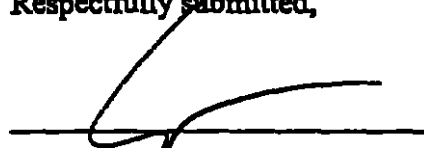
21. (New) The method of claim 20 wherein the inflammatory or autoimmune disorder is Crohn's disease.

REMARKS

Claims 1-18 were originally filed and are pending. The specification and claim 16 are amended to correct obvious spacing and typographical errors. Claims 19-21 are newly added. Entry of these amendments to the specification and claim 16 and entry of new claims 19-21 is respectfully requested in that the amendments to the specification and claim 16 do not add any new matter thereto and new claims 19-21 are fully supported in the specification as originally filed (see pages 15-16).

Since no Written Opinion has been received, this amendment is hereby filed now.

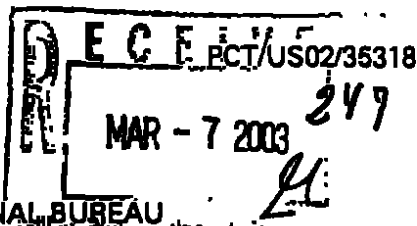
Respectfully submitted,



Anthony J. Zelano (27,969)
Attorney for Applicants
MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.
Arlington Courthouse Plaza I
2200 Clarendon Boulevard, Suite 1400
Arlington, VA 22201
Direct Dial: 703.812.5311
Fax: 703.243.6420
Email: zelano@mwzb.com

Date: February 12, 2004

PATENT COOPERATION TREATY



PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ZELANO, Anthony, J.
Millen, White, Zelano & Branigan,
P.C.
Arlington Courthouse Plaza 1
2200 Clarendon Boulevard
Suite 1400
Arlington, VA 22201
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 22 January 2003 (22.01.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference BERLX 312 WO	
International application No. PCT/US02/35318	International filing date (day/month/year) 05 November 2002 (05.11.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 06 November 2001 (06.11.01)
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
06 Nove 2001 (06.11.01)	60/338,684	US	28 Nove 2002 (28.11.02)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338-9999	Authorized officer PETRESKA Gorica Telephone No. (41-22) 338 9999
--	--

Form PCT/IB/304 (July 1998)

005412730

[Handwritten signature]
24/03

248

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

ZELANO, Anthony, J.
Millen, White, Zelano & Branigan, P.C.
Arlington Courthouse Plaza 1
2200 Clarendon Boulevard
Suite 1400
Arlington, VA 22201
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

JUN - 5 2003

Date of mailing(day/month/year)
15 May 2003 (15.05.03)

Applicant's or agent's file reference
BERLX 312 WO /

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/US02/35318 /

International filing date(day/month/year)
05 November 2002 (05.11.02)

Priority date(day/month/year)
06 November 2001 (06.11.01)

Applicant

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

KP, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 15 May 2003 (15.05.03) under No. 03/040080

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

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

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Authorized officer

Judith Zahra

Telephone No.(41-22) 338.91.11

DKT-P
6/9/03
JDB

RECEIVED

JUL 29 2003

249

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

Millen, White, Zelano & Branigan P.C.

ZELANO, Anthony, J.
Millen, White, Zelano & Branigan,
P.C.
Arlington Courthouse Plaza 1
2200 Clarendon Boulevard
Suite 1400
Arlington, VA 22201
United States of America

Date of mailing (day/month/year)

16 July 2003 (16.07.03)

Applicant's or agent's file reference

BERLX 312(WO)

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/US02/35318

International filing date (day/month/year)

05 November 2002 (05.11.02)

Priority date (day/month/year)

06 November 2001 (06.11.01)

Applicant

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR
National : AU, BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 38(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 38(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

7/29/03 - AR

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

Facsimile No. (41-22) 740-1435

Authorized officer:

Zakaria EL KHODARY

Telephone No. (41-22) 338 8240

PATENT COOPERATION TREATY

250

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MAR - 4 2003

ZELANO, Anthony, J.
Millen, White, Zelano & Branigan,
P.C.Arlington Courthouse Plaza 1
2200 Clarendon Boulevard
Suite 1400
Arlington, VA 22201
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 20 January 2003 (20.01.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference <u>BERLX 312 (WO)</u>	International application No. PCT/US02/35318

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (for all designated States except US)
BAUMAN, John, G. et al (for US)

