



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-83312

54. TÍTULO

**PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACION DE
HALOGENUROS DE ARIL-Y HETEROCADILALQUILSOLFONILO**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C 07 C 303/20

71. SOLICITANTE

WYETH

DOMICILIO

NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO

**ALVARO CORREA ORDONEZ
T.P 20291**

22. BOGOTÁ, D. C.,

23 AGOSTO, 2006

(FORMA P-10)

PETITORIO

000101

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-083312-00000-0000
Fec: 2008-08-23 10:13:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tm. 11 PATENTE
Evr. 378 FASE NACIONAL
Ad 411 PRESENTACION Folios: 112

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

25/09/06

SOLICITUD DE :

①

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: New Jersey, Estados Unidos

Lugar de Constitución:

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakemct.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: MICHALAK, Ronald S. ; GHOSH, Mousumi y LEVENT, Mahmut

Dirección: 28 Corners Road, Congers, N.Y 10920; 45 Parkview Avenue, Elmwood, N.J 07407; y 27 Donald Street, Apt. D, Bloomfield, N.J 07003, Estados Unidos de América, Respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/005624

Fecha 23/02/05

Publicación Internacional No. WO 2005/082843

Fecha 09/09/05

⑥

Título (54)

PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACION DE HALOGENUROS DE ARIL- Y HETEROARILALQUILSULFONILO

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07C 303/20, 303/22, 303/32, 309/24, 309/81, 309/83

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

25/02/2004

(31) Número de Solicitud

60/547,600

⑨

Comprobante de pago No. 6-54448

Fecha 18-Jul-06

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

10

ANEXOS

2

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

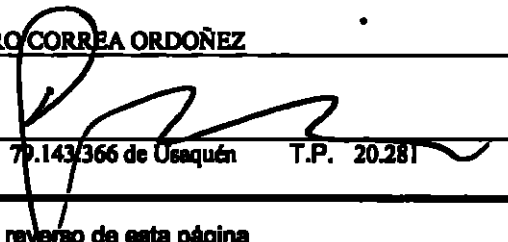
11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: 

C.C. 79.143/366 de Usaquén T.P. 20.281

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-083312- -00000-0000
Fec: 2008-08-23 10:13:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tm: 11 PATENTEM
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 112

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 54,440
FECHA : JULIO 18 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

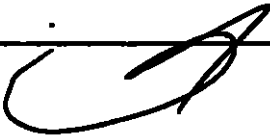
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54932311	18/07/2006	52,480,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REMITISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 335/06 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 15 de agosto de 2006 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Cesión de Patente a la compañía WYETH. Certificación de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y legalizaciones subsiguientes.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODO AQUEL QUE VIERE EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

07 de julio de 2006

POR EL PRESENTE SE CERTIFICA QUE ADJUNTA SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL TOMADA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 7 de abril de 2004.

Por autoridad del

**Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual
y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos**

**(Sello de la Oficina de
Patentes y Marcas de los
Estados Unidos de América)**

(Fdo.) M. Tarver

**M. TARVER
Funcionario Certificador**

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

Exp. No.: WYTH0008-001(AM101302)

**CUBIERTA DE FORMULARIO DE REGISTRO
SÓLO PATENTES**

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Favor registrar los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.

1. Nombre de la(s) parte(s) que efectúa(n) el traspaso:

Ronald S. MICHALAK/Abril 5 de 2004

Primer Cedente/Fecha de Otorgamiento

Mousumi GHOSH/Abril 5 de 2004

Segundo Cedente/Fecha de Otorgamiento

Mahmut LEVENT/Abril 5 de 2004

Tercer Cedente/Fecha de Otorgamiento

Cuarto Cedente/Fecha de Otorgamiento

Quinto Cedente/Fecha de Otorgamiento

Se adjunta(n) nombre(s) adicional(es)
de parte(s) que efectúe(n) el traspaso? [] SI [X] No

2. Nombre y dirección de la(s) parte(s) receptora(s):

Nombre: Wyeth

Dirección: Five Giralda Farms

Ciudad: Madison

Estado: Nueva Jersey

Zip: 07940

Se adjunta(s) nombre(s) y dirección(es) adicional(es): [] SI [X] No

3. Naturaleza del traspaso:

☒ Nueva Cesión

☐ Fusión

☐ Acuerdo de Garantía

☐ Contrato de Licencia

☐ Cambio de Nombre

☐ Otro

☐ Referencia cruzada de Cesión presentada en la Solicitud de los Estados Unidos No.

TERESA LARA L.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0186
DE MEXICO

4. Identificación de número(s) de Solicitud, número(s) de patente fecha de firma de la solicitud a la cual se refiere la cesión:

Nos. de Solicitud de Patente: Nos. de Patente: Fecha de firma de la solicitud por el primer inventor nombrado:

60/547,600
presentada 02/25/04

(Diligenciar esta fecha sólo si la cesión se presenta junto con una nueva solicitud)

5. Nombre y dirección de la parte a la cual se deberá enviar la correspondencia relativa al documento:

Nombre: Michael P. Straher
COZEN O'CONNOR
1900 Market Street
Philadelphia, Pennsylvania 19103-3508
215.665.2000

6. Número total de solicitudes y patentes incluidas: Una

7. Derechos totales (37 CFR 3.41) US\$ 40.00

☐ Adjuntos

☒ Autorización para cargarlos a la cuenta de depósito número 50-1275

8. Favor cargar cualquier faltante o acreditar cualquier excedente a la cuenta de depósito número 50-1275

(Adjuntar un duplicado de esta página si el pago se está efectuando mediante cuenta de depósito)

NO UTILIZAR ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Según mi leal saber y entender, la información anterior es verídica y correcta y cualquier copia adjunta es fiel copia del documento original.

Michael P. Straher/Reg. No. 38,325
Nombre de la Persona
que Firma/Reg. No.

(Fdo.) Michael P. Straher
Firma

Abril 7, 2004
Fecha

Número total de páginas, incluyendo cubierta, anexos y documentos: 5

ANITA TERESA LABA L.
TRADUCTORA OFICIAL
REGULADA POR LEY
DE ABOGADOS

Expediente No: WYTH0008-001(AM101302)
Patente

Cesión de Invento

En consideración al pago por la CESIONARIA al CEDENTE de una contraprestación válida y onerosa, el recibo de la cual se reconoce por el presente, el CEDENTE:

- (1)

Nombre completo del Inventor: Ronald S. MICHALAK
Residencia: 28 Corners Road, Congers, New York 10920
Ciudadanía: Estados Unidos de América
-
- (2)

Nombre completo del Inventor: Mousumi GHOSH
Residencia: 45 Parkview Avenue, Elmwood Park, New Jersey 07407
Ciudadanía: Estados Unidos de América
-
- (3)

Nombre completo del Inventor: Mahmut LEVENT
Residencia: 27 Donald St., Apt. D, Bloomfield, New Jersey 07003
Ciudadanía: Estados Unidos de América
-
- (4)

Nombre completo del Inventor:
Residencia:
Ciudadanía:
-
- (5)

Nombre completo del Inventor:
Residencia:
Ciudadanía:
-

por el presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e Interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, Incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el Invento titulado:

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
"SOLUCIONES PARA SU NEGOCIO"
DE INGLÉS AL ESPAÑOL

PROCESSES FOR THE PREPARATION OF ARYL-AND HETEROARYL-ALKYLSULFONYL HALIDES

inventado por el CEDENTE y los siguientes Inventores adicionales, en caso de haberlos:

y que se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/547,600 presentada el: 25 de febrero de 2004

[marcar también si se está(n) cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

☒ [X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

debiendo insertarse arriba la fecha de presentación y el número de dicha solicitud de los E.U., cuando se conozcan, incluido el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que se obtengan para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma presentada posteriormente, y en cuanto a Patentes, cualquier reexpedición o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha efectuado ni se efectuará ni se celebrará ninguna cesión, venta, acuerdo o afectación que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de los antedichos países en su propio nombre, o a nombre del CEDENTE, a su discreción.

El CEDENTE pacta y acuerda otorgar y obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que se pueda expedir para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o

TERESA LABA L.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0148
DE MINISTERIA

MARIA TERESA LUZA L.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 012-
DE MINUTERIA

(Fdo.) Ronald S. MICHALAK
Ronald S. MICHALAK

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
Condado de Rockland }
ss:

A los 5 días del mes de abril de 2004, compareció personalmente ante mí Ronald S. MICHALAK, a quien conozco como la misma persona descrita y quien otorgó el instrumento anterior, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Rose Ann D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSE ANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-20

(Fdo.) Mousumi GHOSH
Mousumi GHOSH
05-Abril-2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 5 días del mes de abril de 2004, compareció personalmente ante mi Mousumi GHOSH, a quien conozco como la misma persona descrita y quien otorgó el Instrumento anterior, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Rose Ann D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSE ANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-20

(Fdo.) Mahmut LEVENT
Mahmut LEVENT
05-Abril-2004
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
ss:
Condado de Rockland }

A los 5 días del mes de abril de 2004, compareció personalmente ante mí Mahmut LEVENT, a quien conozco como la misma persona descrita y quien otorgó el Instrumento anterior, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Rose Ann D. Jastrow
Notario Público

[Sello] ROSE ANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-20

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*
- Este documento público
2. ha sido firmado por M. Tarver
3. actuando en calidad de Funcionario Certificador
4. lleva el sello/timbre de Oficina de Patentes y Marcas de los E.U.,
Departamento de Comercio

Certificado

5. en Washington, D.C.
6. el día doce de julio de 2006
7. por la *Oficial de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*
8. No. 06027000-3
9. Sello/Timbre
10. Firma

(Fdo.) Joan C. Hampton

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0110
DE MEXICO

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01016
DE OCTUBRE DE 1998
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by M. Tarver

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U. S. Patent and Trademark Office, Department of Commerce

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twelfth of July, 2006

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 06027000-3

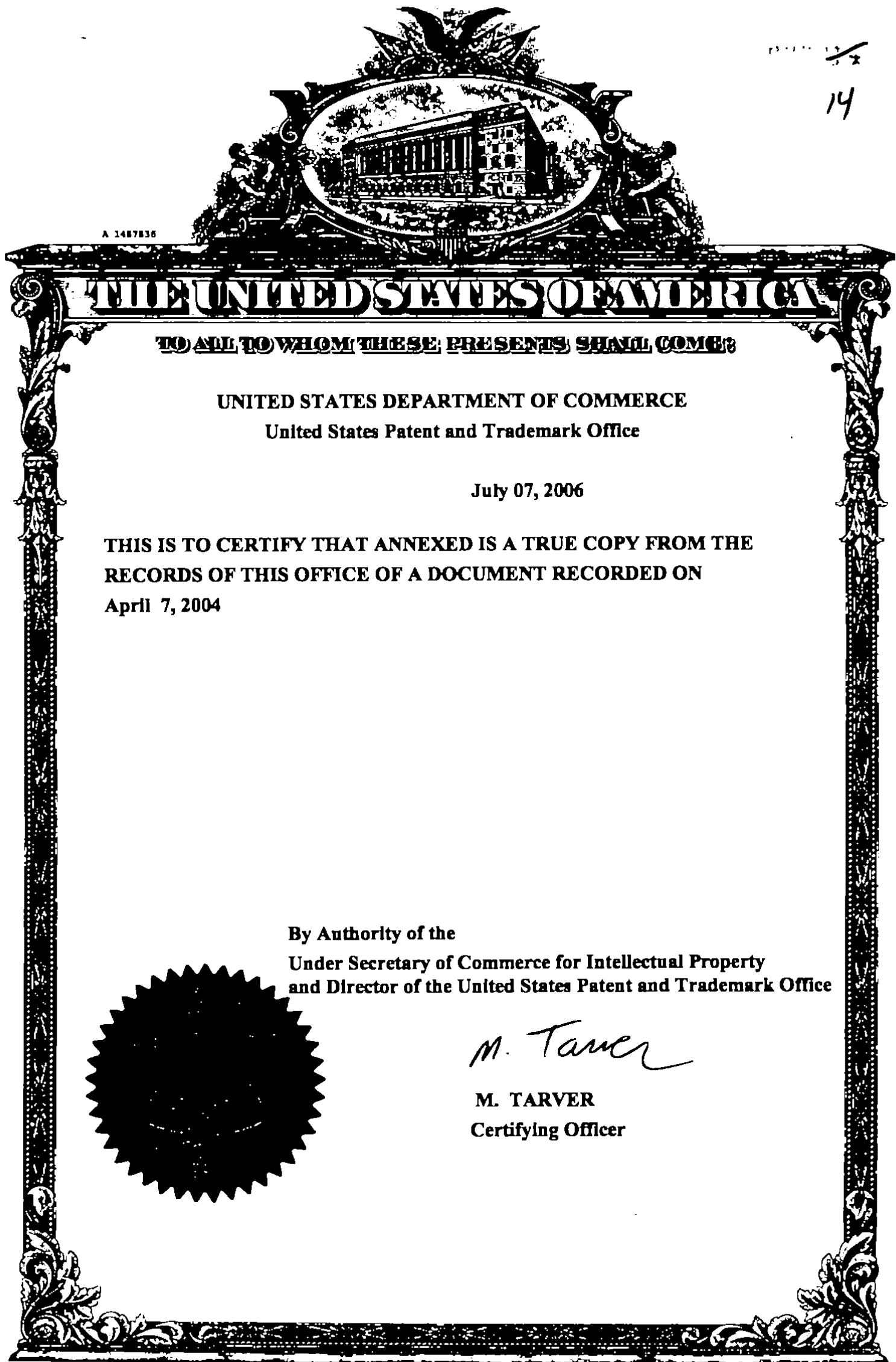
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Joan C. Hampton
Joan C. Hampton

14

A 1487836



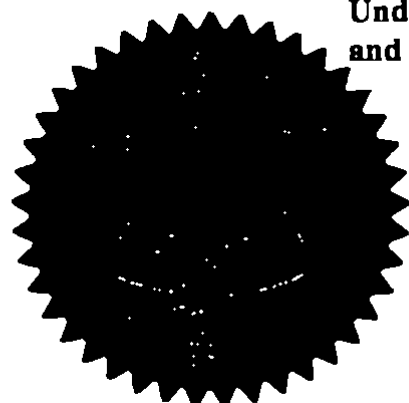
THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

July 07, 2006

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
April 7, 2004



By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

M. Tarver

M. TARVER
Certifying Officer

Docket No: WYTH0008-001(AM101302)

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

04-13-2004

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please Record the attached



102720021

1. Name of conveying party(ies):

2004 APR -7 AM 8:59

Ronald S. MICHALAK/April 5, 2004
First Assignor / Date of ExecutionMousumi GHOSH/April 5, 2004
Second Assignor / Date of ExecutionMahmut LEVENT/April 5, 2004
Third Assignor / Date of Execution

Fourth Assignor / Date of Execution

Fifth Assignor / Date of Execution

Additional name of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

FINANCE SECTION

2. Name and address

Name: Wyeth

Street Address: Five Girarde Farme

City: Madison

State: New Jersey

Zip: 07940

Additional Name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

- ☒ New Assignment ☐ Merger
- ☐ Security Agreement ☐ License Agreement
- ☐ Change of Name ☐ Other
- ☐ Cross-reference of Assignment filed in United States Application No.

4. Identification of Application number(s), patent number(s) OR date of execution of application to which assignment refers:

Patent Application Nos.:

60/547,600 filed 02/25/04

Patent Nos.:

Date application was signed by the first named Executing Inventor:

(Fill in this date only if assignment is filed together with a new application)

5. Name and address of party to whom correspondence concerning this document should be mailed:

Name: Michael P. Straher
COZEN O'CONNOR
1900 Market Street
Philadelphia, Pennsylvania 19103-3508
215.685.2000

6. Total number of applications and patents involved: One7. Total fee (37 CFR 3.41)\$ 40☐ Enclosed☒ Authorized to be charged to deposit account number 50-1275

8. Please charge any deficiency or credit any overpayment to Deposit account number 50-1275

(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Michael P. Straher/Reg. No. 38,325
Name of Person Signing/ Reg. No.

Signature

April 7, 2004
Date

Total number of pages including cover sheet, attachments, and documents: 5

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Commissioner for Patent, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

04/12/2004 LINELLER 00000125 501275 60547600

01 FC18021 40.00 IN

PATENT
REEL: 015189 FRAME: 0655

Assignment of Invention

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

(1) Full Name of Inventor: Ronald S. MICHALAK
Residence: 28 Corners Road, Congers, New York 10920
Citizenship: U.S.A.

(2) Full Name of Inventor: Mousumi GHOSH
Residence: 45 Parkview Avenue, Elmwood Park, New Jersey 07407
Citizenship: U.S.A.

(3) Full Name of Inventor: Mahmut LEVENT
Residence: 27 Donald St., Apt. D, Bloomfield, New Jersey 07003
Citizenship: U.S.A.

(4) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

(5) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

(6) Full Name of Inventor:
Residence:
Citizenship:

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giraldi Farms
Madison, New Jersey 07940

16
17

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
**PROCESSES FOR THE PREPARATION OF ARYL-AND HETEROARYL-
ALKYLSULF NYL HALIDES**

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

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/547,600 filed on: February 25, 2004.

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

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

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

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

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

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

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

Ronald S. Michalak
Ronald S. MICHALAK

5 April 2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York)
County of Rockland) ss:

On the 5th day of April 2004, Ronald S. MICHALAK personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

BOBEANN D. JASTROW
NO. 01JA8088816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-20

Bobeann D. Jastrow
Notary Public

Mousumi GHOSH
Mousumi GHOSH

05-Apr-2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York)
County of Rockland) ss:

On the 5th day of April 2004, Mousumi GHOSH personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

BOBEANN D. JASTROW
NO. 01JA8088816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-20

Bobeann D. Jastrow
Notary Public

Mahmut Levent

Mahmut LEVENT

05 - APR - 2004

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York)
County of Rockland) ss:

On the 5th day of April 2004, Mahmut LEVENT personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Roseann D. Jastrow
Notary Public

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6088816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-08-10

03/09/05
20

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 September 2005 (09.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/082843 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07C 303/20,
303/22, 303/32, 309/24, 309/81, 309/83

(74) Agent: BUCK, Margaret, M.; Cozan O'Connor, 1900
Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/005624

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

(22) International Filing Date: 23 February 2005 (23.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/547,600 25 February 2004 (25.02.2004) US

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

(71) Applicant (*for all designated States except US*): WYETH
[US/US]; Five Chirada Farms, Madison, NJ 07940-0874
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): MICHALAK,
Ronald, S. [US/US]; 28 Corners Road, Congers, NY
10920 (US). GHOSH, Mousumi [US/US]; 45 Parkview
Avenue, Elmwood Park, NJ 07407 (US). LEVENT,
Mahmut [US/US]; 27 Donald Street, Apt. D, Bloomfield,
NJ 07003 (US).

Published:
— with international search report

*For 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.*



WO 2005/082843 A1

(54) Title: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF ARYL-AND HETEROARYL-ALKYLSULFONYL HALIDES

(57) Abstract: The present invention provides processes for the preparation of arylalkyl(sulfonyl) halides and heteroarylalkyl(sulfonyl) halides of Formula: Ar-R-SO₂-X, that are useful as intermediates in the preparation of pharmaceuticals.

21

The present invention relates to processes for the preparation of arylalkylsulfonyl halides and heteroarylalkylsulfonyl halides useful as intermediates in the preparation of, for example, pharmaceuticals.

Sulfonyl chlorides are widely used in the chemical industry such as for the preparation of dyes, lithographic resists, and pharmaceuticals. They can be further transformed into other functional groups such as aromatic sulfones (by Friedel-Crafts sulfonylation of aromatic substrates) or sulfonamides (by reaction with amines) (see, e.g., *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*). Sulfonamides are integral functional groups of a wide variety of therapeutic small molecule drugs such as antibacterial agents, diuretics, and cPLA₂ inhibitors.

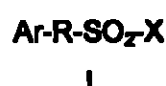
A typical preparation of sulfonyl chlorides involves reaction of the sodium salt of a sulfonic acid with phosphorus pentachloride, sometimes in combination with phosphorus oxychloride or thionyl chloride, frequently with heating of the reaction mixture (see, e.g., March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992, p.499). These relatively harsh reaction conditions are unsuitable for the preparation of sterically hindered sulfonyl chlorides, such as arylalkylsulfonyl chlorides and the like, which can result in low yields due to the elimination of sulfur dioxide (Nakayama et al., *Tet Lett.*, 1984, 25, 4553-4558). A milder, infrequently used method for the synthesis of sulfonyl chlorides is the reaction of tetrabutylammonium salts of sulfonic acids with triphenylphosphine/sulfonyl chloride (Widlanski et al., *Tet. Lett.*, 1992, 33, 2657-2660), a method that suffers from the disadvantage of poor atom efficiency.

Numerous sterically hindered sulfonyl halides such as (2,6-dimethylphenyl)-methanesulfonyl chloride and other aryl- and heteroaryl-sulfonyl halides are specifically useful in the preparation of cPLA₂ inhibitors for the treatment of asthma or arthritic and rheumatic disorders as described in, for example, WO 2003/048122. As discussed above, these intermediates can be difficult to prepare due to loss of sulfur

dioxide at higher temperatures and formation of significant amounts of impurities. Thus, new and improved methods for making these compounds are needed, and the methods provided herein help meet these and other needs.

5 SUMMARY OF THE INVENTION

In some embodiments, the present invention provides processes for preparing a compound of Formula I:



10 wherein:

Ar is aryl or heteroaryl optionally substituted by one or more substituents, preferably up to five substituents, that are selected from the group consisting of halogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, heterocycloalkyl, formyl, cyano, nitro, OH, C₁-C₆ alkoxy, arylalkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₃ perhaloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₃ perhaloalkoxy, NR¹R², NR¹COR³, aryl, aryloxy, heteroaryl and heteroaryloxy;

15

R is C₁-C₆ alkylene;

R¹ and R² are each, independently H, C₁-C₆ alkyl or C₃-C₇ cycloalkyl; or R¹ and R² together with the N atom to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocycle;

20 R³ is H, C₁-C₆ alkyl or C₃-C₇ cycloalkyl; and

X is halogen;

comprising:

a) reacting a compound of Formula II:



25

wherein L is a leaving group, with a Group I or II metal sulfite salt optionally in the presence of a phase transfer catalyst for a time and under conditions sufficient to form a sulfonic acid salt compound of Formula III:



30

wherein M is a Group I or II metal ion, where q is 1 where M is Group I metal ion, and q is 2 where M is a Group II metal ion;

b) reacting said compound of Formula III with a protic acid for a time and under conditions sufficient to form a sulfonic acid compound of Formula IV:



IV

5 and

c) reacting said compound of Formula IV with a halogen substitution reagent for a time and under conditions sufficient to form said compound of Formula I.

10 In some embodiments, the reacting of step a) is carried out in a solvent comprising water. In some embodiments, the reacting of step a) is carried out without the presence of a phase transfer catalyst. In further embodiments, the reacting of step a) is carried out in the presence of a phase transfer catalyst. In further embodiments, the reacting of step a) is carried out in a solvent comprising water and in the presence of a phase transfer catalyst

15 In some embodiments, the compound of Formula III is isolated, preferably by precipitating the compound of Formula III and optionally filtering the resulting precipitate. In some embodiments, the precipitating of the compound of Formula III is induced by (1) addition of a water-soluble metal halide salt, which is preferably NaCl; (2) adding solvent that is not substantially miscible with water, which is
20 preferably ethyl acetate; or both (1) and (2).

In some embodiments, protic acid of step (b) is an inorganic acid, which is preferably HCl, HBr, H₃PO₄, HNO₃, HClO₄, or H₂SO₄, or a combination thereof. In some more preferred embodiments, protic acid of step (b) is HCl. In some
25 embodiments, the protic acid is gaseous HCl added to the reaction mixture or solvent containing the compound of Formula III.

In some embodiments, the reacting of step b) is carried out in a solvent comprising an alcohol, which preferably is methanol.

In some embodiments, the compound of Formula IV is isolated, preferably by precipitating the compound of Formula IV, and optionally filtering the resulting
30 precipitate. In some embodiments, the compounds of Formula III and Formula IV are both isolated.

In some embodiments, the halogen substitution reagent is SOCl₂, POCl₃, CCl₄/triphenylphosphine, oxalyl chloride or oxalyl bromide, preferably oxalyl chloride.

In some embodiments, the reacting of step c) is carried out in the presence of an acyl transfer catalyst, which is preferably a tertiary amide, preferably N,N-dimethylformamide.

In further embodiments, the invention provides processes for preparing a
5 compound of Formula IV:



IV

wherein:

Ar and R are as defined above; comprising:

10 a) reacting in a solvent a compound of Formula II:



II

wherein L is as defined above, with a Group I or II metal sulfite salt optionally in the presence of a phase transfer catalyst for a time and under conditions sufficient to
15 form a sulfonic acid salt compound of Formula III:



III

wherein M and q are as defined above; and

b) reacting said compound of Formula III with a protic acid for a time and
20 under conditions sufficient to form said compound of Formula IV.

In some embodiments, the compound of Formula III is isolated by precipitating the compound of Formula III optionally followed by filtering. In some preferred embodiments, the precipitating is facilitated by (1) treating the reaction mixture of step (a) with a water-soluble metal halide salt which is preferably NaCl; or
25 (2) adding to the reaction mixture of step (a) solvent that is not substantially miscible with water, which is preferably ethyl acetate; or by both (1) and (2). In some embodiments, the reacting of step (a) is carried out in a solvent comprising water. In further embodiments, the reacting of step (a) is carried out in the presence of a phase transfer catalyst. In further preferred embodiments, the reacting of step (b) is
30 carried out in a solvent comprising an alcohol, which is preferably methanol. In some preferred embodiments, the protic acid of step (b) is HCl, preferably gaseous HCl added to the solvent containing the compound of Formula III.

In further embodiments, the present invention provides processes for preparing a compound of Formula III:



III

5 wherein M is a Group I or II metal ion, where q is 1 where M is Group I metal ion, and q is 2 where M is a Group II metal ion;

Ar is aryl or heteroaryl optionally substituted by one or more substituents, preferably up to five substituents, that are selected from the group consisting of halogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, heterocycloalkyl, formyl, cyano, nitro, OH, C₁-C₈ alkoxy, arylalkyloxy, C₁-C₈ haloalkyl, C₁-C₃ perhaloalkyl, C₁-C₈ haloalkoxy, C₁-C₃ perhaloalkoxy, NR¹R², NR¹COR³, aryl, aryloxy, heteroaryl and heteroaryloxy;

R is C₁-C₈ alkylenyl;

R¹ and R² are each, independently selected from the group consisting of H, C₁-C₈ alkyl and C₃-C₇ cycloalkyl; or R¹ and R² together with the N atom to which they are attached form a 5- or 6- membered heterocycle; and

R³ is selected from the group consisting of H, C₁-C₈ alkyl and C₃-C₇ cycloalkyl;

comprising:

reacting a compound of Formula II:



II

20 wherein L is a leaving group, with a Group I or II metal sulfite salt optionally in the presence of a phase transfer catalyst for a time and under conditions sufficient to form a reaction mixture containing said compound of Formula III; and isolating said compound of Formula III by precipitating the compound of Formula III from the reaction mixture. In some embodiments, the precipitation is facilitated by (1) treating the reaction mixture with a water-soluble metal halide salt which is preferably NaCl; or (2) adding to the reaction mixture solvent that is not substantially miscible with water, that is preferably ethyl acetate; or both (1) and (2). In some embodiments, the reacting is carried out in a solvent comprising water, preferably in the presence of a phase transfer catalyst.

In some embodiments of each of the foregoing processes, the water soluble metal halide salt is NaCl. In further embodiments of each of the foregoing processes,

the phase transfer catalyst is tetrabutyl ammonium iodide. In further embodiments of each of the foregoing processes, the compound of formula II, for example 2,6-dimethyl benzyl chloride or 2,6-dimethyl benzyl bromide, is reacted with Na_2SO_3 . In further embodiments of some of the foregoing processes, the alcohol solvent to which the protic acid is added is methanol. In further embodiments of some of the foregoing processes, the protic inorganic acid is gaseous HCl. In further embodiments, the compound of Formula IV is isolated via evaporation of the alcohol solvent.

In some embodiments of the foregoing processes, the reacting of the sulfonic acid species of Formula IV, for example 2,6-dimethylbenzyl sulfonic acid, with the halogen substitution reagent, for example oxalyl chloride, is carried out at less than about -10°C for the duration of the oxalyl chloride addition. Suitable solvents for this reaction include, for example, an ether (e.g., tetrahydrofuran) or a mixture of ethers.

In some embodiments of the foregoing processes, Ar is phenyl optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl, heterocycloalkyl, cyano, nitro, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkoxy, NR^1R^2 , NR^1COR^3 , aryl and heteroaryl, preferably the substituents are independently selected from $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, halogen, CN, NO_2 , NR^1R^2 and NR^1COR^3 . In some preferred embodiments, Ar is phenyl substituted by one or more halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ perhaloalkyl, formyl, or arylalkyloxy substituent. In some embodiments, Ar is phenyl substituted with at least one substituent at the 2 position or the 6 position; or substituents at both the 2 position and the 6 position. In other embodiments, Ar is phenyl substituted at the 3 position and the 4 position, such as, for example, 3,4-dichloro phenyl. In some further embodiments of the foregoing processes, R is $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylene, or $\text{C}_1\text{-C}_6$ straight-chained alkylene, preferably methylene or ethylene, more preferably methylene.

In some embodiments of the foregoing processes, L is independently halogen, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 or $\text{OSO}_2\text{-aryl}'$ wherein aryl' is a phenyl group optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents independently selected from $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl and halogen. Preferably, L is Cl.

In some embodiments of the foregoing processes, M is Na^+ ion or K^+ ion, preferably Na^+ ion.

In some preferred embodiments of the foregoing processes, X is Cl.

In some further preferred embodiments of the foregoing processes, Ar is phenyl optionally substituted by one or more substituent selected from halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ perhaloalkyl, formyl, arylalkyloxy, NR¹R² and NR¹COR³; R is methylene or ethylene; R¹ and R² are each, independently, H or C₁-C₆ alkyl; R³ is H or C₁-C₆ alkyl; X is Cl; L is halogen; the metal sulfite salt of step (a) is Na₂SO₃; the phase transfer catalyst of step (a) is present; the sulfonic acid salt compound of Formula III has the Formula NaSO₃-R-Ar; step (a) further comprises isolating the compound of Formula III; step (b) further comprises isolating the compound of Formula IV; and the halogen substitution reagent of step (c) is oxalyl chloride.

In other preferred embodiments of the processes of the present invention, step (a) is carried out without the presence of a phase transfer catalyst. In some such embodiments, the Ar-R-L of Formula II is 2,3-dichlorobenzyl chloride and the compound of Formula I is (2,3-dichlorophenyl)-methanesulfonyl chloride.

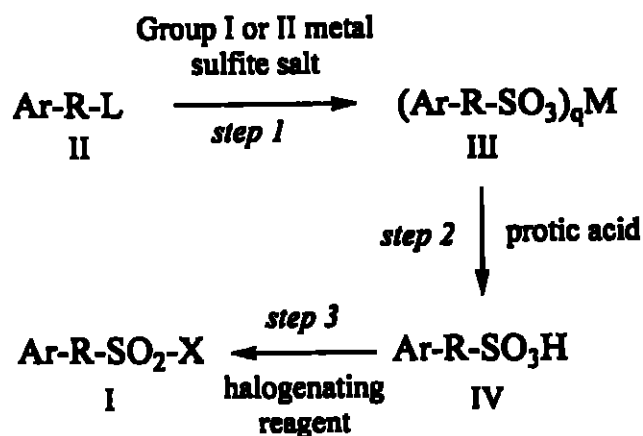
In other preferred embodiments, the processes of the present invention are used to prepare (3,4-dichlorophenyl)-methanesulfonyl chloride, (2,6-dimethylphenyl)-methanesulfonyl chloride, (2-methylphenyl)-methanesulfonyl chloride, (2,6-difluorophenyl)-methanesulfonyl chloride, 2-fluoro-6-(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonyl chloride, 2,6-Bis(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonyl chloride, (2-trifluoromethylphenyl)-methanesulfonyl chloride, (2-Benzoyloxyphenyl)-methanesulfonyl chloride, (2,3-dichlorophenyl)-methanesulfonyl chloride or (2-formylphenyl)-methanesulfonyl chloride.

DETAILED DESCRIPTION OF EMBODIMENTS OF THE INVENTION

The present invention provides a process for the preparation of aryl- and heteroaryl-alkylsulfonyl halides including (2,6-dimethyl-phenyl)-methanesulfonyl chloride, an intermediate in the synthesis of certain cPLA₂ inhibitors. In some embodiments, the methods generally involve the formation of sulfonic acid prior to conversion to the sulfonyl halide.

A general outline of some embodiments of the processes of the present invention is provided in Scheme I, where constituent members of the depicted compounds of Formulae I, II, III, and IV are defined hereinabove.

Scheme I



5

As shown in Scheme I, sulfonic acids of Formula IV can be converted to sulfonyl halides by reaction with a halogen substitution reagent. Halogen substitution reagents, as used herein, are reagents that can convert a non-halogen substituent (such as, for example, H or OH) to a halogen substituent. Halogen substitution reagents of the present invention can, for example, convert a sulfonic acid moiety to a sulfonyl halide moiety. Numerous reagents capable of carrying out this conversion are known in the art. Some preferred halogen substitution reagents include SOCl_2 , POCl_3 , CCl_4 /triphenylphosphine, oxalyl chloride or oxalyl bromide. In some more preferred embodiments, the halogen substitution reagent is oxalyl chloride. The halogen substitution agent is preferably used in excess quantity, particularly if there is residual solvent in either the starting material, solvents or both. When oxalyl chloride is used as the halogen substitution agent, it can be used in a range from about 1 to about 6 equivalents; about 2 to about 4 equivalents or about 3 to about 3.5 equivalents with respect to the amount of sulfonic acid reagent (compound of Formula IV). One skilled in the art will recognize that the amount of halogen substitution agent used will depend, *inter alia*, on the amount of water in the starting material or solvent and the nature and reactivity of the starting material and solvents.

Suitable solvents for the halogen substitution reaction (e.g., step 3 of Scheme I) include any organic solvent that can at least partially dissolve the compound of Formula IV. Preferred solvents include non-polar or weakly polar solvents, including

acetonitrile, aromatic hydrocarbons such as benzene and toluene, and halogenated solvents such as 1,2-dichloroethane and methylene chloride. More preferred solvents are ethers. Suitable ethers include tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether, dibutyl ether, diisopropyl ether or mixtures thereof and the like. A more preferred
5 ether is tetrahydrofuran.

The halogen substitution reaction can be carried out at any suitable temperature. For example, in some preferred embodiments, the reaction can be carried out at about -40°C to about room temperature. In some more preferred embodiments, the reaction can be carried out below about -10°C .

10 The sulfonyl halide-forming step (e.g., step 3 of Scheme I) of processes of the invention can also be carried out in the presence of an acyl transfer catalyst, such as a tertiary amide (e.g., dimethylformamide). The acyl transfer catalyst can be provided in an amount sufficient to accelerate the reaction rate. In preferred
15 embodiments, the acyl transfer catalyst is present in less than about one equivalent relative to the amount of sulfonic acid reagent. In more preferred embodiments, the acyl transfer catalyst is present in an amount of about 0.01 to about 0.5 equivalents; even more preferred, about 0.1 to about 0.2 equivalents, relative to the amount of sulfonic acid reagent.

The compounds of Formula I can be isolated from the reaction mixture by
20 precipitation and filtration. Any of numerous well known methods for inducing precipitation can be used. In some preferred embodiments, an anti-solvent such as water or a solvent containing water can be added to the reaction mixture to induce precipitation. It has been observed that use of water as an anti-solvent can reduce
25 decomposition rate of the sulfonyl halide product relative to the decomposition rate observed when an organic solvent such as heptane is used, resulting in improved yields. In some more preferred embodiments, precipitation can be facilitated by lowering the temperature of the reaction mixture to, for example, to below about -20°C .

30 As shown in Scheme I, sulfonic acids of Formula IV can be prepared by reacting sulfonic acid salts (sulfonate salts) of Formula III with a protic acid. Suitable protic acids are of sufficient strength so as to be capable of converting a sulfonate salt to its corresponding acid according to the processes of the invention. For example, the protic acid can be a strong inorganic acid such as HCl, HBr, H_3PO_4 .

HNO₃, HClO₄, H₂SO₄, and the like. In other embodiments, the protic acid can be an organic acid. Example organic acids include formic methanesulfonic acid, p-toluene sulfonic acid, benzenesulfonic acid, trifluoroacetic acid and other strong organic acids. In some embodiments, the protic acid is provided in gaseous form. In some preferred embodiments, the inorganic acid is HCl. In some more preferred embodiments, the inorganic acid is gaseous HCl that is added to the reaction solvent containing the sulfonate salt. In a preferred embodiment, the protic acid is provided in excess molar equivalents relative to the sulfonic acid salt of Formula III.

Formation of the sulfonic acid compound of Formula IV can be carried out in any suitable solvent. For example, organic solvents in which the compound of Formula III is at least partially soluble are suitable. In some preferred embodiments, the solvent poorly dissolves metal halide salts, such as NaCl or KCl, thereby thermodynamically driving the reaction by precipitation of metal halide salt. In further preferred embodiments, the solvent can contain an alcohol, such as methanol, ethanol, isopropanol, and the like, or a mixture thereof. The solvent can also contain water. In yet more preferred embodiments, the solvent contains methanol. Reaction temperature can be readily determined by the skilled artisan. For example, the reaction can be carried out at a temperature below room temperature, such as about -20 to about 10 °C. In some preferred embodiments, the reaction is carried out at about 0 or below about 10 °C.

The sulfonic acid compound of Formula IV can be isolated according to routine methods. Isolation can be carried out, for example, by precipitating the product from the reaction mixture. Precipitation can be induced by any suitable means. In some preferred embodiments, precipitation can be induced by any of, or a combination of, concentrating the reaction mixture (optionally azeotroped), cooling (e.g., to less than about 10 °C), and adding of non-polar organic solvent such as an alkane (e.g., heptane, hexane, pentane, etc.).

The present invention also provides a process for preparing a sulfonic acid salt (sulfonate salt) compound of Formula III by reacting a compound of Formula II: Ar-R-L (wherein Ar, R and L are defined hereinabove) with a Group I or II metal sulfite salt optionally in the presence of a phase transfer catalyst as shown in step 1 of scheme 1 above. Any Group I or II metal sulfite salt is suitable, for example, and without limitation, Li₂SO₃, Na₂SO₃, K₂SO₃, MgSO₃, CaSO₃, and the like. Group I or II

metal sulfite salts can be provided in molar excess of, for example, about 2 eq, to about 1 eq, relative to the amount of compound of Formula II. In some preferred embodiments, the metal salt is Na_2SO_3 or K_2SO_3 , more preferably Na_2SO_3 .

In a preferred embodiment, the formation of the sulfonate salt compounds of Formula III can be carried out in the presence of a phase transfer catalyst. In some preferred embodiments, the phase transfer catalyst is a quaternary ammonium halide, preferably tetrabutyl ammonium iodide. The phase transfer catalyst can be provided in an amount suitable to accelerate the reaction rate. In some preferred embodiments, the phase transfer catalyst is present in about 0.1 to 2% or more preferably 0.5 to 1% by weight.

Any suitable solvent can be employed, such as solvent that can at least partially dissolve Group I or II metal sulfite salts. In some embodiments, the solvent contains water. In some preferred embodiments, the solvent contains more than about 50%, more preferably about 75%, even more preferably more than about 90%, still more preferably more than about 95%, and yet more preferably more than about 99% water. The reaction can also be carried out at any suitable temperature. In some preferred embodiments, the temperature is elevated. In still further preferred embodiments, the reaction is carried out at about 100 °C.

Isolation of the compound of Formula III from the reaction mixture can be carried out by any routine method. In some embodiments, the compound of Formula III is precipitated from the reaction mixture. In some preferred embodiments, the precipitation is facilitated by, for example, treatment of the reaction mixture with a water-soluble inorganic salt. While not wishing to be bound by any particular theory, it is believed the addition of a sufficient amount of water-soluble inorganic salt thermodynamically drives the compound of Formula III out of solution, thereby facilitating isolation and purification. In some preferred embodiments, the water-soluble inorganic salt is NaCl or KCl, more preferably NaCl. In further embodiments, isolation of the compound of Formula III can be further facilitated by the addition to the reaction mixture of an organic solvent that is not substantially miscible with water. Examples of suitable solvents include ethyl acetate, ethers (e.g. ethyl ether and the like), alkanes (e.g., hexanes, petroleum ether, etc.), aromatics (e.g., benzene, toluene, xylene, etc.), and the like, with ethyl acetate being most preferred. While again not wishing to be bound by a particular theory, it is believed that the addition of

organic solvent aids in maintaining impurities in solution when precipitating the compound of Formula III. In some preferred embodiments, the reaction mixture can also be cooled (e.g., less than about 10 °C) to help induce precipitation.

Numerous advantages of the present invention are apparent to the art-skilled.

- 5 For example, preparation of the sulfonic acid intermediate prior to sulfonyl halide formation allows for improved yields by avoiding sulfur dioxide loss typically observed in the preparation of sterically hindered sulfonyl halides. Additionally, the preparation and isolation methods described herein help maximize yields.

- 10 In some embodiments of the invention, multi-step processes are carried out stepwise and each intermediate is isolated before proceeding to the next step. In other embodiments of the invention, some of the intermediates are isolated and others are not. In yet other embodiments, none of the intermediates are completely isolated and all of the reactions take place in a single reactor vessel.

- 15 It is understood in the generic description above and for other groups described herein that, in each instance any variable group may be independently substituted by their allowed groups. Thus, for example, where a structure is described wherein two R₂ groups are simultaneously present on the same compound; the two R₂ groups can represent different groups.

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

- 25 The term "alkyl", employed alone, is defined herein as, unless otherwise stated, either a straight-chain or branched saturated hydrocarbon moiety. In some embodiments, the alkyl moiety contains 1 to 12, 1 to 10, 1 to 8, 1 to 6, or 1 to 4 carbon atoms. Examples of saturated hydrocarbon alkyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl; higher homologs such as *n*-pentyl, *n*-hexyl, *n*-heptyl, *n*-octyl, and the like.

The term "alkylenyl" refers to a bivalent straight-chained or branched alkyl group.

As used herein, "haloalkyl" refers to an alkyl group having one or more halogen substituents, up to and including perhalogenated species. Thus, examples of haloalkyl groups include perhaloalkyl groups such as CF₃, C₂F₅, CCl₃, C₂Cl₅, and the like, as well as groups having less than perhalo substitution, such as CHF₂, CHCl₂ and the like. The term "perhaloalkyl" is intended to denote an alkyl group in which all of the hydrogen atoms are replaced with halogen atoms.

The term "alkoxy", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, -O-alkyl. Examples of alkoxy moieties include, but are not limited to, chemical groups such as methoxy, ethoxy, isopropoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, and homologs, isomers, and the like.

The term "haloalkoxy", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, -O-haloalkyl. Examples of haloalkoxy moieties include, but are not limited to, chemical groups such as -OCF₃, and the like.

The term "cycloalkyl", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, a monocyclic, bicyclic, tricyclic, fused, bridged, or spiro monovalent non-aromatic hydrocarbon moiety of 3-8 or 3-7 carbon atoms. Also included in the definition of cycloalkyl are moieties that have one or more aromatic rings fused (i.e., having a bond in common with) to the nonaromatic ring. Any suitable ring position of the cycloalkyl moiety can be covalently linked to the defined chemical structure. Examples of cycloalkyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, norbornyl, adamantyl, spiro[4.5]decanyl, and homologs, isomers, and the like.

As used herein, "heterocycloalkyl" refers to a cycloalkyl group (e.g. of 3-12 atoms) wherein one or more (e.g., up to 4 atoms) are replaced by a heteroatom such as an O, S, N or P atom. Also included in the definition of heterocycloalkyl are moieties that have one or more (e.g., two) aromatic rings fused (i.e., having a bond in common with) to the nonaromatic heterocyclic ring, for example phthalimidyl, naphthalimidyl pyromellitic diimidyl, phthalanyl, and benzo derivatives of saturated heterocycles such as indolene and isoindolene groups. In some embodiments, heterocycloalkyl is a 3-12 membered group having 1-4 heteroatoms the same or different selected from oxygen, nitrogen and sulfur, having one or two benzene rings fused thereto, said group being bonded via a ring carbon or a nitrogen atom.

The terms "halo" or "halogen", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, fluoro, chloro, bromo, or iodo.

The term "aryl", employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, an aromatic hydrocarbon of up to 14 carbon atoms, which can be a single ring (monocyclic) or multiple rings (bicyclic, up to three rings) fused together or linked covalently. Any suitable ring position of the aryl moiety can be covalently linked to the defined chemical structure. Examples of aryl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, biphenyl, anthryl, phenanthryl, fluorenyl, indanyl, biphenylenyl, acenaphthenyl, acenaphthylenyl, and the like.

The term "aryloxy" as used herein means a group of formula -O-aryl, where the term "aryl" has the definition as previously described herein.

The term "arylalkyl" or "aralkyl," employed alone or in combination with other terms, is defined herein as, unless otherwise stated, an alkyl, as herein before defined, substituted with an aryl moiety as defined herein. Examples of arylalkyl moieties include, but are not limited to, chemical groups such as benzyl, 1-phenylethyl, 2-phenylethyl, diphenylmethyl, 3-phenylpropyl, 2-phenylpropyl, fluorenylmethyl, and homologs, isomers, and the like.

The term "arylalkyloxy" as used herein means a group of formula -O-arylalkyl, where the term "arylalkyl" has the definition as previously described herein.

As used herein, "heteroaryl" groups are monocyclic and polycyclic (e.g., three rings) aromatic hydrocarbons that have at least one heteroatom ring member such as sulfur, oxygen, or nitrogen. Heteroaryl groups include, without limitation, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrol, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, benzothienyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydrobenzothienyl, 2,3-dihydrobenzothienyl-S-oxide, 2,3-dihydrobenzothienyl-S-dioxide, benzoxazolin-2-on-yl, indolinyl, benzodioxolanyl, benzodioxane, and the like. In some embodiments, heteroaryl groups can have from 1 to about 20 carbon atoms, and in further embodiments from about 3 to about 20 carbon atoms. In some embodiments, heteroaryl groups have 1 to about 4, 1 to about 3, or 1 to 2 heteroatoms. In some embodiments, heteroaryl is an aromatic 5-

24 membered mono- or poly- (e.g., di- or tri-) cyclic group having 1-4 heteroatoms the same or different selected from oxygen, nitrogen and sulfur.

As used herein, "heterocycle" refers to a heteroaryl or heterocycloalkyl group.

The term "heteroaryloxy" as used herein means a group of formula -O-heteroaryl, where the term "heteroaryl" has the definition as previously described herein.

As used herein, the term "leaving group" refers to a moiety that can be displaced by another moiety, such as by nucleophilic attack, during a chemical reaction. Leaving groups are well known in the art and include, for example, halides and OSO₂-R' where R' is, for example, alkyl, haloalkyl, or aryl optionally substituted by halo, alkyl, alkoxy, amino, and the like. Some example leaving groups include chloro, bromo, iodo, mesylate, tosylate, and other similar groups.

As used herein, the term "reacting" refers to the bringing together of designated chemical reactants such that a chemical transformation takes place generating a compound different from any initially introduced into the system. Reacting can take place in the presence or absence of solvent.

As used herein, the term "precipitating" is used as known in the art and generally refers to the formation of solid (e.g., precipitate) from a solution in which the solid is dissolved. The solid can be amorphous or crystalline. Methods of precipitation are well known in the art and include, for example, increasing the proportion of solvent in which a solute is insoluble, decreasing temperature, chemically transforming the solute such that it becomes no longer soluble in its solvent, and the like.

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

regioisomers, and mixtures thereof, which can be obtained in pure form by standard separation procedures known to those skilled in the art, and include, but are not limited to, column chromatography, thin-layer chromatography, and high-performance liquid chromatography.

5 The compounds provided herein can also include their salts formed from, for example, mineral or organic acid salts of basic residues such as amines; alkali or organic salts of acidic residues such as carboxylic acids; and the like. The invention includes acceptable salt forms formed from the addition reaction with either inorganic or organic acids. Additionally, this invention includes quaternary ammonium salts of
10 the compounds herein, which can be prepared by reacting the nucleophilic amines with a suitably reactive alkylating agent such as an alkyl halide or benzyl halide. Lists of suitable salts are found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

15 Compounds of the invention can also include all isotopes of atoms occurring in the intermediates or final compounds. Isotopes include those atoms having the same atomic number but different mass numbers. For example, isotopes of hydrogen include tritium and deuterium.

20 Compounds of the invention can also include tautomeric forms, such as keto-enol tautomers. Tautomeric forms can be in equilibrium or sterically locked into one form by appropriate substitution.

25 The processes described herein can be monitored according to any suitable method known in the art. For example, product formation can be monitored by spectroscopic means, such as nuclear magnetic resonance spectroscopy (e.g., ^1H or ^{13}C), infrared spectroscopy, spectrophotometry (e.g., UV-visible), or mass spectrometry, or by chromatography such as high performance liquid chromatography (HPLC) or thin layer chromatography.

30 The reactions of the processes described herein can be carried out in suitable solvents which can be readily selected by one of skill in the art of organic synthesis. Suitable solvents can be substantially nonreactive with the starting materials (reactants), the intermediates, or products at the temperatures at which the reactions are carried out, e.g., temperatures which can range from the solvent's freezing temperature to the solvent's boiling temperature. A given reaction can be carried out

in one solvent or a mixture of more than one solvent. Depending on the particular reaction step, suitable solvents for a particular reaction step can be selected. In some embodiments, reactions can be carried out in the absence of solvent, such as when at least one of the reagents is a liquid or gas. Some example solvents suitable for the processes described herein include halogenated hydrocarbons (e.g.,
5 methylene chloride), aromatic hydrocarbons (e.g., benzene, toluene, etc.), and ethers (e.g., diethyl ether, tetrahydrofuran, etc.).

The reactions of the processes described herein can be carried out at appropriate temperatures which can be readily determined by the skilled artisan.
10 Reaction temperatures will depend on, for example, the melting and boiling points of the reagents and solvent, if present; the thermodynamics of the reaction (e.g., vigorously exothermic reactions are typically carried out at reduced temperatures); and the kinetics of the reaction (e.g., a high activation energy barrier typically necessitates elevated temperatures). "Elevated temperature" refers to temperatures
15 above room temperature (about 20 °C) and "reduced temperature" refers to temperatures below room temperature.

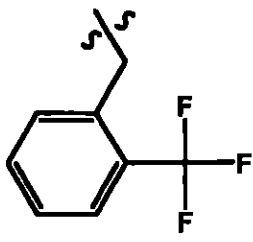
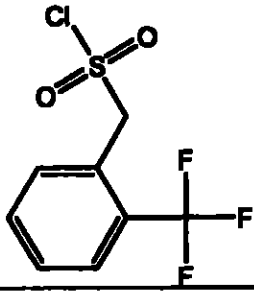
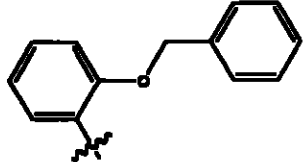
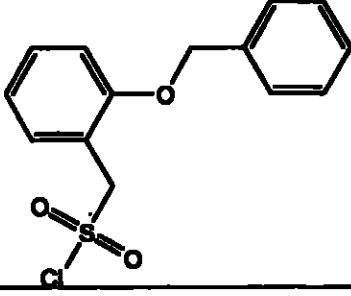
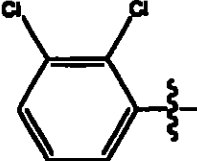
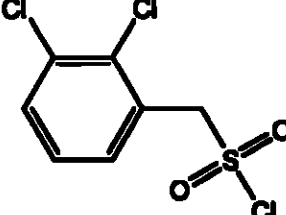
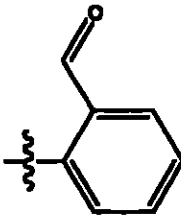
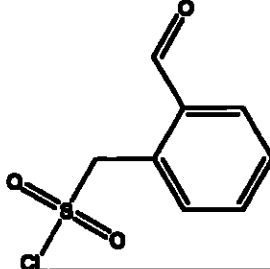
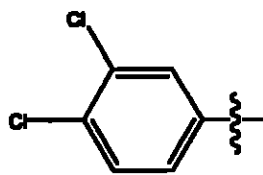
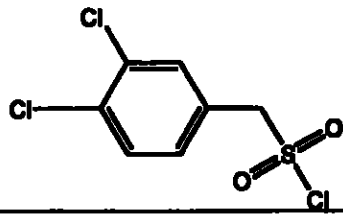
The reactions of the processes described herein can be carried out in air or under an inert atmosphere. Typically, reactions containing reagents or products that are substantially reactive with air can be carried out using air-sensitive synthetic
20 techniques that are well known to the skilled artisan.

Upon carrying out preparation of compounds according to the processes described herein, the usual isolation and purification operations such as concentration, filtration, extraction, solid-phase extraction, recrystallization, chromatography, and the like may be used, to isolate the desired products.

25 In some embodiments of the processes described herein, the following exemplified compounds can be made from their respective preparation materials as shown in Table 1, and in the Examples, below.

Table 1

Ar	R	X	Compound of Formula I
	$\text{---}\zeta\text{---CH}_2\text{---}\zeta\text{---}$	$\text{---}\zeta\text{---Cl}$	
	$\text{---}\zeta\text{---CH}_2\text{---}\zeta\text{---}$	$\text{---}\zeta\text{---Cl}$	
	$\text{---}\zeta\text{---CH}_2\text{---}\zeta\text{---}$	$\text{---}\zeta\text{---Cl}$	
	$\text{---}\zeta\text{---CH}_2\text{---}\zeta\text{---}$	$\text{---}\zeta\text{---Cl}$	
	$\text{---}\zeta\text{---CH}_2\text{---}\zeta\text{---}$	$\text{---}\zeta\text{---Cl}$	

	$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
	$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
	$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
	$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
	$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	

The invention will be described in greater detail by way of specific examples. The following examples are offered for illustrative purposes, and are not intended to limit the invention in any manner. Those of skill in the art will readily recognize a

variety of noncritical parameters which can be changed or modified to yield essentially the same results.

EXAMPLES

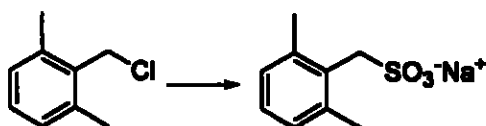
5

EXAMPLE 1

PREPARATION OF (2,6-DIMETHYL-PHENYL)-METHANESULFONYL CHLORIDE

Step 1: Preparation of (2,6-Dimethyl-phenyl)-methanesulfonic acid sodium salt

10



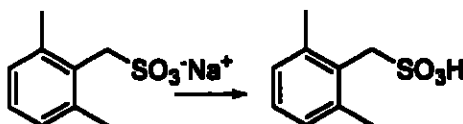
15

Sodium sulfite (442.4 g) was added to a stirred mixture of 2-chloromethyl-1,3-dimethylbenzene (526.6 g), tetrabutylammonium iodide (6.4 g) and water (3.0 L). The mixture was warmed to reflux for 1h. As the mixture cooled to room temperature, sodium chloride (526 g) and ethyl acetate (1.4 l) were added. The mixture was stirred and cooled to <10°C. The product was collected by filtration and washed with ethyl acetate (250 mL) and acetone (500 mL). The product was dried *in vacuo* at 60°C to constant weight to give (2,6-dimethyl-phenyl)-methanesulfonic acid sodium salt (634 g, 88%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.17-6.91 (m, 3H, ArH), 3.96 (s, 2H, CH₂), and 2.29 (s, 6H, CH₃).

20

Step 2: Preparation of (2,6-Dimethyl-phenyl)-methanesulfonic acid

25

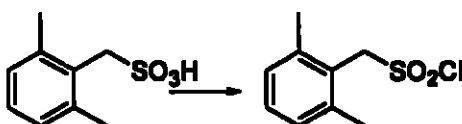


Methanol (2.2L) and (2,6-dimethyl-phenyl)-methanesulfonic acid sodium salt (185 g) were combined in a multi-necked 5L flask equipped with overhead stirring. The mixture was cooled to 0 °C and hydrogen chloride (112 g) was passed through the mixture, maintaining an internal temperature of <10 °C. The mixture was stirred

for 2h and allowed to warm to room temperature. The mixture was clarified by filtration. The filtrate was concentrated to 600 mL volume at ambient pressure and azeotroped with toluene (3X600 mL). Heptane (1.1 L) was added to the mixture as it cooled to <10 °C. The solid product was collected by filtration and washed with
5 heptane (100 mL). The product was dried at 40 °C *in vacuo* to constant weight to give (2,6-dimethyl-phenyl)-methanesulfonic acid (149 g, 89%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.0-6.91 (m, 3H, ArH), 4.40 (s, 2H, CH₂), and 2.34 (s, 6H, CH₃).

Step 3: Preparation of (2,6-Dimethyl-phenyl)-methanesulfonyl chloride

10



Tetrahydrofuran (3.0 L), (2,6-dimethyl-phenyl)-methanesulfonic acid (300 g, containing 12% water by KF analysis, or 286 g corrected for water content), and N,N-
15 dimethylformamide (15 g) were combined in a 5L multi-necked flask equipped with overhead stirring. The reaction mixture was cooled to -20°C and oxalyl chloride (655.5 g) was added slowly over 1 h. The reaction mixture was clarified by filtration and concentrated to a volume of 1L. The filtrate was transferred to a flask equipped with overhead stirring and cooled to -40°C. Water (900 mL) was added over 30
20 minutes, maintaining an internal temperature of <-10°C. The product was collected by filtration, washed with water and heptane, and dried to give (2,6-dimethyl-phenyl)-methanesulfonic chloride (277 g, 96%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.25-7.04 (m, 3H, ArH), 5.17 (s, CH₂), and 2.50 (s, 6H, CH₃).

25

EXAMPLE 2

PREPARATION OF (2-METHYLPHENYL)-METHANESULFONYL CHLORIDE

Step 1: Preparation of (2-Methylphenyl)-methanesulfonic acid sodium salt

Using the procedure described in Example 1, Step 1, α-bromo-o-xylene (100
30 g, 0.54 mol) afforded (2-methylphenyl)-methanesulfonic acid sodium salt (75 g, 66%), a white solid. LC-MS showed the molecular ion of the sulfonic acid. (G8382-72, G8382-49)

Step 2: Preparation of (2-Methylphenyl)-methanesulfonic acid

Using the procedure described in Example 1, Step 2, (2-methylphenyl)-methanesulfonic acid sodium salt (12 g, 58 mmol) afforded (2-methylphenyl)-methanesulfonic acid (10.6 g, ~100%), a pale yellow solid. (L25213-78)

Step 3: Preparation of (2-Methylphenyl)-methanesulfonyl chloride

Using the procedure described in Example 1, Step 3, (2-methylphenyl)-methanesulfonic acid (10.6 g, 57 mmol) afforded (2-methylphenyl)-methanesulfonyl chloride (11.8 g, 100%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.48 (s, 3 H), 4.97 (s, 2 H), 7.3 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 7.33-7.41 (m, 1 H), 7.45 (d, J=7.6 Hz, 1 H). (L25213-80)

EXAMPLE 3

PREPARATION OF (2,6-DIFLUOROPHENYL)-METHANESULFONYL CHLORIDE

Step 1: Preparation of (2,6-Difluorophenyl)-methanesulfonic acid sodium salt

Using the procedure described in Example 1, Step 1, 2,6-Difluorobenzyl bromide (50 g, 0.24 mol) afforded (2,6-difluorophenyl)-methanesulfonic acid sodium salt (38.9 g, 70%), a white solid. (G8324-105)

Step 2: Preparation of (2,6-Difluorophenyl)-methanesulfonic acid

Using the procedure described in Example 1, Step 2, (2,6-difluorophenyl)-methanesulfonic acid sodium salt (10 g, 44 mmol) afforded (2,6-difluorophenyl)-methanesulfonic acid (9.5 g), a viscous orange oil, which was used without purification. (L28913-131)

Step 3 Preparation of (2,6-Difluorophenyl)-methanesulfonyl chloride

Using the procedure described in Example 1, Step 3, (2,6-difluorophenyl)-methanesulfonic acid (9.5 g, 44 mmol) afforded (2,6-difluorophenyl)-methanesulfonyl chloride (1.3 g, 14%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.02 (s, 2 H), 7.00-7.11 (m, 2 H), 7.40-7.57 (m, 1 H). (L28913-136)

EXAMPLE 4
PREPARATION OF 2-FLUORO-6-(TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-
METHANESULFONYL CHLORIDE

5 Step 1: Preparation of 2-Fluoro-6-(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid sodium salt

Using the procedure described in Example 1, Step 1, 2-fluoro-6-(trifluoromethylphenyl)benzyl bromide (15 g, 61 mmol) afforded 2-fluoro-6-(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid sodium salt (15 g, 89%), a white solid.
10 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.02 (s, 2 H), 7.26-7.66 (m, 3 H). (L26913-185)

Step 2: Preparation of 2-Fluoro-6-(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid

Using the procedure described in Example 1, Step 2, 2-fluoro-6-(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid sodium salt (15 g, 53 mmol) afforded 2-fluoro-6-(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid (15 g), a pale orange oil, which
15 was used without further purification. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.12 (s, 2 H), 7.39-7.73 (m, 3 H). (L26913-190)

Step 3: Preparation of 2-Fluoro-6-(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonyl chloride

Using the procedure described in Example 1, Step 3, 2-fluoro-6-(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid (15 g, 53 mmol) afforded 11 g of crude product which was purified by low-temperature crystallization from hexanes to afford 2-fluoro-6-(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonyl chloride (9.0 g, 62%). ¹HNMR
20 (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31 (s, 2 H), 7.38-7.51 (m, 1 H), 7.58-7.68 (m, 2 H). (L26913-192)
25 192)

EXAMPLE 5
PREPARATION OF 2,6-BIS(TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-METHANESULFONYL
CHLORIDE

30

Step 1: Preparation of 2,6-Bis(trifluoromethyl)benzoyl fluoride

Using the procedure described by W. Dmowski and K. Piasecka-Maciejewska, *Tetrahedron Lett.* 1998, 54, 6781-6792, 7.0 g of 2,6-

bis(trifluoromethyl)benzoic acid was converted to the acid fluoride (7.0 g, 100%), an orange solid. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=8.0 Hz, 2 H) (L27132-12, 15)

5 Step 2: Preparation of 2,6-Bis(trifluoromethylphenyl)benzyl alcohol

Using the procedure described by W. Dmowski and K. Plasecka-Maciejewska, *Tetrahedron Lett.* 1998, 54, 6781-6792, 7.0 g of 2,6-bis(trifluoromethyl)benzoyl fluoride was converted to the alcohol (6.6g, 100%), a pale yellow oil. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.95 (s, 2 H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=7.8 Hz, 2 H). (L27132-16)

10

Step 3: Preparation of 2,6-Bis(trifluoromethylphenyl)benzyl bromide

To a solution of 2,6-bis(trifluoromethylphenyl)benzyl alcohol (6.6 g, 28 mmol) and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (6.9 g, 17 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) at 0 °C was slowly added carbon tetrabromide (11 g, 33 mmol). The mixture was stirred overnight at room temperature then added via pipette to 200 mL Et₂O. The mixture was filtered through Celite® and concentrated. The yellow oil was suspended in 2% EtOAc-Hex and filtered through a pad of SiO₂ to afford the bromide (7.2 g, 84%), a colorless oil. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (s, 2 H), 7.59 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 2 H). (L27132-17)

15

20

Step 4: Preparation of 2,6-Bis(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid sodium salt

Using the procedure described in Example 1, Step 1, 2,6-bis(trifluoromethylphenyl)benzyl bromide (7.2 g, 23 mmol) afforded 2,6-bis(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid sodium salt (3.2 g, 32%), a white solid. (L27132-19)

25

Step 5: Preparation of 2,6-Bis(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid

Using the procedure described in Example 1, Step 2, 2,6-bis(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid sodium salt (0.19 g, 0.44 mmol) afforded 2,6-bis(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid (0.14 g, 100%), an

30

orange solid, which was used without further purification. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.25 (s, 2 H), 7.64 (t, J=8.5 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=7.8 Hz, 2 H). (L27132-21)

Step 6: Preparation of 2,6-Bis(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonyl chloride

5 Using the procedure described in Example 1, Step 3, 2,6-bis(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid (0.14 g, 0.44 mmol) afforded 99 mg of crude product which was purified by low-temperature crystallization from hexanes to afford 2,6-bis(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonyl chloride (33 mg, 23%), a white powder. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.56 (s, 2 H), 7.70 (t, J=8.0 Hz, 1 H),
10 7.97 (d, J=8.0 Hz, 2 H). (L27132-23)

EXAMPLE 6

PREPARATION OF (2-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-METHANESULFONYL CHLORIDE

15

Step 1: Preparation of (2-Trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid sodium salt

 Using the procedure described in Example 1, Step 1, 2-(trifluoromethyl)benzyl bromide (25 g, 0.14 mol) afforded (2-trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid sodium salt (22.2 g, 60%), a white solid. LC-MS showed the molecular ion of the
20 sulfonic acid. (G9381-183)

Step 2: Preparation of (2-Trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid

 Using the procedure described in Example 1, Step 2, (2-trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid sodium salt (22.2 g, 84 mmol) afforded
25 (2-trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid (20.3 g, ~100%), a pale yellow solid. (G9381-183)

Step 3: Preparation of (2-Trifluoromethylphenyl)-methanesulfonyl chloride

 Using the procedure described in Example 1, Step 3, (2-trifluoromethylphenyl)-methanesulfonic acid (20.3 g, 84 mmol) afforded (2-trifluoromethylphenyl)-methanesulfonyl chloride (19.6 g, 90%) as a white solid after
30 crystallization from petroleum ether. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.15 (s, 2 H), 7.60

- 0000125
96

(t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.66 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=7.5$ & 2.8 Hz, 2 H). (G9381-184)

EXAMPLE 7

5 PREPARATION OF (2-BENZYLOXY-PHENYL)-METHANESULFONYL CHLORIDE

Step 1: Preparation of (2-Benzyloxy-phenyl)-methanesulfonic acid

Sodium sulfite (4.2 g) was added to a stirred mixture of 1-benzyloxy-2-bromomethyl-benzene (8.9 g), tetrabutylammonium iodide (59 mg) and water (150 ml). The mixture was warmed to reflux for overnight. As the mixture cooled to 0 °C, it was acidified by 6N HCl. Extraction by ethyl acetate (100ml x 6) was performed (some remained in the aqueous layer). The combined organic phases were dried over $MgSO_4$. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The product was triturated by ethyl ether to give (2-benzyloxy-phenyl)-methanesulfonic acid (678 mg, 8%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ ppm 3.82 (s, 2 H) 5.09 (s, 2 H) 6.86 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H) 6.96 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.14 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.38 (t, $J=7.33$ Hz, 2 H) 7.46 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=7.07$ Hz, 2 H).

Step 2: Preparation of (2-Benzyloxy-phenyl)-methanesulfonyl chloride

Tetrahydrofuran (10 ml), (2-benzyloxy-phenyl) methanesulfonic acid (138 mg), and N,N-dimethylformamide (2 drops) was cooled to $-78^\circ C$ and oxalyl chloride (315 mg) was added slowly. The reaction mixture was stirred for 3 h from $-78^\circ C$ to $0^\circ C$. The reaction mixture was clarified by filtration. The filtrate was washed with iced-water and heptane, and dried to give (2-benzyloxy-phenyl)-methanesulfonyl chloride (114 mg, 77%). ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- D): δ ppm 5.06 (s, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 7.04 (m, 2 H) 7.42 (m, 7 H).

EXAMPLE 8

30 PREPARATION OF (2,3-DICHLOROPHENYL)-METHANESULFONYL CHLORIDE

Step 1: Preparation of (2,3-Dichlorophenyl)-methanesulfonic acid sodium salt

To a suspension of 2,3-dichlorobenzyl chloride (0.68 mL, 5.0 mmole) in 20 mL water was added sodium sulfite (630 mg, 5.0 mmole) and the mixture was heated

to reflux overnight. The reaction mixture was evaporated exhaustively on the rotary evaporator and dried under vacuum to give the sodium salt of (2,3-dichlorophenyl)-methanesulfonic acid as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.97 (s, 2 H) 7.28 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.49 (m, 2 H)

5

Step 2: Preparation of (2,3-Dichlorophenyl)-methanesulfonic acid

The sodium salt of (2,3-dichlorophenyl)-methanesulfonic acid (5.0 mmole) was suspended in 50 mL MeOH and stirred at 50 °C for 1 hour, then cooled to -10 °C. HCl gas was bubbled in for several seconds and the resulting white suspension was stirred at -10 °C for 1 hour. The mixture was filtered through Celite® and evaporated. The resulting residue was triturated with 60 mL dry acetone and filtered. The filtrate was evaporated to give a yellow semi-solid. This solid was triturated with 40 mL 2:1 ether:hexane. The resulting solid was filtered and washed with hexane to give 802 mg (2,3-dichlorophenyl)-methanesulfonic acid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.96 (s, 2 H) 7.27 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.49 (m, 2 H)

10

15

Step 3: Preparation of (2,3-Dichlorophenyl)-methanesulfonyl chloride

(2,3-dichlorophenyl)-methanesulfonic acid (260 mg, 1.0 mmole) was dissolved in 5 mL dry THF and cooled to 0°C. A catalytic drop of DMF was added followed by oxalyl chloride (0.44 mL, 5.0 mmole). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 90 minutes and then filtered through Celite®, rinsing the Celite® with an additional 15 mL dry THF. The filtrate was evaporated to a volume of ca. 5 mL and then 5 mL water was added in small portions, cooling the vessel in a water bath. The mixture was extracted with 2 x 25 mL EtOAc and the combined organics were washed with saturated sodium bicarbonate, brine, and dried (MgSO₄). Filtration and evaporation gives the crude product as a yellow oil. Chromatography on silica gel using a gradient of 5% EtOAc/Hexane to 30% EtOAc/Hexane gives 142 mg (2,3-dichlorophenyl)-methanesulfonyl chloride as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 5.09 (s, 2 H) 7.25 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.45 (m, 1 H) 7.53 (dd, J=8.08, 1.52 Hz, 1 H)

20

25

30

... 000 47
48

EXAMPLE 9

PREPARATION OF (2-FORMYL-PHENYL)-METHANESULFONYL CHLORIDE

Step 1: Preparation of 2-Bromomethyl-benzaldehyde

- 5 To α -bromo- α -tolunitrile (10 g, 51 mmol) in DCM at 0°C was added DIBAL-H (1M in hexane, 55 mL, 55 mmol) and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 3.5h before pouring into a solution of cold 5% HBr. After stirring for an additional 15 min, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic layers were washed with NaHCO₃ and water,
10 dried over MgSO₄ and evaporated to yield a dark liquid (9.4 g). The material was used directly in the next step without further purification.

Step 2: Preparation of (2-Formyl-phenyl)-methanesulfonic acid sodium salt

- Using the procedure described in Example 1, Step 1, 2-bromomethyl-
15 benzaldehyde (1.58 g, 7.94 mol) afforded (2-formyl-phenyl)-methanesulfonic acid sodium salt (1.40 g, 80%), an off white solid. (L27234-72)

Step 3: Preparation of (2-Formyl-phenyl)-methanesulfonic acid

- Using the procedure described in Example 1, Step 2, (2-formyl-phenyl)-
20 methanesulfonic acid sodium salt (1.40 g, 6.30 mmol) afforded (2-formyl-phenyl)-methanesulfonic acid (418 mg, 33%), a pale yellow solid. (L27234-73)

Step 4: Preparation of (2-Formyl-phenyl)-methanesulfonyl chloride

- Using the procedure described in Example 1, Step 3, (2-formyl-phenyl)-
25 methanesulfonic acid (418 mg, 2.09 mmol) afforded (2-formyl-phenyl)-methanesulfonyl chloride (367 mg, 80%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (s, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.74-7.81 (m, 3 H), 5.67 (s, 2 H). (L27234-74)

EXAMPLE 10

30 PREPARATION OF (3,4-DICHLOROPHENYL)-METHANESULFONYL CHLORIDE

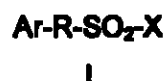
The title compound can be prepared by one of ordinary skill in the art with proper modification of the procedure of Example 8 such as replacing 2,3-

dichlorobenzyl chloride with 3,4-dichlorobenzyl chloride as the starting material of Step 1.

Those skilled in the art will recognize that various changes and/or
 5 modifications may be made to aspects or embodiments of this invention and that
 such changes and/or modifications may be made without departing from the spirit of
 this invention. Therefore, it is intended that the appended claims cover all such
 equivalent variations as will fall within the spirit and scope of this invention. This
 application claims priority benefit of U.S. Provisional Application Ser. No. 60/547,600
 10 filed 2/25/04, which is incorporated by reference herein in its entirety. It is intended
 that each of the patents, applications, and printed publications, including books,
 mentioned in this patent document be hereby incorporated by reference in their
 entirety.

WHAT IS CLAIMED IS:

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



wherein:

Ar is aryl or heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, heterocycloalkyl, formyl, cyano, nitro, OH, C₁-C₆ alkoxy, arylalkyloxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₃ perhaloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₃ perhaloalkoxy, NR¹R², NR¹COR³, aryl, aryloxy, heteroaryl and heteroaryloxy;

R is C₁-C₆ alkylene;

R¹ and R² are each independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl and C₃-C₇ cycloalkyl; or R¹ and R² together with the N atom to which they are attached form a 5- or 6- membered heterocycle;

R³ is selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl and C₃-C₇ cycloalkyl; and

X is halogen;

comprising:

- (a) reacting a compound of Formula II:



wherein L is a leaving group, with a Group I or II metal sulfite salt optionally in the presence of a phase transfer catalyst to form a sulfonic acid salt compound of Formula III:



wherein M is a Group I or II metal ion;

wherein q is 1 where M is Group I metal ion, and q is 2 where M is a Group II metal ion;

- (b) reacting said compound of Formula III with a protic acid to form a sulfonic acid compound of Formula IV:



IV

and

(c) reacting said compound of Formula IV with a halogen substitution reagent to form said compound of Formula I.

2. A process according to claim 1 wherein said reacting of step (a) is carried out in the presence of a phase transfer catalyst.

3. A process according to claim 1 or claim 2 wherein step (a) further comprises isolating said compound of Formula III by precipitating said compound of Formula III and optionally filtering the resulting precipitate.

4. A process according to any one of claims 1 to 3 wherein said reacting of step (a) is carried out in a solvent comprising water.

5. A process according to claim 4 wherein said precipitating is facilitated by:
(1) treating the reaction mixture of step (a) with a water-soluble metal halide salt; or
(2) adding solvent that is not substantially miscible with water to the reaction mixture of step (a); or
both (1) and (2).

6. A process according to claim 5 wherein said water-soluble metal halide salt comprises NaCl.

7. A process according to claim 5 or claim 6 wherein said solvent that is not substantially miscible with water comprises ethyl acetate.

8. A process according to any one of claims 1 to 7 wherein said protic acid of step (b) is selected from the group consisting of HCl, HBr, H₃PO₄, HNO₃, HClO₄, and H₂SO₄, or a combination thereof.

9. A process according to claim 8 wherein said protic acid comprises HCl.

10. A process according to claim 9 wherein said protic acid comprises gaseous HCl.
11. A process according to any one of claims 1 to 10 wherein said reacting of step (b) is carried out in a solvent comprising an alcohol.
12. A process according to claim 11 wherein said alcohol comprises methanol.
13. A process according to any one of claims 1 to 12 wherein said step (b) further comprises isolating said compound of Formula IV by precipitating said compound of Formula IV, and optionally filtering the resulting precipitate.
14. A process according to any one of claims 1 to 13 wherein said halogen substitution reagent is selected from the group consisting of SOCl₂, POCl₃, CCl₄/triphenylphosphine, oxalyl chloride and oxalyl bromide.
15. A process according to claim 14 wherein said halogen substitution reagent comprises oxalyl chloride.
16. A process according to any one of claims 1 to 15 wherein said reacting of step (c) is carried out in the presence of an acyl transfer catalyst.
17. A process according to claim 16 wherein said acyl transfer catalyst comprises a tertiary amide.
18. The process of claim 16 wherein said acyl transfer catalyst comprises N,N-dimethylformamide.
19. A process according to any one of claims 1 to 18 wherein Ar is phenyl optionally substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, heterocycloalkyl, formyl, cyano, nitro, OH, C₁-C₆ alkoxy, arylalkyloxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₃ perhaloalkyl, C₁-

C₆ haloalkoxy, C₁-C₃ perhaloalkoxy, NR¹R², NR¹COR³, aryl, aryloxy, heteroaryl, and heteroaryloxy.

20. A process according to claim 19 wherein Ar is phenyl substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ perhaloalkyl, formyl, and arylalkyloxy.

21. A process according to any one of claims 1 to 20 wherein R is C₁-C₄ alkylene.

22. A process according to claim 21 wherein R is methylene.

23. A process according to any one of claims 1 to 22 wherein L is selected from the group consisting of halogen, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃, and OSO₂-aryl' wherein aryl' is a phenyl group optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents independently selected from the group consisting of C₁-C₃ alkyl and halogen.

24. A process according to claim 23 wherein L is Cl.

25. A process according to any one of claims 1 to 24 wherein M is Na⁺ ion or K⁺ ion.

26. A process according to any one of claims 1 to 25 wherein X is Cl.

27. A process according to claim 1 wherein:

Ar is phenyl optionally substituted by one or more substituent selected from the group consisting of halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ perhaloalkyl, formyl, arylalkyloxy, NR¹R² and NR¹COR³;

R is methylene or ethylene;

R¹ and R² are each, independently, H or C₁-C₆ alkyl;

R³ is H or C₁-C₆ alkyl;

X is Cl;

L is halogen;

said metal sulfite salt of step (a) is Na₂SO₃;

said phase transfer catalyst of step (a) is present;
 said sulfonic acid salt compound of Formula III has the Formula $\text{NaSO}_3\text{-R-Ar}$;
 said step (a) further comprises isolating said compound of Formula III;
 said step (b) further comprises isolating said compound of Formula IV; and
 said halogen substitution reagent of step (c) is oxalyl chloride.

28. A process according to claim 1 wherein the compound of Formula I is (3,4-dichlorophenyl)-methanesulfonyl chloride, (2,6-dimethylphenyl)-methanesulfonyl chloride, (2-methylphenyl)-methanesulfonyl chloride, (2,6-difluorophenyl)-methanesulfonyl chloride, 2-fluoro-6-(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonyl chloride, 2,6-Bis(trifluoromethylphenyl)-methanesulfonyl chloride, (2-trifluoromethylphenyl)-methanesulfonyl chloride, (2-benzyloxy-phenyl)-methanesulfonyl chloride, (2,3-dichlorophenyl)-methanesulfonyl chloride, or (2-formylphenyl)-methanesulfonyl chloride.

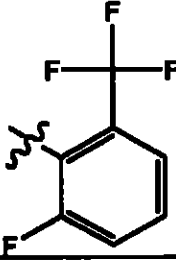
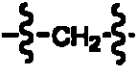
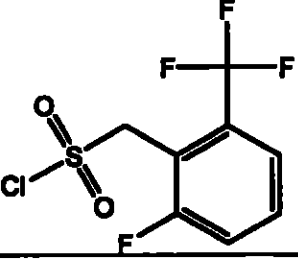
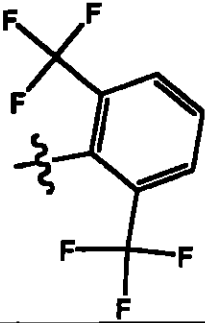
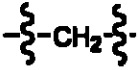
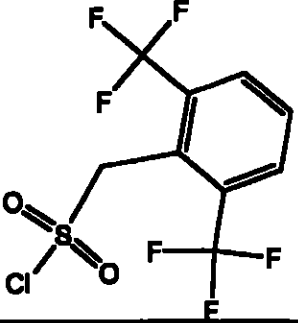
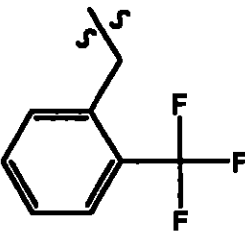
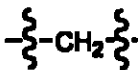
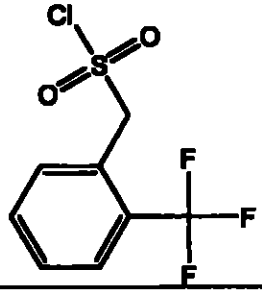
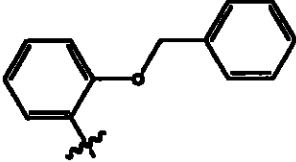
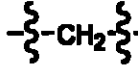
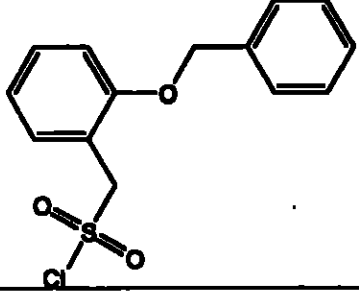
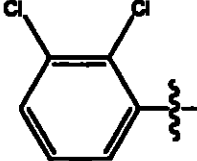
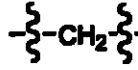
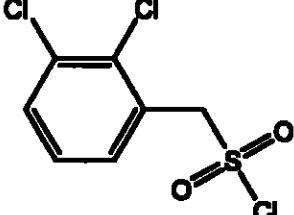
29. A process according to any one of claims 1 to 18 wherein the compound of Formula I, Ar, R and X are selected in accordance with the table hereinbelow:

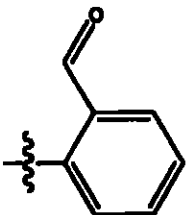
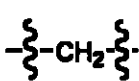
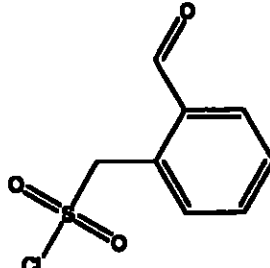
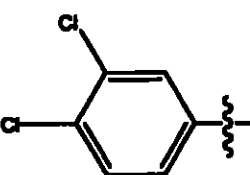
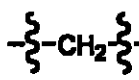
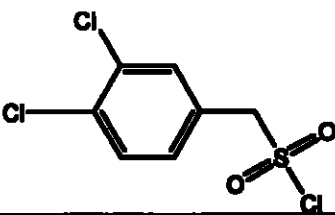
Ar	R	X	Compound of Formula I
	$-\xi-\text{CH}_2-\xi-$	$-\xi-\text{Cl}$	
	$-\xi-\text{CH}_2-\xi-$	$-\xi-\text{Cl}$	
	$-\xi-\text{CH}_2-\xi-$	$-\xi-\text{Cl}$	

1.0001152
55

WO 2005/082843

PCT/US2005/005624

30. A process for preparing a compound of Formula IV:



IV

wherein:

Ar is aryl or heteroaryl optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, heterocycloalkyl, formyl, cyano, nitro, OH, C₁-C₈ alkoxy, arylalkyloxy, C₁-C₈ haloalkyl, C₁-C₃ perhaloalkyl, C₁-C₈ haloalkoxy, C₁-C₃ perhaloalkoxy, NR¹R², NR¹COR³, aryl, aryloxy, heteroaryl, and heteroaryloxy;

R is C₁-C₈ alkylene;

R¹ and R² are each independently selected from the group consisting of H, C₁-C₈ alkyl and C₃-C₇ cycloalkyl; or R¹ and R² together with the N atom to which they are attached form a 5- or 6- membered heterocycle; and

R³ is selected from the group consisting of H, C₁-C₈ alkyl and C₃-C₇ cycloalkyl;

said process comprising:

a) reacting in a solvent a compound of Formula II:



II

wherein L is a leaving group, with a Group I or II metal sulfite salt optionally in the presence of a phase transfer catalyst to form a sulfonic acid salt compound of Formula III:



III

wherein M is a Group I or II metal ion;

wherein q is 1 where M is Group I metal ion, and q is 2 where M is a Group II metal ion; and

b) reacting said compound of Formula III with a protic acid to form said compound of Formula IV.

31. A process for preparing a compound of Formula III:



III

wherein M is a Group I or II metal ion, where q is 1 where M is Group I metal ion, and q is 2 where M is a Group II metal ion;

Ar is aryl or heteroaryl optionally substituted by one or more substituent independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, heterocycloalkyl, formyl, cyano, nitro, OH, C₁-C₆ alkoxy, arylalkyloxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₃ perhaloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₃ perhaloalkoxy, NR¹R², NR¹COR³, aryl, aryloxy, heteroaryl, and heteroaryloxy;

R is C₁-C₆ alkylene;

R¹ and R² are each, independently selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl and C₃-C₇ cycloalkyl; or R¹ and R² together with the N atom to which they are attached form a 5- or 6- membered heterocycle; and

R³ is selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl and C₃-C₇ cycloalkyl;

said process comprising:

reacting a compound of Formula II:



II

wherein L is a leaving group, with a Group I or II metal sulfite salt optionally in the presence of a phase transfer catalyst to form a reaction mixture containing said compound of Formula III; and

isolating said compound of Formula III;

wherein said isolating is accomplished by precipitating said compound of Formula III from said reaction mixture;

wherein said precipitation is facilitated by:

(1) treating said reaction mixture with a water-soluble metal halide salt; or

(2) adding solvent that is not substantially miscible with water to said reaction mixture; or

both (1) and (2).

PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACION DE HALOGENUROS DE
ARIL- Y HETEROARILALQUILSULFONILO

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a procedimientos de preparación de halogenuros de arilalquilsulfonilo y heteroarilalquilsulfonilo, útiles como intermediarios en la preparación de agentes farmacéuticos, por ejemplo.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los cloruros de sulfonilo se usan ampliamente en la industria química, por ejemplo para la preparación de colorantes, sustancias protectoras litográficas y agentes farmacéuticos. Se pueden transformar adicionalmente en otros grupos funcionales, tales como sulfonas aromáticas (mediante sulfonilación de Friedel-Crafts de substratos aromáticos), o sulfonamidas (mediante reacción con aminas) —véase, por ejemplo, "Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology". Las sulfonamidas son grupos
15
20 funcionales integrales de una amplia variedad de fármacos de molécula pequeña, tales como agentes antibacterianos, diuréticos e inhibidores de cPLA₂.

Una preparación típica de cloruros de sulfonilo incluye la reacción de la sal de sodio de un ácido sulfónico con pentacloruro de fósforo, algunas veces en combinación con oxiclорuro de fósforo o cloruro de tionilo, frecuentemente con calentamiento de la mezcla de reacción (véase, por ejemplo, March, "Advanced Organic Chemistry", 4^a ed., John Wiley & Sons, 1992, p. 499). Estas condiciones de reacción relativamente duras no son adecuadas para la preparación de cloruros de sulfonilo impedidos
25

estéricamente, tales como cloruros de arilalquilsulfonilo y similares, que pueden producir rendimientos bajos debido a la eliminación de dióxido de azufre (Nakayama y otros, *Tet Lett.*, 1984, 25, 4553-4556). Un método más suave usado rara vez para la síntesis de cloruros de sulfonilo, es la reacción de sales de tetrabutilamonio de ácidos sulfónicos con trifenilfosfina /cloruro de sulfonilo (Widlanski y otros, *Tet Lett.*, 1992, 33, 2657-2660), un método que tiene la desventaja de una eficiencia atómica deficiente.

Muchos halogenuros de sulfonilo impedidos estéricamente, tales como cloruro de (2,6-dimetilfenil)metanosulfonilo y otros halogenuros de aril- y heteroarilsulfonilo, son específicamente útiles en la preparación de inhibidores de cPLA₂ para el tratamiento del asma o trastornos artríticos y reumáticos, como se describe por ejemplo en WO 2003/048122. Como se expuso arriba, puede ser difícil preparar estos intermediarios debido a la pérdida de dióxido de azufre a temperaturas altas y a la formación de cantidades significativas de impurezas. De esta manera, se requieren métodos nuevos y mejorados de preparación de estos compuestos, y los métodos provistos en la presente ayudan a cubrir estas y otras necesidades.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

En algunas modalidades, la presente invención provee procedimientos para preparar un compuesto de fórmula I:



I

en donde:

Ar es arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, preferiblemente hasta cinco sustituyentes, que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, heterocicloalquilo, formilo, ciano, nitro, OH, alcoxi de C₁-C₆, arilalquilo, haloalquilo de C₁-C₆, perhaloalquilo de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₆,

61

R¹ y R² son cada uno, independientemente, H, alquilo de C₁-C₆ o

5

X es halógeno;

10

Ar-R-L

en donde L es un grupo saliente, con una sal de sulfito de metal

15



20

prótico, durante un tiempo y bajo las condiciones suficientes para formar un

25



(c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula IV con un

reactivo de sustitución de halógeno, durante un tiempo y bajo las condiciones suficientes para formar dicho compuesto de fórmula I.

En algunas modalidades, la reacción del paso (a) se efectúa en un solvente que comprende agua. En algunas modalidades, la reacción del
5 paso (a) se efectúa sin la presencia de un catalizador de transferencia de fase. En modalidades adicionales, la reacción del paso (a) se efectúa en presencia de un catalizador de transferencia de fase. En modalidades adicionales, la reacción del paso (a) se efectúa en un solvente que comprende agua y en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

10 En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se aísla, preferiblemente precipitando el compuesto de fórmula III y opcionalmente filtrando el precipitado resultante. En algunas modalidades, la precipitación del compuesto de fórmula III es inducida por (1) la adición de una sal de halogenuro de metal soluble en agua, que es preferiblemente NaCl; (2) la
15 adición un solvente que es sustancialmente inmiscible en agua, que es preferiblemente acetato de etilo; o tanto (1) como (2).

En algunas modalidades, el ácido prótico del paso (b) es un ácido inorgánico, que es preferiblemente HCl, HBr, H_3PO_4 , HNO_3 , $HClO_4$, o H_2SO_4 , o una combinación de los mismos. En algunas modalidades
20 preferidas, el ácido prótico del paso (b) es HCl. En algunas modalidades, el ácido prótico es HCl gaseoso añadido a la mezcla de reacción o al solvente que contiene el compuesto de fórmula III.

En algunas modalidades, la reacción del paso (b) se efectúa en un solvente que comprende un alcohol, que es preferiblemente metanol.

25 En algunas modalidades, el compuesto de fórmula IV se aísla, preferiblemente precipitando el compuesto de fórmula IV, y opcionalmente filtrando el precipitado resultante. En algunas modalidades se aíslan los compuestos de fórmula III y fórmula IV.

En algunas modalidades, el reactivo de sustitución de halógeno

es SOCl_2 , POCl_3 , CCl_4 /trifenilfosfina, cloruro de oxalilo o bromuro de oxalilo, preferiblemente cloruro de oxalilo.

En algunas modalidades, la reacción del paso (c) se efectúa en presencia de un catalizador de transferencia de acilo, que es preferiblemente una amida terciaria, preferiblemente N,N-dimetilformamida.

En modalidades adicionales, la invención provee procedimientos para preparar un compuesto de fórmula IV:



IV

en donde:

Ar y R son como se define arriba; que comprende:

(a) hacer reaccionar en un solvente un compuesto de fórmula II:



II

en donde L es como se define arriba, con una sal de sulfito de metal del grupo I o II, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, durante un tiempo y bajo las condiciones suficientes para formar una sal de ácido sulfónico de fórmula III:



en donde M y q son como se define arriba; y

(b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula III con un ácido prótico, durante un tiempo y bajo las condiciones suficientes para formar dicho compuesto de fórmula IV.

En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se aísla precipitando el compuesto de fórmula III, y opcionalmente filtrando. En algunas modalidades preferidas, la precipitación se facilita (1) tratando la mezcla de reacción del paso (a) con una sal de halogenuro de metal soluble en agua, que es preferiblemente NaCl; o (2) agregando a la mezcla de

reacción del paso (a) un solvente que es sustancialmente inmiscible en agua, que es preferiblemente acetato de etilo; o tanto (1) como (2). En algunas modalidades, la reacción del paso (a) se efectúa en un solvente que comprende agua. En modalidades adicionales, la reacción del paso (a) se efectúa en presencia de un catalizador de transferencia de fase. En modalidades preferidas adicionales, la reacción del paso (b) se efectúa en un solvente que comprende un alcohol, que es preferiblemente metanol. En algunas modalidades preferidas, el ácido prótico del paso (b) es HCl, preferiblemente HCl gaseoso añadido al solvente que contiene el compuesto de fórmula III.

En modalidades adicionales, la presente invención provee procedimientos para preparar un compuesto de fórmula III:



III

en donde M es un ion de metal del grupo I o II, en donde q es 1 cuando M es un ion de metal del grupo I, y q es 2 cuando M es un ion de metal del grupo II.

Ar es arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, preferiblemente hasta cinco sustituyentes, que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, heterocicloalquilo, formilo, ciano, nitro, OH, alcoxi de C₁-C₆, arilalquiloxi, haloalquilo de C₁-C₆, perhaloalquilo de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₆, perhaloalcoxi de C₁-C₃, NR¹R², NR¹COR³, arilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi;

R es alquilenilo de C₁-C₆;

R¹ y R² se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆ y cicloalquilo de C₃-C₇; o R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 o 6 miembros; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆ y

cicloalquilo de C₃-C₇;

que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



5

II

en donde L es un grupo saliente, con una sal de sulfito de metal del grupo I o II, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, durante un tiempo y bajo las condiciones suficientes para formar una mezcla de reacción que contiene dicho compuesto de fórmula III; y aislar
10 dicho compuesto de fórmula III precipitando el compuesto de fórmula III de la mezcla de reacción. En algunas modalidades, la precipitación se facilita (1) tratando la mezcla de reacción con una sal de halogenuro de metal soluble en agua, que es preferiblemente NaCl; o (2) agregando a la mezcla de reacción un solvente que es sustancialmente inmiscible en agua, que es
15 preferiblemente acetato de etilo; o tanto (1) como (2). En algunas modalidades, la reacción se efectúa en un solvente que comprende agua, preferiblemente en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

En algunas modalidades de cada uno de los procedimientos anteriores, la sal de halogenuro de metal soluble en agua es NaCl. En
20 modalidades adicionales de cada uno de los procedimientos anteriores, el catalizador de transferencia de fase es yoduro de tetrabutilamonio. En modalidades adicionales de cada uno de los procedimientos anteriores, el compuesto de fórmula II, por ejemplo cloruro de 2,6-dimetil-bencilo o bromuro de 2,6-dimetil-bencilo, se hace reaccionar con Na₂SO₃. En modalidades
25 adicionales de algunos de los procedimientos anteriores, el solvente de alcohol al que se agrega el ácido prótico es metanol. En modalidades adicionales de algunos de los procedimientos anteriores, el ácido inorgánico prótico es HCl gaseoso. En modalidades adicionales, el compuesto de fórmula IV se aísla mediante la evaporación del solvente de alcohol.

En algunas modalidades de los procedimientos anteriores, la reacción de las especies de ácido sulfónico de fórmula IV, por ejemplo ácido 2,6-dimetilbencilsulfónico, con el reactivo de sustitución de halógeno, por ejemplo cloruro de oxalilo, se efectúa a menos de aproximadamente -10°C durante la adición de cloruro de oxalilo. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen, por ejemplo, un éter (por ejemplo tetrahidrofurano), o una mezcla de éteres.

En algunas modalidades de los procedimientos anteriores, Ar es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_7$, heterocicloalquilo, ciano, nitro, OH, alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$, NR^1R^2 , NR^1COR^3 , arilo y heteroarilo; preferiblemente los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, CN, NO_2 , NR^1R^2 y NR^1COR^3 . En algunas modalidades preferidas, Ar es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes halógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, perhaloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, formilo, o arilalquiloxi. En algunas modalidades, Ar es fenilo sustituido con al menos un sustituyente en la posición 2 o en la posición 6, o sustituyentes tanto en la posición 2 como en la posición 6. En otras modalidades, Ar es fenilo sustituido en la posición 3 y la posición 4, tal como por ejemplo 3,4-diclorofenilo. En algunas modalidades adicionales de los procedimientos anteriores, R es alquileo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ o alquileo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ de cadena recta, preferiblemente metileno o etileno, de preferencia metileno.

En algunas modalidades de los procedimientos anteriores, L es independientemente halógeno, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 u $\text{OSO}_2\text{-arilo}$, en donde arilo es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados independientemente de alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$ y halógeno. Preferiblemente, L es Cl.

En algunas modalidades de los procedimientos anteriores, M es

el ion Na^+ o el ion K^+ , preferiblemente el ion Na^+ .

En algunas modalidades preferidas de los procedimientos anteriores, X es Cl.

En algunas modalidades preferidas adicionales de los procedimientos anteriores, Ar es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, perhaloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, formilo, arilalquilo, NR^1R^2 y NR^1COR^3 ; R es metileno o etileno; R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$; R^3 es H o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$; X es Cl; L es halógeno; la sal de sulfito de metal del paso (a) es Na_2SO_3 ; está presente el catalizador de transferencia de fase del paso (a); el compuesto de sal de ácido sulfónico de fórmula III tiene la fórmula $\text{NaSO}_3\text{-R-Ar}$; el paso (a) también comprende aislar el compuesto de fórmula III; el paso (b) también comprende aislar el compuesto de fórmula IV; y el reactivo de sustitución de halógeno del paso (c) es cloruro de oxalilo.

En otras modalidades preferidas de los procedimientos de la presente invención, el paso (a) se efectúa sin la presencia de un catalizador de transferencia de fase. En algunas de estas modalidades, el Ar-R-L de fórmula II es cloruro de 2,3-diclorobencilo, y el compuesto de fórmula I es cloruro de (2,3-diclorofenil)-metanosulfonilo.

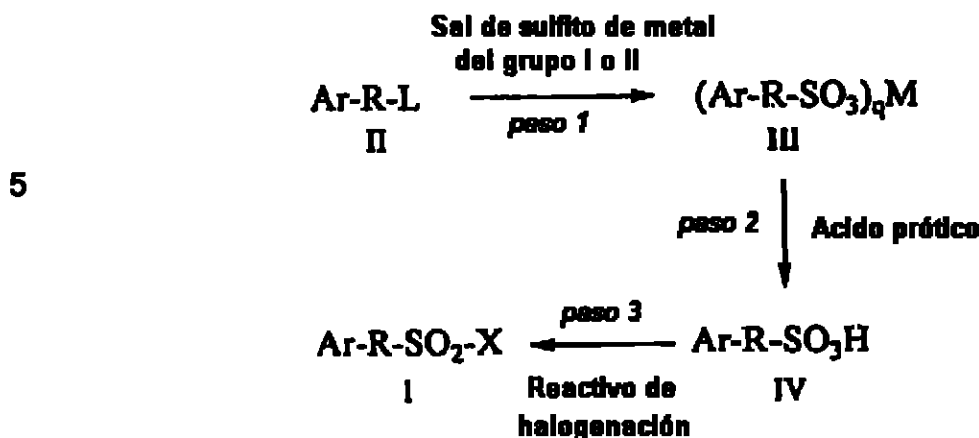
En otras modalidades preferidas, los procedimientos de la presente invención se usan para preparar cloruro de (3,4-diclorofenil)-metanosulfonilo, cloruro de (2,6-dimetilfenil)-metanosulfonilo, cloruro de (2-metilfenil)-metanosulfonilo, cloruro de (2,6-difluorofenil)-metanosulfonilo, cloruro de 2-fluoro-6-(trifluorometilfenil)-metanosulfonilo, cloruro de 2,6-bis(trifluorometilfenil)-metanosulfonilo, cloruro de (2-trifluorometilfenil)-metanosulfonilo, cloruro de (2-benciloxifenil)-metanosulfonilo, cloruro de (2,3-diclorofenil)-metanosulfonilo, o cloruro de (2-formilfenil)-metanosulfonilo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

68

La presente invención provee un procedimiento para la preparación de halogenuros de aril- y heteroarilalquilsulfonilo, que incluyen
5 cloruro de (2,6-dimetil-fenil)-metanosulfonilo, un intermediario en la síntesis de algunos inhibidores de cPLA₂. En algunas modalidades, los métodos incluyen generalmente la formación de ácido sulfónico antes de la conversión al halogenuro de sulfonilo.

En el esquema I se da un bosquejo general de algunas
10 modalidades de los procedimientos de la presente invención, en donde los miembros constituyentes de los compuestos representados de las fórmulas I, II, III y IV, son como se define arriba.

ESQUEMA 1

10 Como se muestra en el esquema 1, los ácidos sulfónicos de fórmula IV se pueden convertir en halogenuros de sulfonilo por reacción con un reactivo de sustitución de halógeno. Los reactivos de sustitución de halógeno, como se usa aquí, son reactivos que pueden convertir un sustituyente no halógeno (tal como por ejemplo H u OH) en un sustituyente

15 halógeno. Los reactivos de sustitución de halógeno de la presente invención pueden convertir, por ejemplo, una porción de ácido sulfónico en una porción de halogenuro de sulfonilo. Se conocen muchos reactivos capaces de llevar a cabo esta conversión. Algunos reactivos de sustitución de halógeno preferidos incluyen SOCl₂, POCl₃, CCl₄/trifenilfosfina, cloruro de oxalilo o

20 bromuro de oxalilo. En algunas modalidades más preferidas, el reactivo de sustitución de halógeno es cloruro de oxalilo. El agente de sustitución de halógeno se usa preferiblemente en una cantidad en exceso, particularmente si hay solvente residual en el material de partida, solventes, o ambos. Cuando se usa cloruro de oxalilo como el agente de sustitución de halógeno, se puede

25 usar en una escala de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 3.5 equivalentes, con respecto a la cantidad de reactivo de ácido sulfónico (el compuesto de fórmula IV). El experto en la materia reconocerá que la cantidad usada del agente de

sustitución de halógeno dependerá, entre otras cosas, de la cantidad de agua en el material de partida o solvente, y de la naturaleza y reactividad del material de partida y los solventes.

Los solventes adecuados para la reacción de sustitución de halógeno (por ejemplo el paso 3 del esquema I), incluyen cualquier solvente orgánico que puede disolver por lo menos parcialmente el compuesto de fórmula IV. Los solventes preferidos incluyen solventes no polares o débilmente polares, que incluyen acetonitrilo, hidrocarburos aromáticos como benceno y tolueno, y solventes halogenados como 1,2-dicloroetano y cloruro de metileno. Los solventes más preferidos son los éteres. Los éteres adecuados incluyen tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, éter dibutílico, éter diisopropílico, o mezclas de los mismos, y similares. Un éter muy preferido es el tetrahidrofurano.

La reacción de sustitución de halógeno se puede efectuar a cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, en algunas modalidades preferidas, la reacción se puede efectuar de aproximadamente -40°C a la temperatura ambiente. En algunas modalidades más preferidas, la reacción se puede efectuar por debajo de aproximadamente -10°C .

El paso de formación de halogenuro de sulfonilo de los procedimientos de la invención (por ejemplo el paso 3 del esquema I) también se puede efectuar en presencia de un catalizador de transferencia de acilo, tal como una amida terciaria (por ejemplo dimetilformamida). El catalizador de transferencia de acilo se puede proveer en una cantidad suficiente para acelerar la velocidad de reacción. En modalidades preferidas, el catalizador de transferencia de acilo está presente en una cantidad menor de 1 equivalente, aproximadamente, con respecto a la cantidad de reactivo de ácido sulfónico. En modalidades más preferidas, el catalizador de transferencia de acilo está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5 equivalentes; de preferencia de

aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.2 equivalentes con respecto a la cantidad de reactivo de ácido sulfónico.

Los compuestos de fórmula I se pueden aislar de la mezcla de reacción por medio de precipitación y filtración. Se puede usar cualquier método de los muchos conocidos para inducir precipitación. En algunas modalidades preferidas, se puede agregar a la mezcla de reacción un antisolvente como agua o un solvente que contiene agua para inducir la precipitación. Se ha observado que el uso de agua como antisolvente puede reducir la velocidad de descomposición del producto de halogenuro de sulfonilo, con respecto a la velocidad de descomposición observada cuando se usa un solvente orgánico como heptano, produciendo mejores rendimientos. En algunas modalidades más preferidas, la precipitación se puede facilitar reduciendo la temperatura de la mezcla de reacción, por ejemplo, a menos de aproximadamente -20°C .

Como se muestra en el esquema I, los ácidos sulfónicos de fórmula IV se pueden preparar haciendo reaccionar sales de ácido sulfónico (sales de sulfonato) de fórmula III con un ácido prótico. Los ácidos próticos adecuados son de fuerza suficiente para convertir una sal de sulfonato en su ácido correspondiente de acuerdo con los procedimientos de la invención. Por ejemplo, el ácido prótico puede ser un ácido inorgánico fuerte, tal como HCl, HBr, H_3PO_4 , HNO_3 , HClO_4 , H_2SO_4 , y similares. En otras modalidades, el ácido prótico puede ser un ácido orgánico. Ejemplos de ácidos orgánicos incluyen ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trifluoroacético y otros ácidos orgánicos. En algunas modalidades, el ácido prótico se provee en forma gaseosa. En algunas modalidades preferidas, el ácido inorgánico es HCl. En algunas modalidades más preferidas, el ácido inorgánico es HCl gaseoso que se añade al solvente de reacción que contiene la sal de sulfonato. En una modalidad preferida, el ácido prótico se provee en un exceso de equivalentes molares con respecto a

la sal de ácido sulfónico de fórmula III.

La formación del compuesto de ácido sulfónico de fórmula IV se puede efectuar en cualquier solvente adecuado. Por ejemplo, son adecuados los solventes orgánicos en los que el compuesto de fórmula III es por lo menos parcialmente soluble. En algunas modalidades preferidas, el solvente disuelve escasamente las sales de halogenuro de metal, tales como NaCl o KCl, impulsando así termodinámicamente la reacción por precipitación de la sal de halogenuro de metal. En modalidades preferidas adicionales, el solvente puede contener un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol y similares, o una mezcla de los mismos. El solvente también puede contener agua. En modalidades aún más preferidas, el solvente contiene metanol. La temperatura de reacción puede ser determinada fácilmente por el experto en la materia. Por ejemplo, la reacción se puede efectuar a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 10°C . En algunas modalidades preferidas, la reacción se efectúa a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C .

El compuesto de ácido sulfónico de fórmula IV se puede aislar de acuerdo con los métodos de rutina. El aislamiento se puede efectuar, por ejemplo, precipitando el producto de la mezcla de reacción. La precipitación se puede inducir por cualquier medio adecuado. En algunas modalidades preferidas, la precipitación se puede inducir por concentración de la mezcla de reacción (opcionalmente hecha azeotrópica), enfriamiento (por ejemplo a menos de aproximadamente 10°C), adición de un solvente orgánico no polar, tal como un alcano (por ejemplo heptano, hexano, pentano, etc.), o una mezcla de estos métodos.

La presente invención también provee un procedimiento para preparar una sal de ácido sulfónico (sal sulfonato) de fórmula III, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II: Ar-R-L (en donde Ar, R y L son como

se define arriba), con una sal de sulfito de metal del grupo I o II, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase como se muestra en el paso 1 del esquema I anterior. Cualquier sal de sulfito de metal del grupo I o II es adecuada, por ejemplo y sin limitación, Li_2SO_3 , Na_2SO_3 , K_2SO_3 , MgSO_3 , CaSO_3 , y similares. Las sales de sulfito de metal del grupo I o II se pueden proveer en un exceso molar de por ejemplo aproximadamente 2 eq a aproximadamente 1 eq, con respecto a la cantidad de compuesto de fórmula II. En algunas modalidades preferidas, la sal de metal es Na_2SO_3 o K_2SO_3 , de preferencia Na_2SO_3 .

En una modalidad preferida, la formación de los compuestos de sal de sulfonato de fórmula III se puede efectuar en presencia de un catalizador de transferencia de fase. En algunas modalidades preferidas, el catalizador de transferencia de fase es un halogenuro de amonio cuaternario, preferiblemente yoduro de tetrabutilamonio. El catalizador de transferencia de fase se puede proveer en una cantidad adecuada para acelerar la velocidad de reacción. En algunas modalidades preferidas, el catalizador de transferencia de fase está presente en una cantidad de 0.1% a 2%, o preferiblemente de 0.5% a 1% en peso.

Se puede emplear cualquier solvente adecuado, tal como un solvente que puede disolver por lo menos parcialmente las sales de sulfito de metal del grupo I o II. En algunas modalidades, el solvente contiene agua. En algunas modalidades preferidas, el solvente contiene más de aproximadamente 50%, de preferencia aproximadamente 75%, de preferencia más de aproximadamente 90%, de preferencia más de aproximadamente 95%, y muy de preferencia más de aproximadamente 99% de agua. La reacción se puede efectuar a cualquier temperatura adecuada. En algunas modalidades preferidas, la temperatura es elevada. En modalidades muy preferidas, la reacción se efectúa a 100 °C.

El aislamiento del compuesto de fórmula III de la mezcla de

reacción se puede efectuar mediante cualquier método rutinario. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se precipita de la mezcla de reacción. En algunas modalidades preferidas, la precipitación se facilita, por ejemplo, por tratamiento de la mezcla de reacción con una sal inorgánica soluble en agua. Aunque no es la intención limitarse ninguna teoría en particular, se cree que la adición de una cantidad suficiente de una sal inorgánica soluble en agua impulsa termodinámicamente el compuesto de fórmula III fuera de la solución, facilitando así el aislamiento y la purificación. En algunas modalidades preferidas, la sal inorgánica soluble en agua es NaCl o KCl, preferiblemente NaCl. En modalidades adicionales, el aislamiento del compuesto de fórmula III se puede facilitar más agregando a la mezcla de reacción un solvente orgánico sustancialmente inmiscible en agua. Ejemplos de solventes adecuados incluyen acetato de etilo, éteres (por ejemplo éter etílico y similares), alcanos (por ejemplo hexano, éter de petróleo, etc.), compuestos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno, etc.) y similares, siendo muy preferido el acetato de etilo. De nuevo, aunque no es la intención limitarse ninguna teoría en particular, se cree que la adición de un solvente orgánico ayuda a mantener las impurezas en solución cuando se precipita el compuesto de fórmula III. En algunas modalidades preferidas, la mezcla de reacción también se puede enfriar (por ejemplo a menos de aproximadamente 10 °C), para ayudar a inducir la precipitación.

Muchas ventajas de la presente invención serán evidentes para el experto en la materia. Por ejemplo, la preparación del intermediario de ácido sulfónico antes de la formación del halogenuro de sulfonilo, permite mejorar el rendimiento, evitando la pérdida de dióxido de azufre observada normalmente en la preparación de halogenuros de sulfonilo impedidos estéricamente. Adicionalmente, los métodos de preparación y aislamiento descritos en la presente ayudan a maximizar los rendimientos.

En algunas modalidades de la invención se efectúan

procedimientos de múltiples pasos en forma escalonada, y cada intermediario se aísla antes de proceder al siguiente paso. En otras modalidades de la invención algunos de los intermediarios se aíslan y otros no. En otras modalidades ninguno de los intermediarios se aísla completamente, y no
5 todas las reacciones se realizan en un solo recipiente reactor.

En la descripción genérica anterior y para otros grupos descritos en la presente se entiende que, en cada caso, cualquier grupo variable puede ser sustituido independientemente con los grupos admitidos. Así, por ejemplo, cuando se describe una estructura en donde están presentes dos grupos R₂
10 simultáneamente en el mismo compuesto, los dos grupos R₂ pueden representar grupos diferentes.

Se aprecia que algunas características de la invención, que por claridad se describen en el contexto de modalidades separadas, también se pueden proveer combinadas en una sola modalidad. Inversamente, varias
15 características de la invención que por brevedad se describen en el contexto de una sola modalidad, también se pueden proveer separadamente o en cualquier subcombinación adecuada.

A menos que se indique de otra manera, el término "alquilo" empleado solo se define aquí como una porción de hidrocarburo saturado de
20 cadena recta o ramificada. En algunas modalidades, la porción alquilo contiene de 1 a 12, de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6, o de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de porciones de hidrocarburo saturado de alquilo incluyen, sin limitación, grupos químicos como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *ter*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo; homólogos superiores como *n*-pentilo, *n*-
25 hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, y similares.

El término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo bivalente de cadena recta o ramificada.

Como se usa aquí, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno, hasta especies perhalogenadas,

inclusive. Así, los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen grupos perhaloalquilo tales como CF_3 , C_2F_5 , CCl_3 , C_2Cl_5 , y similares, y los grupos que tienen una sustitución menor a la de perhalógeno, tales como CHF_2 , CHCl_2 y similares. El término "perhaloalquilo" denota un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados con átomos de halógeno.

El término "alcoxi" empleado solo o en combinación con otros términos, a menos que se indique de otra manera, se define aquí como $-\text{O}-$ alquilo. Ejemplos de porciones alcoxi incluyen, sin limitación, grupos químicos como metoxi, etoxi, isopropoxi, *sec*-butoxi, *ter*-butoxi, y homólogos, isómeros, y similares.

A menos que se indique de otra manera, el término "haloalcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí como $-\text{O}-$ haloalquilo. Ejemplos de porciones haloalcoxi incluyen, sin limitación, grupos químicos como $-\text{OCF}_3$ y similares.

A menos que se indique de otra manera, el término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí como una porción monovalente de hidrocarburo no aromático, monocíclico, bicíclico, tricíclico, fusionado, de puente, o espiro, de 3-8 o 3-7 átomos de carbono. También se incluyen en la definición de cicloalquilo porciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (esto es, que tienen un enlace en común) con el anillo no aromático. Cualquier posición adecuada del anillo de la porción cicloalquilo puede estar unida covalentemente con la estructura química definida. Los ejemplos de porciones cicloalquilo incluyen, sin limitación, grupos químicos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, adamantilo, espiro[4.5]decanilo, y homólogos, isómeros, y similares.

Como se usa aquí, "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo (por ejemplo de 3-12 átomos) en donde uno o más (por ejemplo hasta 4 átomos) están reemplazados con un heteroátomo, tal como un átomo

de O, S, N, o P. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo las porciones que tienen uno o más (por ejemplo dos) anillos aromáticos fusionados (esto es, que tienen un enlace en común) con el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo, ftalimidilo, naftalimidilo, piromelítico, diimidilo, ftalanilo, y derivados benzo de heterociclos saturados, tales como los grupos indoleno e isoindoleno. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un grupo de 3-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, que tienen uno o dos anillos de benceno fusionados, dicho grupo estando unido por medio de un átomo de carbono o nitrógeno del anillo.

A menos que se indique de otra manera, los términos "halo" o "halógeno", empleados solos o en combinación con otros términos, se definen aquí como flúor, cloro, bromo o yodo.

A menos que se indique de otra manera, el término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí como un hidrocarburo aromático de hasta 14 átomos de carbono, que puede ser un solo anillo (monocíclico) o múltiples anillos (bicíclico, hasta tres anillos) fusionados o enlazados covalentemente. Cualquier posición adecuada del anillo de la porción arilo se puede unir covalentemente con la estructura química definida. Ejemplos de porciones arilo incluyen, sin limitación, grupos químicos como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, antrilo, fenantrilo, fluorenilo, indanilo, bifenilenilo, acenaftenilo, acenaftenilenilo, y similares.

El término "ariloxi", como se usa aquí, significa un grupo de fórmula $-O\text{-arilo}$, en donde el término "arilo" tiene la definición previamente descrita.

A menos que se indique de otra manera, el término "arilalquilo" o "aralquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí como un alquilo como el que se define anteriormente, sustituido con una

porción arilo como la que se define anteriormente. Ejemplos de porciones arilalquilo incluyen, sin limitación, grupos químiclos como bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, difenilmetilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, fluorenilmetilo, y homólogos, isómeros, y similares.

- 5 El término "arilalquilo", como se usa aquí, significa un grupo de fórmula $-O\text{-arilalquilo}$, en donde el término "arilalquilo" tiene la definición previamente descrita.

Como se usa aquí, los grupos "heteroarilo" son hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos (por ejemplo de tres anillos), que tienen por lo menos un miembro del anillo que es un heteroátomo como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidrobenzotienil-S-óxido, 2,3-dihidrobenzotienil-S-dióxido, benzoxazolin-2-on-ilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano, y similares. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo pueden tener de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en modalidades adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas modalidades, los grupos heteroarilo tienen de 1 a cerca de 4, de 1 a cerca de 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas modalidades, el heteroarilo es un grupo aromático de 5-24 miembros, mono- o policíclico (por ejemplo, di- o tricíclico), que tiene 1-4 heteroátomos iguales o diferentes, seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Como se usa aquí, "heterociclo" se refiere a un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo.

El término "heteroariloxi", como se usa aquí, significa un grupo

de fórmula -O-heteroarilo, en donde el término "heteroarilo" tiene la definición anteriormente descrita.

Como se usa aquí, el término "grupo saliente" se refiere a una porción que puede ser desplazada por otra porción durante una reacción química, por ejemplo por medio de un ataque nucleofílico. Los grupos salientes son muy conocidos e incluyen, por ejemplo, halogenuros y $\text{OSO}_2\text{-R}'$, en donde R' es por ejemplo alquilo, haloalquilo o arilo, sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, alcoxi, amino y otros. Algunos grupos salientes ejemplares incluyen cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato y otros grupos similares.

Como se usa aquí, el término "hacer reaccionar" se refiere a poner juntos los reactivos químicos designados, de tal manera que ocurra una transformación química que genere un compuesto diferente de cualquiera introducido inicialmente en el sistema. La reacción puede efectuarse en presencia o en ausencia de solvente.

Como se usa aquí, el término "precipitar" tiene el significado conocido y se refiere en general a la formación de un sólido (por ejemplo un precipitado) de una solución que disuelve el sólido. El sólido puede ser amorfo o cristalino. Los métodos de precipitación son muy conocidos e incluyen, por ejemplo, aumentar la proporción del solvente en el que es insoluble un soluto, reducir la temperatura, transformar químicamente el soluto de modo que deje de ser soluble en su solvente, y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden contener un átomo asimétrico y algunos de los compuestos pueden contener uno o más átomos o centros asimétricos, formando así isómeros ópticos (enantiómeros) y diasterómeros. La presente invención incluye tales isómeros ópticos (enantiómeros) y diasterómeros (isómeros geométricos), así como también los estereoisómeros *R* y *S* enantioméricamente puros racémicos y resueltos, y también otras mezclas de los estereoisómeros *R* y *S*, y sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los isómeros ópticos se pueden obtener en forma pura mediante los procedimientos estándares conocidos que incluyen, sin limitación, formación de sal diastereomérica, resolución cinética y síntesis asimétrica. También se entiende que esta invención abarca todos los regioisómeros posibles y sus mezclas, que se pueden obtener en forma pura mediante procedimientos de separación estándares conocidos para los expertos en la materia que incluyen, sin limitación, cromatografía en columna, cromatografía en capa delgada y cromatografía de líquidos de alto rendimiento.

10 Los compuestos aquí provistos también pueden incluir sus sales, formadas por ejemplo de sales de ácido mineral u orgánico de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares. La invención incluye formas de sal aceptables formadas de la reacción de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos. Además, esta invención incluye sales de amonio cuaternario de 15 los compuestos, que se pueden preparar haciendo reaccionar las aminas nucleofílicas con un agente de alquilación adecuadamente reactivo, tal como un halogenuro de alquilo o halogenuro de bencilo. En "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1985, p. 1418, cuya descripción se incorpora aquí como 20 referencia, se dan listas de sales adecuadas.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de los átomos que ocurren en los intermediarios o los compuestos finales. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número 25 atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas, tales como los tautómeros ceto-enol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o en una forma bloqueada estéricamente mediante

la sustitución apropiada.

Los procedimientos descritos en la presente se pueden monitorear de acuerdo con cualquier método adecuado conocido. Por ejemplo, la formación de producto se puede monitorear por medios
5 espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo de ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masa, o por cromatografía, tal como cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa delgada.

10 Las reacciones de los procedimientos descritos en la presente se pueden efectuar en solventes adecuados, que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios, o productos, a las temperaturas en que se
15 efectúan las reacciones, por ejemplo a temperaturas que pueden variar de la temperatura de congelación del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada se puede efectuar en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Los solventes adecuados se pueden seleccionar dependiendo del paso de reacción particular. En algunas
20 modalidades, las reacciones se pueden efectuar en ausencia de un solvente, por ejemplo cuando por lo menos uno de los reactivos es un líquido o un gas. Algunos solventes ejemplares adecuados para los procedimientos descritos incluyen los hidrocarburos halogenados (por ejemplo cloruro de metileno), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, etc.), y éteres (por
25 ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.).

Las reacciones de los procedimientos descritos se pueden efectuar a temperaturas apropiadas, que pueden ser determinadas fácilmente por el experto en la materia. Las temperaturas de reacción dependerán, por ejemplo, de los puntos de fusión y ebullición de los reactivos y el solvente, si

estuviera presente; de la termodinámica de la reacción (por ejemplo, normalmente las reacciones vigorosamente exotérmicas se efectúan a temperaturas reducidas); y de la cinética de la reacción (por ejemplo, una barrera de energía de activación alta normalmente requiere temperaturas elevadas). "Temperaturas elevadas" se refiere a temperaturas por arriba de la temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y "temperaturas reducidas" se refiere a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente.

Las reacciones de los procedimientos descritos se pueden efectuar al aire o bajo una atmósfera inerte. Normalmente, las reacciones que contienen reactivos o productos que son sustancialmente reactivos con el aire se pueden efectuar usando técnicas sintéticas sensibles al aire, que son muy conocidas para el experto en la materia.

Para preparar los compuestos de acuerdo con los procedimientos aquí descritos se pueden usar las operaciones usuales de aislamiento y purificación, tales como concentración, filtración, extracción, extracción en fase sólida, recristalización, cromatografía y similares, para aislar los productos deseados.

En algunas modalidades de los procedimientos descritos, se pueden preparar los siguientes compuestos ejemplares partiendo de sus materiales de preparación respectivos, como se muestra en el cuadro 1 y los ejemplos siguientes.

CUADR 1

	Ar	R	X	Compuesto de fórmula I
5		$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
		$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
10		$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
15		$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
20		$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	

CUADRO 1 (Continuación)

	Ar	R	X	Compuesto de fórmula I
5		$-\text{CH}_2-$	$-\text{Cl}$	
10		$-\text{CH}_2-$	$-\text{Cl}$	
15		$-\text{CH}_2-$	$-\text{Cl}$	
20		$-\text{CH}_2-$	$-\text{Cl}$	
		$-\text{CH}_2-$	$-\text{Cl}$	

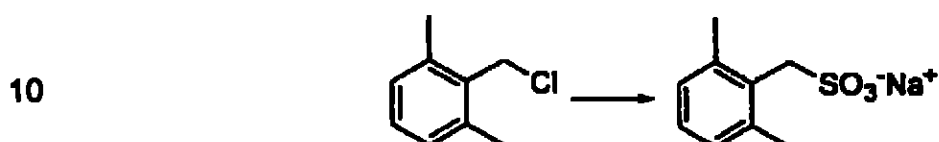
La invención se describirá en mayor detalle por medio de
 25 ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines
 ilustrativos y se considera que no limitan la invención en modo alguno. Los
 expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no
 críticos que se pueden cambiar o modificar para producir esencialmente los
 mismos resultados.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

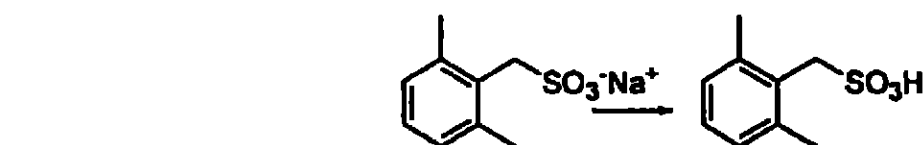
5 Preparación de cloruro de (2,6-dimetil-fenil)-metanosulfonilo

Paso 1: Preparación de la sal de sodio del ácido (2,6-dimetil-fenil)metanosulfónico



Se agregó sulfito de sodio (442.4 g) a una mezcla en agitación de 2-clorometil-1,3-dimetil-benceno (526.6 g), yoduro de tetrabutilamonio (6.4 g) y agua (3.0 L). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Conforme la
15 mezcla se enfrió a temperatura ambiente se le agregó cloruro de sodio (526 g) y acetato de etilo (1.4 l). La mezcla se agitó y se enfrió a <10 °C. El producto se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo (250 mL) y acetona (500 mL). El producto se secó al vacío a 60 °C a peso constante para dar la sal de sodio del ácido (2,6-dimetil-fenil)-metanosulfónico (634 g, 88%). ¹H RMN (300
20 MHz, DMSO_{d6}): δ 7.17-6.91 (m, 3H, ArH), 3.96 (s, 2H, CH₂), y 2.29 (s, 6H, CH₃).

Paso 2: Preparación de ácido (2,6-dimetil-fenil)-metanosulfónico



Se combinó metanol (2.2 L) y la sal de sodio del ácido (2,6-dimetil-fenil)-metanosulfónico (185 g) en un matraz de cuello múltiple de 5 L, equipado con agitación por la parte superior. La mezcla se enfrió a 0°C y se pasó cloruro de hidrógeno (112 g) a través de la mezcla, manteniendo la

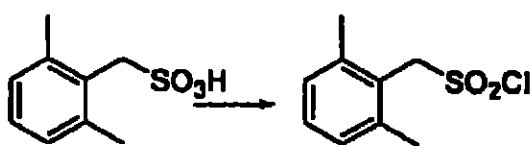
76

temperatura interna a $<10^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó durante 2 h se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se clarificó por filtración. El filtrado se concentró hasta un volumen de 600 mL a presión ambiental y se destiló azeotrópicamente con tolueno (3X600 mL). Se agregó a la mezcla heptano (1.1 L) conforme esta se enfrió a $<10^{\circ}\text{C}$. El producto sólido se recogió por filtración y se lavó con heptano (100 mL). El producto se secó a 40°C al vacío hasta peso constante, para dar el ácido (2,6-dimetil-fenil)-metanosulfónico (149 g, 89%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO_{d6}): δ 7.0-6.91 (m, 3H, ArH), 4.40 (s, 2H, CH_2), y 2.34 (s, 6H, CH_3).

10

Paso 3: Preparación de cloruro de (2,6-dimetil-fenil)-metanosulfonilo

15



Se combinó tetrahidrofurano (3.0 L), ácido (2,6-dimetil-fenil)-metanosulfónico (300 g, que contenía 12% de agua según un análisis de KF, o 266 g corregido por el contenido de agua), y N,N-dimetilformamida (15 g), en un matraz de cuello múltiple de 5 L equipado con agitación por la parte superior. La mezcla de reacción se enfrió a -20°C y se le agregó lentamente durante 1 h cloruro de oxalilo (655.5 g). La mezcla de reacción se clarificó por filtración y se concentró hasta un volumen de 1 L. El filtrado se transfirió a un matraz equipado con agitación por la parte superior y se enfrió a -40°C . Se le agregó agua (900 mL) durante 30 minutos, manteniendo una temperatura interna $< -10^{\circ}\text{C}$. El producto se recogió por filtración, se lavó con agua y heptano, y se secó, para dar cloruro de (2,6-dimetil-fenil)-metanosulfonilo (277 g, 96%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.25-7.04 (m, 3H, ArH), 5.17 (s, CH_2), y 2.50 (s, 6H, CH_3).

EJEMPLO 2**Preparación de cloruro de (2-metilfenil)-metanosulfonilo**

Paso 1: Preparación de la sal de sodio del ácido (2-metilfenil)-
5 **metanosulfónico**

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso 1, el α -bromo-o-xileno (100 g, 0.54 mol) produjo la sal de sodio del ácido (2-metilfenil)-metanosulfónico (75 g, 66%), un sólido blanco. Una LC-MS mostró el ion molecular del ácido sulfónico (G8382-72, G8382-49).

10 **Paso 2: Preparación del ácido (2-metilfenil)-metanosulfónico**

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso 2, la sal de sodio del ácido (2-metilfenil)-metanosulfónico (12 g, 58 mmol) produjo el ácido (2-metilfenil)-metanosulfónico (10.6 g, ~100%), un sólido amarillo pálido (L25213-78).

15 **Paso 3: Preparación de cloruro de (2-metilfenil)-metanosulfonilo**

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso 3, el ácido (2-metilfenil)-metanosulfónico (10.6 g, 57 mmol) produjo el cloruro de (2-metilfenil)-metanosulfonilo (11.8 g, 100%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.48 (s, 3 H), 4.97 (s, 2 H), 7.3 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 7.33-7.41 (m, 1 H), 7.45 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) (L25213-80).

20

EJEMPL 3**Preparación de cloruro de (2,6-difluorofenil)-metanosulfonilo**

Paso 1: Preparación de la sal de sodio del ácido (2,6-
5 difluorofenil)-metanosulfónico

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso 1, el bromuro de 2,6-difluorobencilo (50 g, 0.24 mol) produjo la sal de sodio del ácido (2,6-difluorofenil)-metanosulfónico (38.9 g, 70%), un sólido blanco (G8324-105).

10 Paso 2: Preparación de ácido (2,6-difluorofenil)-metanosulfónico

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso 2, la sal de sodio del ácido (2,6-difluorofenil)-metanosulfónico (10 g, 44 mmol) produjo el ácido (2,6-difluorofenil)-metanosulfónico (9.5 g), un aceite viscoso anaranjado, que se usó sin purificación (L26913-131).

15 Paso 3: Preparación de cloruro de (2,6-difluorofenil)-metanosulfonilo

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso 3, el ácido (2,6-difluorofenil)-metanosulfónico (9.5 g, 44 mmol) produjo el cloruro de (2,6-difluorofenil)-metanosulfonilo (1.3 g, 14%). ¹H RMN (400 MHz,
20 CDCl₃) δ 5.02 (s, 2 H), 7.00-7.11 (m, 2 H), 7.40-7.57 (m, 1 H) (L26913-136).

EJEMPLO 4**Preparación de cloruro de 2-fluoro-6-(trifluorometilfenil)-metanosulfonilo**

Paso 1: Preparación de la sal de sodio del ácido 2-fluoro-6-
5 (trifluorometilfenil)-metanosulfónico

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso
1, el bromuro de 2-fluoro-6-(trifluorometilfenil)bencilo (15 g, 61 mmol) produjo
la sal de sodio del ácido 2-fluoro-6-(trifluorometilfenil)-metanosulfónico (15 g,
89%), un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.02 (s, 2 H), 7.26-
10 7.66 (m, 3 H) (L26913-185).

Paso 2: Preparación de ácido 2-fluoro-6-(trifluorometilfenil)-
metanosulfónico

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso
2, la sal de sodio del ácido 2-fluoro-6-(trifluorometilfenil)-metanosulfónico (15
15 g, 53 mmol) produjo el ácido 2-fluoro-6-(trifluorometilfenil)-metanosulfónico (15
g), un aceite anaranjado pálido, que se usó sin mayor purificación. ^1H RMN
(400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.12 (s, 2 H), 7.39-7.73 (m, 3 H) (L26913-190).

Paso 3: Preparación de cloruro de 2-fluoro-6-(trifluorometilfenil)-
metanosulfonilo

20 Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso
3, el ácido 2-fluoro-6-(trifluorometilfenil)-metanosulfónico (15 g, 53 mmol)
produjo 11 g del producto crudo, que se purificó por cristalización de hexano a
temperatura baja, para obtener el cloruro de 2-fluoro-6-(trifluorometilfenil)-
metanosulfonilo (9.0 g, 62%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.31 (s, 2 H), 7.38-
25 7.51 (m, 1 H), 7.58-7.68 (m, 2 H) (L26913-192) .

EJEMPL 5**Preparación de cloruro de 2,6-bis(trifluorometilfenil)-metanosulfonilo**

Paso 1: Preparación de fluoruro de 2,6-bis(trifluorometil)benzoilo

5 Usando el procedimiento descrito por W. Dmowski y K. Piasecka-Maciejewska, *Tetrahedron Lett.* 1998, 54, 6781-6792, 7.0 g de ácido 2,6-bis(trifluorometil)benzoico se convirtieron en el fluoruro de ácido (7.0 g, 100%), un sólido anaranjado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=8.0 Hz, 2 H) (L27132-12, 15).

10 Paso 2: Preparación de alcohol 2,6-bis(trifluorometilfenil)-bencílico

Usando el procedimiento descrito por W. Dmowski y K. Piasecka-Maciejewska, *Tetrahedron Lett.* 1998, 54, 6781-6792, 7.0 g de fluoruro de 2,6-bis(trifluorometil)benzoilo se convirtieron en el alcohol (6.6 g, 15 100%), un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.95 (s, 2 H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=7.8 Hz, 2 H) (L27132-16).

Paso 3: Preparación de bromuro de 2,6-bis(trifluorometilfenil)-bencilo

A una solución de alcohol 2,6-bis(trifluorometilfenil)bencílico (6.6 20 g, 28 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (6.9 g, 17 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL), a 0°C, se le agregó lentamente tetrabromuro de carbono (11 g, 33 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se añadió mediante pipeta a 200 mL de Et₂O. La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró. El aceite amarillo se suspendió en EtOAc 2% - 25 Hexano y se filtró a través de una almohadilla de SiO₂, para producir el bromuro (7.2 g, 84%), un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (s, 2 H), 7.59 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 2 H) (L27132-17).

Paso 4: Preparación de la sal de sodio del ácido 2,6-bis(trifluorometilfenil)-metanosulfónico

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso 1, el bromuro de 2,6-bis(trifluorometilfenil)bencilo (7.2 g, 23 mmol) produjo la sal de sodio del ácido 2,6-bis(trifluorometilfenil)-metanosulfónico (3.2 g, 32%), un sólido blanco (L27132-19).

5 Paso 5: Preparación de ácido 2,6-bis(trifluorometilfenil)-metanosulfónico

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso 2, la sal de sodio del ácido 2,6-bis(trifluorometilfenil)-metanosulfónico (0.19 g, 0.44 mmol) produjo el ácido 2,6-bis(trifluorometilfenil)-metanosulfónico (0.14 g, 100%), un sólido anaranjado, que se usó sin mayor purificación. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.25 (s, 2 H), 7.64 (t, J=8.5 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=7.8 Hz, 2 H) (L27132-21).

15 Paso 6: Preparación de cloruro de 2,6-bis(trifluorometilfenil)-metanosulfonilo

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso 3, el ácido 2,6-bis(trifluorometilfenil)-metanosulfónico (0.14 g, 0.44 mmol) produjo 99 mg de producto crudo que se purificó por cristalización de hexano a temperatura baja, para obtener el cloruro de 2,6-bis(trifluorometilfenil)-metanosulfonilo (33 mg, 23%), un polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.56 (s, 2 H), 7.70 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 2 H) (L27132-23).

EJEMPLO 6

25 **Preparación de cloruro de (2-trifluorometilfenil)-metanosulfonilo**

Paso 1: Preparación de la sal de sodio del ácido (2-trifluorometilfenil)-metanosulfónico

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso

1, el bromuro de 2-(trifluorometil)bencilo (25 g, 0.14 mol) produjo la sal de sodio del ácido (2-trifluorometilfenil)-metanosulfónico (22.2 g, 60%), un sólido blanco. Una LC-MS mostró el ion molecular del ácido sulfónico (G9381-183).

Paso 2: Preparación de ácido (2-trifluorometilfenil)-metanosulfónico

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso 2, la sal de sodio del ácido (2-trifluorometilfenil)-metanosulfónico (22.2 g, 84 mmol) produjo el ácido (2-trifluorometilfenil)-metanosulfónico (20.3 g, ~100%), un sólido amarillo pálido (G9381-183).

Paso 3: Preparación de cloruro de (2-trifluorometilfenil)-metanosulfonilo

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso 3, el ácido (2-trifluorometilfenil)-metanosulfónico (20.3 g, 84 mmol) produjo el cloruro de (2-trifluorometilfenil)-metanosulfonilo (19.6 g, 90%) como un sólido blanco, después de una cristalización de éter de petróleo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.15 (s, 2 H), 7.60 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.66 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=7.5 y 2.8 Hz, 2 H) (G9381-184).

EJEMPLO 7

Preparación de cloruro de (2-benciloxi-fenil)-metanosulfonilo

Paso 1: Preparación de ácido (2-benciloxi-fenil)-metanosulfónico

Se agregó sulfito de sodio (4.2 g) a una mezcla en agitación de 1-benciloxi-2-bromometil-benceno (8.9 g), yoduro de tetrabutilamonio (59 mg) y agua (150 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Conforme la mezcla se enfrió a 0°C, se acidificó con HCl 6N. Se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 6) (quedó algo en la capa acuosa). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 . El filtrado se concentró al vacío. El producto se trituró mediante éter etílico para dar el ácido (2-benciloxi-fenil)-

metanosulfónico (678 mg, 8%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3.82 (s, 2 H) 5.09 (s, 2 H) 6.86 (t, $J=7.45$ Hz, 1 H) 6.96 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.14 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.38 (t, $J=7.33$ Hz, 2 H) 7.46 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=7.07$ Hz, 2 H).

5 Paso 2: Preparación de cloruro de (2-benciloxi-fenil)-metanosulfonilo

Se enfrió tetrahidrofurano (10 ml), ácido (2-benciloxi-fenil)metanosulfónico (138 mg), y N,N-dimetilformamida (2 gotas) a -78°C , y a la mezcla se le agregó lentamente cloruro de oxalilo (315 mg). La mezcla de
10 reacción se agitó durante 3 h de -78°C a 0°C . La mezcla de reacción se clarificó por filtración. El filtrado se lavó con agua de hielo y heptano y se secó, para dar el cloruro de (2-benciloxi-fenil)-metanosulfonilo (114 mg, 77%). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-D): δ ppm 5.06 (s, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 7.04 (m, 2 H) 7.42 (m, 7 H).

15

EJEMPLO 8

Preparación de cloruro de (2,3-diclorofenil)-metanosulfonilo

20 Paso 1: Preparación de la sal de sodio del ácido (2,3-diclorofenil)-metanosulfónico

A una suspensión de cloruro de 2,3-diclorobencilo (0.68 mL, 5.0 mmol) en 20 mL de agua, se le agregó sulfito de sodio (630 mg, 5.0 mmol); la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó exhaustivamente en el evaporador rotativo y se secó al vacío, para
25 dar la sal de sodio del ácido (2,3-diclorofenil)-metanosulfónico como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.97 (s, 2 H) 7.28 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.49 (m, 2 H).

Paso 2: Preparación de ácido (2,3-diclorofenil)-metanosulfónico

La sal de sodio del ácido (2,3-diclorofenil)-metanosulfónico (5.0

mmol) se suspendió en 50 mL de MeOH y se agitó a 50°C durante 1 hora; después se enfrió a -10°C. Se le burbujeó HCl durante varios segundos y la suspensión blanca resultante se agitó a -10°C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo resultante se trituró con 60 mL de acetona seca y se filtró. El filtrado se evaporó para dar un semisólido amarillo. Este sólido se trituró con 40 mL de éter:hexano, 2:1. El sólido resultante se filtró y se lavó con hexano para dar 902 mg del ácido (2,3-diclorofenil)-metanosulfónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.96 (s, 2 H) 7.27 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.49 (m, 2 H).

10 Paso 3: Preparación de cloruro de (2,3-diclorofenil)-metanosulfonilo

Se disolvió ácido (2,3-diclorofenil)-metanosulfónico (260 mg, 1.0 mmol) en 5 mL de THF seco y se enfrió a 0°C. Se le agregó una gota catalítica de DMF, seguida por cloruro de oxalilo (0.44 mL, 5.0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 90 minutos y después se filtró a través de Celite®, enjuagando la Celite® con 15 mL más de THF seco. El filtrado se evaporó hasta un volumen de aproximadamente 5 mL y después se le agregaron 5 mL de agua en porciones pequeñas, enfriando el recipiente en un baño de agua. La mezcla se extrajo con 2 x 25 mL de EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y se secó (MgSO₄). Por filtración y evaporación se obtuvo el producto crudo como un aceite amarillo. Una cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc 5% /Hexano, a EtOAc 30% /Hexano, dio 142 mg de cloruro de (2,3-diclorofenil)-metanosulfonilo como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-D) δ ppm 5.09 (s, 2 H) 7.25 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.45 (m, 1 H) 7.53 (dd, J=8.08, 1.52 Hz, 1 H).

EJEMPLO 9

Preparación de cloruro de (2-formil-fenil)-metanosulfonilo

Paso 1: Preparación de 2-bromometil-benzaldehído

Se agregó DIBAL-H (1M en hexano, 55 mL, 55 mmol) a α -bromo-
5 o-tolunitrilo (10 g, 51 mmol) en DCM, a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a
la misma temperatura durante 3.5 h antes de vaciar en una solución fría de
HBr al 5%. Después de agitar 15 min más, las capas se separaron y la capa
acuosa se extrajo con DCM; la capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃
y agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó, para producir un líquido oscuro
10 (9.4 g). El material se usó directamente en el siguiente paso sin mayor
purificación.

Paso 2: Preparación de la sal de sodio del ácido (2-formil-fenil)-
15 metanosulfónico

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso 1, el 2-bromometil-benzaldehído (1.58 g, 7.94 mol) produjo la sal de sodio del ácido (2-formil-fenil)-metanosulfónico (1.40 g, 80%), un sólido blanquecino (L27234-72).

20 Paso 3: Preparación de ácido (2-formil-fenil)-metanosulfónico

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso 2, la sal de sodio del ácido (2-formil-fenil)-metanosulfónico (1.40 g, 6.30 mmol) produjo el ácido (2-formil-fenil)-metanosulfónico (418 mg, 33%), un sólido amarillo pálido (L27234-73).

25 Paso 4: Preparación de cloruro de (2-formil-fenil)-metanosulfonilo

Usando el procedimiento que se describe en el ejemplo 1, paso 3, el ácido (2-formil-fenil)-metanosulfónico (418 mg, 2.09 mmol) produjo el cloruro de (2-formil-fenil)-metanosulfonilo (367 mg, 80%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (s, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.74-7.61 (m, 3 H), 5.67 (s, 2 H)

(L27234-74).

EJEMPLO 10

Preparación de cloruro de (3,4-diclorofenil)-metanosulfonilo

5

El compuesto del título puede ser preparado por el experto en la materia con una modificación apropiada del procedimiento del ejemplo 8, por ejemplo reemplazando el cloruro de 2,3-diclorobencilo con cloruro de 3,4-diclorobencilo como material de partida en el paso 1.

10

Los expertos en la materia reconocerán que se pueden hacer varios cambios o modificaciones a los aspectos o modalidades de esta invención, y que tales cambios o modificaciones se pueden hacer sin apartarse del espíritu de esta invención. Por lo tanto, se considera que las reivindicaciones anexas cubren todas estas variaciones equivalentes dentro del espíritu y alcance de la invención. Esta solicitud reclama el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de E.U. No. de serie 60/547,600, presentada el 25 de febrero de 2004, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Se tiene la intención de incorporar como referencia en su totalidad todas las patentes, solicitudes y publicaciones impresas, incluyendo

15

20

los libros mencionados en este documento de patente.

4

1

5



10



20



25



IV

y (c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula IV con un reactivo de sustitución de halógeno para formar dicho compuesto de fórmula I.

5 2.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicha reacción del paso (a) se efectúa en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

3.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado además porque el paso (a) comprende aislar
10 dicho compuesto de fórmula III precipitando dicho compuesto de fórmula III y opcionalmente filtrando el precipitado resultante.

4.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque dicha reacción del paso (a) se efectúa en un solvente que comprende agua.

15 5.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque dicha precipitación se facilita: (1) tratando la mezcla de reacción del paso (a) con una sal de halogenuro de metal soluble en agua; o (2) agregando a la mezcla de reacción del paso (a) un solvente que es sustancialmente inmiscible en agua; o tanto (1) como (2).

20 6.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque dicha sal de halogenuro de metal soluble en agua comprende NaCl.

7.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, caracterizado además porque dicho solvente que es
25 sustancialmente inmiscible en agua comprende acetato de etilo.

8.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque dicho ácido prótico del paso (b) se selecciona del grupo que consiste en HCl, HBr, H₃PO₄, HNO₃, HClO₄, o H₂SO₄, o una combinación de los mismos.

9.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque dicho ácido prótico comprende HCl.

10.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque dicho ácido prótico comprende HCl gaseoso.

5 11.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado además porque dicha reacción del paso (b) se efectúa en un solvente que comprende un alcohol.

12.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque dicho alcohol comprende metanol.

10 13.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque dicho paso (b) también comprende aislar dicho compuesto de fórmula IV precipitando dicho compuesto de fórmula IV, y opcionalmente filtrando el precipitado resultante.

15 14.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado además porque dicho reactivo de sustitución de halógeno se selecciona del grupo que consiste en SOCl_2 , POCl_3 , CCl_4 /trifenilfosfina, cloruro de oxalilo y bromuro de oxalilo.

20 15.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque dicho reactivo de sustitución de halógeno comprende cloruro de oxalilo.

16.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque dicha reacción del paso (c) se efectúa en presencia de un catalizador de transferencia de acilo.

25 17.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque dicho catalizador de transferencia de acilo comprende una amida terciaria.

18.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque dicho catalizador de transferencia de acilo comprende N,N-dimetilformamida.

19.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado además porque Ar es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₆,
5 cicloalquilo de C₃-C₇, heterocicloalquilo, formilo, ciano, nitro, OH, alcoxi de C₁-C₆, arilalquilo, haloalquilo de C₁-C₆, perhaloalquilo de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₆, perhaloalcoxi de C₁-C₃, NR¹R², NR¹COR³, arilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi.

20.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 19,
10 caracterizado además porque Ar es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₆, perhaloalquilo de C₁-C₃, formilo y arilalquilo.

21.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado además porque R es alquileo de C₁-
15 C₄.

22.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque R es metileno.

23.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado además porque L se selecciona del
20 grupo que consiste en halógeno, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃, y OSO₂-aril', en donde el aril' es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₃ y halógeno.

24.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 23,
25 caracterizado además porque L es Cl.

25.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizado además porque M es un ion Na⁺ o un ion K⁺.

26.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las

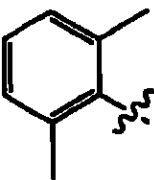
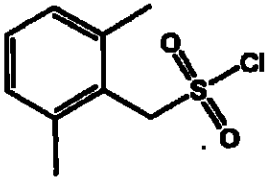
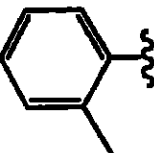
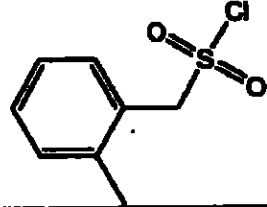
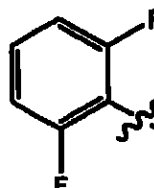
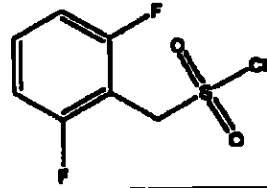
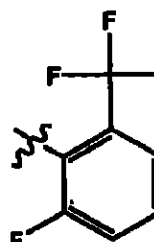
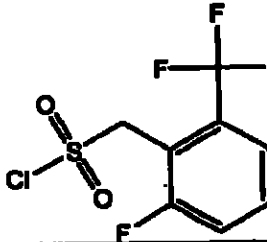
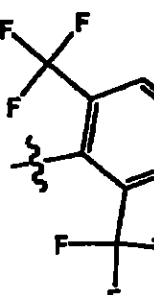
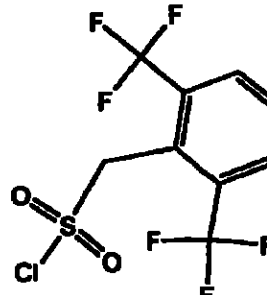
reivindicaciones 1 a 25, caracterizado además porque X es Cl.

101

27.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque: Ar es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₆, perhaloalquilo de C₁-C₃, formilo, arilalquilo, NR¹R² y NR¹COR³; R es metileno o etileno; R¹ y R² son cada uno, independientemente, H o alquilo de C₁-C₆; R³ es H o alquilo de C₁-C₆; X es Cl; L es halógeno; dicha sal de sulfito de metal del paso (a) es Na₂SO₃; está presente dicho catalizador de transferencia de fase del paso (a); dicho compuesto de sal de ácido sulfónico de fórmula III tiene la fórmula NaSO₃-R-Ar; dicho paso (a) también comprende aislar dicho compuesto de fórmula III; dicho paso (b) también comprende aislar dicho compuesto de fórmula IV; y dicho reactivo de sustitución de halógeno del paso (c) es cloruro de oxalilo.

28.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto de fórmula I es cloruro de (3,4-diclorofenil)-metanosulfonilo, cloruro de (2,6-dimetilfenil)-metanosulfonilo, cloruro de (2-metilfenil)-metanosulfonilo, cloruro de (2,6-difluorofenil)-metanosulfonilo, cloruro de 2-fluoro-6-(trifluorometilfenil)-metanosulfonilo, cloruro de 2,6-bis(trifluorometilfenil)-metanosulfonilo, cloruro de (2-trifluorometilfenil)-metanosulfonilo, cloruro de (2-benciloxifenil)-metanosulfonilo, cloruro de (2,3-diclorofenil)-metanosulfonilo, o cloruro de (2-formilfenil)-metanosulfonilo.

29.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado además porque el compuesto de fórmula I, Ar, R y X se seleccionan de acuerdo con el siguiente cuadro:

	Ar	R	X	Compuesto de fórmula I
5		$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
10		$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
15		$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
		$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
		$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	

	Ar	R	X	Compuesto de fórmula I
5		$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
10		$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
15		$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
20		$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	
25		$-\zeta-CH_2-\zeta-$	$-\zeta-Cl$	

30.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula

IV:

25

Ar-R-SO₃H

IV

en donde Ar es arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₃-C₇, heterocicloalquilo, formilo, ciano, nitro, OH, alcoxi

de C₁-C₆, arilalquilo, haloalquilo de C₁-C₆, perhaloalquilo de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₆, perhaloalcoxi de C₁-C₃, NR¹R², NR¹COR³, arilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi; R es alquilenilo de C₁-C₆; R¹ y R² se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆ y cicloalquilo de C₃-C₇; o R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 o 6 miembros; y R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆ y cicloalquilo de C₃-C₇; dicho procedimiento comprende: (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II en un solvente:



10

II

en donde L es un grupo saliente, con una sal de sulfito de metal del grupo I o II, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, para formar un compuesto de sal de ácido sulfónico de fórmula III:



15

III

en donde M es un ion de metal del grupo I o II, en donde q es 1 cuando M es un ion de metal del grupo I, y q es 2 cuando M es un ion de metal del grupo II; y (b) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula III con un ácido prótico para formar dicho compuesto de fórmula IV.

20

31.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula III:



III

en donde M es un ion de metal del grupo I o II, en donde q es 1 cuando M es un ion de metal del grupo I, y q es 2 cuando M es un ion de metal del grupo II; Ar es arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, heterocicloalquilo, formilo, ciano, nitro, OH, alcoxi de C₁-C₆, arilalquilo, haloalquilo de C₁-C₆, perhaloalquilo de C₁-C₃, haloalcoxi de

25

C₁-C₆, perhaloalcoxi de C₁-C₃, NR¹R², NR¹COR³, arilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi; R es alquilenilo de C₁-C₆; R¹ y R² se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆ y cicloalquilo de C₃-C₇; o R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos
5 forman un heterociclo de 5 o 6 miembros; y R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆ y cicloalquilo de C₃-C₇; dicho procedimiento comprende: (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



II

10 en donde L es un grupo saliente, con una sal de sulfito de metal del grupo I o II, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, para formar una mezcla de reacción que contiene dicho compuesto de fórmula III; y aislar dicho compuesto de fórmula III; en donde dicho aislamiento se realiza precipitando dicho compuesto de fórmula III de dicha mezcla de
15 reacción; en donde dicha precipitación se facilita: (1) tratando dicha mezcla de reacción con una sal de halogenuro de metal soluble en agua; o (2) agregando a dicha mezcla de reacción un solvente que es sustancialmente inmiscible en agua; o tanto (1) como (2).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee procedimientos de preparación de halogenuros de arilalquilsulfonilo y halogenuros de heteroarilalquilsulfonilo de la fórmula $Ar-R-SO_2-X$, que son útiles como intermediarios en la preparación de agentes farmacéuticos.

10

15

20

EA

P06/1388F

107

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No. **PCT/US2005/005624**

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C303/20 C07C303/22 C07C303/32 C07C309/24 C07C309/81
C07C309/83

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, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	J. NKAYAMA, ET AL.: "Reaction of arylmethanesulphonyl and styrylmethanesulphonyl chlorides with triethylamine" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 25, no. 40, 1984, pages 4553-4556, XP002328013 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL cited in the application page 4553, last paragraph - page 4554 -/-	1-7, 11-30



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
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 May 2005

Date of mailing of the international search report

08/06/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/005624

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	C. LEUNG, ET AL.: "The difluoromethylenesulphonic acid group as a monoanionic phosphate surrogate for obtaining PTP1B inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 10, no. 7, July 2002 (2002-07), pages 2309-2323, XP002328015 ELSEVIER SCIENCE, OXFORD, GB page 2317, right-hand column, line 11 - line 28	1-29,31
A	J. LICHTENBERGER, ET AL.: "Sur les di-esters sulfoniques" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, 1961, pages 363-371, XP002328014 SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE, PARIS, FR page 368, right-hand column, line 22 - line 31	1-29,31
A	H. ABDELLAOUI, ET AL.: "Synthesis of the naphthalenic bioisostere of the anti-migraine drug sumatriptan" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 25, no. 9, 1995, pages 1303-1311, XP000999963 MARCEL DEKKER, NEW YORK, NY, US ISSN: 0039-7911 page 1308, line 28 - page 1309, line 14	1-29,31
Y	F. FREEMAN, ET AL.: "Intermediates in the peroxy acid oxidation of phenyl phenylmethanethiosulphinate" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 46, no. 20, 25 September 1981 (1981-09-25), pages 3991-3996, XP002328202 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US page 3996, right-hand column, line 20 - line 24	1-7, 11-30
Y	G.D. HARTMAN, ET AL.: "Synthesis and derivatisation of novel 4-aryltiophene- and furan-2-sulfonamides" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 26, no. 6, November 1989 (1989-11), pages 1793-1798, XP002124737 HETEROCORPORATION, PROVO, US ISSN: 0022-152X page 1796, left-hand column, line 5 - line 14 page 1796, right-hand column, line 2 - line 8 page 1797, left-hand column, line 23 - line 31	1-7, 11-30
	-/-	

109

.. 001-109

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/005624

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2 199 568 A (H. LANGE, ET AL.) 7 May 1940 (1940-05-07) left-hand column, line 47 - right-hand column, line 11	30
A	G.W. REMCASTLE, ET AL.: "Potential antitumour agents. 63. Structure-activity relationships for side-chain analogues of the colon 38 active agent 9-oxo-9H-xanthene-4-acetic acid" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 34, no. 9, September 1991 (1991-09), pages 2864-2870, XP002328016 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC , US page 2868, right-hand column, line 33 - line 42	30
X	DE 150 313 C (BAYER) 28 March 1904 (1904-03-28) page 1, line 29 - line 38	31
X	DE 48 722 C (E. FISCHER) 21 August 1889 (1889-08-21) example II	31

110

PP108

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/005624

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2199568	A	07-05-1940	NONE
DE 150313	C		NONE
DE 48722	C		NONE

folio 110
Extracto publicación

folios 111 y 112
temáticas temáticas

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[1]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [1]
- ◆ Descripción de la invención [1]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [1]

COMPLETA [1]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

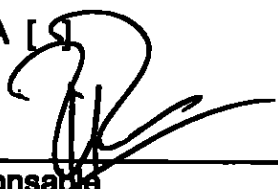
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

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