International filing date : 05 November 2002 (05.11.02)

Priority date(s) claimed : 06 November 2001 (06.11.01)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 25 November 2002 (25.11.02)

List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

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

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

☒ time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)

☐ confirmation of precautionary designations (if applicable)

☒ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338-9999	Authorized officer: Alexander CRAKER (Fax 338-87-20) Telephone No. (41-22) 338 8348
---	---

3/11/03 LR

PATENT COOPERATION TREATY

JUL 14 2003

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

ANTHONY J. ZELANO
MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.
ARLINGTON CORTHOUSE PLAZA1
2200 CLARENDON BOULEVRD, SUITE 1400
ARLINGTON, VIRGINIA 22201

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))Date of mailing
(day/month/year)

10 JUL 2003

Applicant's or agent's file reference

BERLX312WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US02/35318

International filing date (day/month/year)

05 Nov 2002

Priority date (day/month/year)

06 Nov 2001

Applicant

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

05 June 2003

2. That date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
- ☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
- ☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☐ ATTENTION: That date of receipt is AFTER the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the PCT Applicant's Guide, Volume II.

- ☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/
Mail Stop PCT, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Facsimile No. 703-305-1230

Form PCT/IPEA/402 (July 1998)

Authorized officer
Annette Short

Telephone No. 703-305-3628

IN THE UNITED STATES RECEIVING OFFICE
Before the International Preliminary Examining Authority

Applicants : SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.
Intl. Appln. No. : PCT/US02/35318
Intl. Filing Date : 05 NOVEMBER 2002
Priority Date : 06 NOVEMBER 2001
Title : LIPOXIN A₄ ANALOGS

AMENDMENT UNDER ARTICLE 34

Mail Stop: PCT
Commissioner for Patent
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Attn: RO/US

Sir:

Applicants hereby request that the United States Patent and Trademark Office acting as the Receiving Office include:

In the Specification:

Please replace the heading for Example 12, beginning at page 77, line 22, with the following written heading:

Example 12
(In Vitro Assay)
Chemotaxis Assay.

In the Claims:

Please amend Claim 16 to read as follows:

16. (Amended) The method of claim 15 wherein the inflammatory or autoimmune disorder is selected from the group consisting of the following:

allergic contact dermatitis, allergic rhinitis, chemical and non-specific irritant contact dermatitis, urticaria, atopic dermatitis, psoriasis, acute myocardial ischemia and infarction, acute hemorrhagic or ischemic stroke, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and systemic lupus erythematosus, acute and chronic organ transplant rejection, transplant arteriosclerosis and fibrosis, hypertension, atherosclerosis, aneurysm, critical leg ischemia, peripheral arterial occlusive disease, Reynaud's syndrome, diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, and diabetic retinopathy, delayed neurodegeneration in stroke, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, benign prostatic hyperplasia, leukemia, lymphoma, prostate cancer, breast cancer, lung cancer, malignant melanoma, renal carcinoma, head and neck tumors and colorectal cancer.

Please add the following new claims 19-21:

19. (New) The method of claim 15 wherein the inflammatory or autoimmune disorder is selected from the group consisting of the following:

septic or endotoxic shock, hemorrhagic shock, shock-like syndromes, capillary leak syndrome induced by cancer immunotherapy, acute respiratory distress syndrome, traumatic shock, immune- and pathogen-induced pneumonias, immune-complex-mediated pulmonary injury, immune-complex-mediated chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory bowel disease, acute renal failure, ischemic bowel disease, immune-complex-mediated glomerulonephritis, insulin-dependent diabetes mellitus, ocular disorders, HIV dementia, encephalitis, inflammatory and neuropathic pain, periodontal disease, and ear infections.

20. (New) The method of claim 19 wherein the inflammatory or autoimmune disorder is an inflammatory bowel disease selected from the group consisting of Crohn's disease, ulcerative colitis and gastrointestinal ulcers.

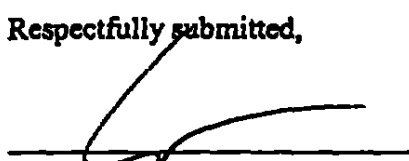
21. (New) The method of claim 20 wherein the inflammatory or autoimmune disorder is Crohn's disease.

REMARKS

Claims 1-18 were originally filed and are pending. The specification and claim 16 are amended to correct obvious spacing and typographical errors. Claims 19-21 are newly added. Entry of these amendments to the specification and claim 16 and entry of new claims 19-21 is respectfully requested in that the amendments to the specification and claim 16 do not add any new matter thereto and new claims 19-21 are fully supported in the specification as originally filed (see pages 15-16).

Since no Written Opinion has been received, this amendment is hereby filed now.

Respectfully submitted,


 Anthony J. Zelano (27,969)
 Attorney for Applicants
 MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.
 Arlington Courthouse Plaza I
 2200 Clarendon Boulevard, Suite 1400
 Arlington, VA 22201
 Direct Dial: 703.812.5311
 Fax: 703.243.6420
 Email: zelano@mwzb.com

Date: February 12, 2004

255

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT**

De la
AUTORIDAD ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
ANTHONY J. ZELANO
MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.
ARLINGTON CORTHOUSE PLAZA 1
2200 CLARENDON BOULEVRD SUIT 1400
ARLINGTON, VIRGINIA 22201

NOTIFICACIÓN DE RECIBO DE PETICIÓN POR LA AUTORIDAD DE
EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL COMPETENTE
(Reglas PCT 59.3(e) y 61.1(b), primera frase e Instrucciones Administrativas,
Sección 601)(a))

Fecha de expedición (día/mes/año) 10 Julio 2003

Referencia de archivo del solicitante o agente
BERLX312WO

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional No. PCT/US02/35318
Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 05 Noviembre 2002
Fecha de prioridad /día/mes/año) 06 Noviembre 2001

Solicitante
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Se le notifica por este medio al solicitante que esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional considera la fecha siguiente como la fecha de recibo de la petición de examen preliminar internacional de la solicitud internacional:
15 Junio 2003 (04.06.2003)
2. La fecha de recibo es:
X la fecha actual de recibo de la petición por parte de esta Autoridad (Regla 61.1(b))
la fecha actual de recibo de la petición con respecto a esta Autoridad (Regla 59.3(e)).
La fecha en la cual esta Autoridad ha recibido, en respuesta a la invitación para corregir defectos en la petición (Forma PCT/IPEA/404) las correcciones requeridas
3. ATENCIÓN: Esa fecha de recibo es POSTERIOR a la expiración de los 19 meses desde la fecha de prioridad. Consecuentemente, la(s) elección(es) hecha(s) en la petición no tiene(n) el efecto de posponer la entrada en la fase nacional hasta 30 meses desde la fecha de prioridad (o posterior en algunas Oficinas (Artículo 39(1)). Consecuentemente, las actuaciones para entrar en la fase nacional deben realizarse dentro de los 20 meses de la fecha de prioridad

(o posteriormente en algunas Oficinas (Artículo 22). Para detalles ver la Guía PCT del Solicitante, Volumen II.

(Si es aplicable) Esta notificación confirma la información dada por teléfono, transmisión por facsímil o en persona en:

4. Únicamente donde aplique el párrafo 3, una copia de esta notificación se ha enviado a la Oficina Internacional.

Nombre y dirección de expedición del IPEA
 Parada de Expedición PCT, Comisionado de Patentes
 P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450
 Funcionario autorizado
 Annette Short (firma ilegible)
 Teléfono No. 703-305-3628
 Forma PCT/IPEA/402 (Julio 1998)

BERLX 312 WO

ANTE LA OFICINA RECEPTORA DE LOS ESTADOS UNIDOS
 Ante la Autoridad de Examen Preliminar Internacional

Solicitantes	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT y otros
Solicitud Internacional No.	PCT/US02/35318
Fecha de presentación:	05 NOVIEMBRE 2002
Título:	ANÁLOGOS DE LIPOXINA A ₄

CORRECCIONES BAJO EL ARTÍCULO 34

Parada de expedición: PCT
 Comisionados para Patentes
 P.O. Box 1450
 Alexandria, VA 22313-1450

Atención: RO/US

Señor:

Los solicitantes requieren por este medio que la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos que actúa como Oficina Receptora incluya:

En la especificación:

Por favor remplazar el encabezado para el Ejemplo 12, que comienza en la página 77, línea 22, con el siguiente encabezado escrito:

Ejemplo 12
 (Ensayo in Vitro)
 Ensayo de Quimiotaxis

En las Reivindicaciones:

Por favor corrija la Reivindicación 16 para leerse como sigue:

16. (Corregida) El método de la reivindicación 15 donde el desorden inflamatorio o auto inmune se selecciona a partir del grupo que consiste de lo siguiente

dermatitis alérgica de contacto, rinitis alérgica, dermatitis de contacto químico y no específico, urticaria, dermatitis no tópica, soriasis, isquemia aguda del miocardio e infarto, ataque hemorrágico agudo o isquémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis y lupus sistémico eritematoso, rechazo agudo y

crónico a trasplante de órganos arteriosclerosis de trasplantes y fibrosis, hipertensión, aterosclerosis, neurisma, isquemia crítica de piernas, enfermedad oclusiva arterial periférica, síndrome de Reynaud, neuropatía diabética, nefropatía diabética y retinopatía diabética, neurodegeneración retrasada en ataques, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, hiperplasia prostática benigna, leucemia, linfoma, cáncer de próstata, cáncer de seno, cáncer de pulmón, melanoma maligno, carcinoma renal, tumores de cabeza y cuello y cáncer colorectal.

Por favor agregue las siguientes nuevas reivindicaciones 19-21:

19. (Nueva) El método de la reivindicación 15 donde el desorden inflamatorio o auto inmune se selecciona a partir del grupo que consiste de los siguiente:

choque séptico o endotóxico, choque hemorrágico, síndromes similares a choque, síndrome de pérdida capilar inducido por inmunoterapia de cáncer, síndrome de distensión respiratoria aguda, choque traumático, neumonías inmunes o inducidas por patógenos, heridas pulmonares mediadas por complejos inmunes, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas mediadas por complejo inmune, falla renal aguda, enfermedad isquémica del riñón, glomérulo nefritis mediada por complejo inmune, diabetes mellitus dependiente de insulina, desordenes oculares, demencia HIV, encefalitis, dolor inflamatorio o neuropático, enfermedad periodontal, e infecciones de los oídos.

20. (Nueva) El método de la reivindicación 19 donde el desorden inflamatorio o auto inmune es una enfermedad inflamatoria del riñón seleccionada a partir del grupo que consiste de enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y úlceras gastrointestinales.

21. (Nueva) El método de la reivindicación 20 donde el desorden inflamatorio o auto inmune es la enfermedad de Crohn.

BERLX 312 WO

ANOTACIONES

Las reivindicaciones 1-18 se presentaron originalmente y están pendientes. La especificación y la reivindicación 16 se cambiaron para corregir espaciado obvio y errores tipográficos. Las reivindicaciones 19-21 se agregaron recientemente. La entrada de estos cambios a la especificación y a la reivindicación 16 y la entrada de las nuevas reivindicaciones 19-21 están totalmente sustentadas en la especificación tal como se presentó originalmente (ver páginas 15-16).

Puesto que no se ha recibido Opinión Escrita, este cambio se presenta ahora.

Respetuosamente presentado,

Firma ilegible

Anthony J. Zelano (27,969)

Apoderado de los Solicitantes

MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.

Arlington Courthouse Plaza 1

2200 Clarendon Boulevard, Suite 1400

Arlington, VA 22201

Discado directo : 703.243.6420

Correo electrónico: zelano@mwzb.com

Fecha: Febrero 12, 2004

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 44,330
 FECHA : JUNIO 3 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 04032890 00000000 Folios: 258
 Fecha (CCD): 2004-06-03 16:55:59
 Traslado : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
 Demandaria: 2000 DIVISION DE BIENES CHENCTO-ES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO KOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	21112277	03/06/2004	1,688,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref. 58770

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA Y CIENTIFICOS
Radicación : 01052393 (00000000)
Fecha (ORD): 2024-06-03 16:55:30 Folios: 259
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE CIENCIAS

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION D
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se 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 o 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 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 de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: *Claudia M. Nava*

Fecha:

264
260

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Oficio N°

65131

ASUNTO:

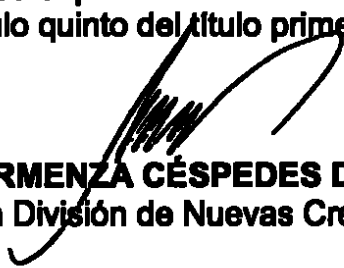
Radicación N°	04-052090
Solicitud internacional	PCT/US02/35318
Fecha inicio fase nacional	06/06/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

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:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

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 Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

02 JUL. 2004
202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia