

PETITORIO

00001



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-033467 - 00000-0000

Fecha: 2008-04-03 16:01:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

ación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: WYETH

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

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: WANG, Youchu

Dirección: 1101-101 Rue Goulet, Saint-Laurent, Quebec H4R 2C6, Canadá

Nacionalidad o Domicilio: Chino

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/039000

Fecha 05-OCT-06

Publicación Internacional No. WO/2007/044475

Fecha 19-ABR-07

⑥ Título (54)

PROCESOS PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS PARA INHIBICIÓN DE SELECTINA

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 221/10, A61K 31/473

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

05-OCT-05

60/723,734

SI

☒

NO

☐

⑨

Comprobante de pago No. 08-23072

Fecha 17-MAR-08

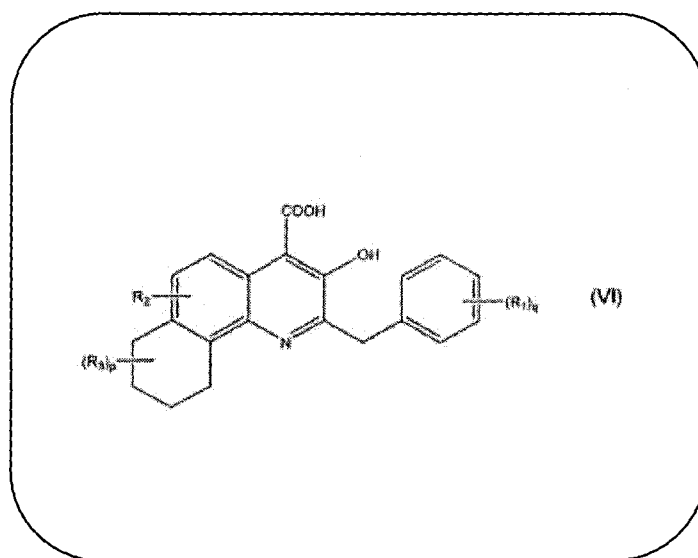
10

ANEXOS

- ☒ 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, Reporte de búsqueda y opinión escrita y notificación de presentación de documento de prioridad.

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 April 2007 (19.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/044475 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 221/10 (2006.01) A61K 31/473 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/039000

(22) International Filing Date: 5 October 2006 (05.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/723,734 5 October 2005 (05.10.2005) US

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **WANG, Youchu**
[CN/CA]; 1101-101 Rue Goulet, Saint-Laurent, Quebec
H4R 2C6 (CA).

(74) Agents: **BRODOWSKI, Michael, H.** et al.; Kirkpatrick
& Lockhart Nicholson Graham LLP, State Street Financial
Center, One Lincoln Street, Boston, MA 02111-2950 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

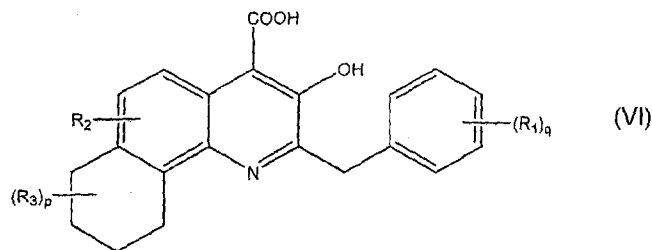
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF COMPOUNDS FOR SELECTIN INHIBITION



(57) Abstract: The present teachings relate to the field of anti-inflammatory substances, and more particularly to the preparation of compounds that act as antagonists of the mammalian adhesion proteins known as selectins. In some embodiments, the present teachings provide methods for preparing compounds for treating selectin-mediated disorders that have the formula (VI) wherein R₁, R₂, R₃, p, and q are defined herein.

0000/5 5

PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF COMPOUNDS FOR SELECTIN INHIBITION

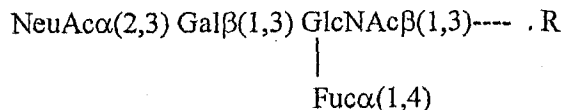
FIELD

The present teachings relate to the field of anti-inflammatory substances, and more particularly to the preparation of compounds that act as antagonists of the mammalian adhesion proteins known as selectins.

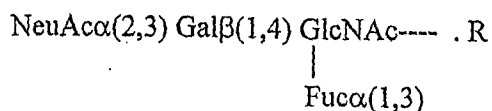
BACKGROUND

During the initial phase of vascular inflammation, leukocytes and platelets in flowing blood decrease velocity by adhering to the vascular endothelium and by exhibit rolling behavior. This molecular tethering event is mediated by specific binding of a family of calcium dependent or "C-type" lectins, known as selectins, to ligands on the surface of leukocytes. There are also several disease states that can cause the deleterious triggering of selectin-mediated cellular adhesion, such as autoimmunity disorders, thrombotic disorders, parasitic diseases, and metastatic spread of tumor cells.

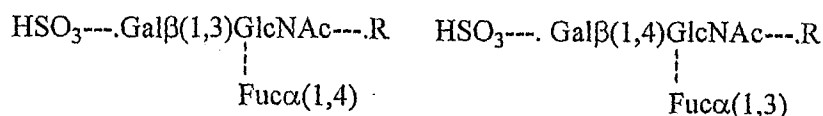
The extracellular domain of a selectin protein is characterized by an N-terminal lectin-like domain, an epidermal growth factor-like domain, and varying numbers of short consensus repeats. Three human selectin proteins have been identified, including P-selectin (formerly known as PADGEM or GMP-140), E-selectin (formerly known as ELAM-1), and L-selectin (formerly known as LAM-1). E-selectin expression is induced on endothelial cells by proinflammatory cytokines via its transcriptional activation. L-selectin is constitutively expressed on leukocytes and appears to play a key role in lymphocyte homing. P-selectin is stored in the alpha granules of platelets and the Weibel-Palade bodies of endothelial cells and therefore can be rapidly expressed on the surface of these cell types in response to proinflammatory stimuli. Selectins mediate adhesion through specific interactions with ligand molecules on the surface of leukocytes. Generally the ligands of selectins are comprised, at least in part, of a carbohydrate moiety. For example, E-selectin binds to carbohydrates having the terminal structure:



and also to carbohydrates having the terminal structures:



where R is the remainder of the carbohydrate chain. These carbohydrates are known blood group antigens and are commonly referred to as Sialyl Lewis x and Sialyl Lewis a, respectively. The presence of the Sialyl Lewis x antigen alone on the surface of an endothelial cell may be sufficient to promote binding to an E-selectin expressing cell. E-selectin also binds to carbohydrates having the terminal structures:



10

As with E-selectin, each selectin appears to bind to a range of carbohydrates with varying affinities. The strength of the selectin mediated adhesive event (binding affinity) may also depend on the density and context of the selectin on the cell surface.

15 Structurally diverse glycoprotein ligands, including GlyCAM-1, CD34, ESL-1 and PSGL-1 can bind to selectins with apparent high affinity. PSGL-1 is a mucin-like homodimeric glycoprotein expressed by virtually all subsets of leukocytes and is recognized by each of the three selectins. However PSGL-1 appears to be unique in that it is the predominant high affinity P-selectin ligand on leukocytes.

20 High affinity P-selectin binding to PSGL-1 requires both a SLex containing O-glycan and one or more tyrosine sulfate residues within the anionic N-terminus of the PSGL-1 polypeptide (See Sako, D., et al. *Cell* 1995; 82(2): 323-331; Pouyani, N., et al., *Cell* 1995; 82(2): 333-343; Wilkins, P.P., et al., *J. Biol. Chem.* 1995; 270:3922677-22680, each of which is incorporated herein by reference in its entirety). L-

25 Selectin also recognizes the N-terminal region of PSGL-1 and has similar sulfation-dependent binding requirements to that of P-selectin. The ligand requirements of E-selectin appear to be less stringent as it can bind to the SLex containing glycans of PSGL-1 and other glycoproteins. Despite the fact that P-selectin knockout and P/E selectin double knockout mice show elevated levels neutrophils in the blood,

00007 7

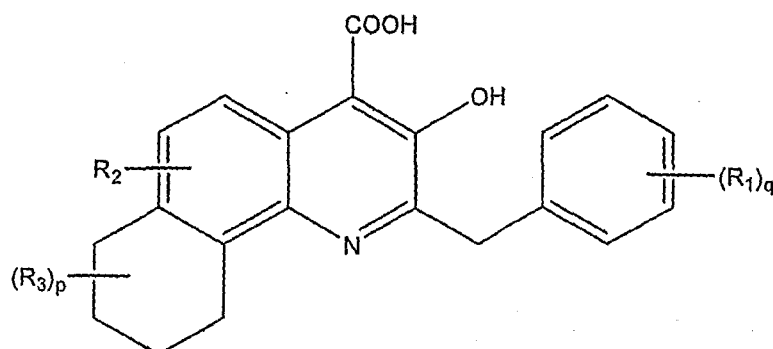
these mice show an impaired DTH response and delayed thioglycolate induced peritonitis (TIP) response (See Frenette, P.S., et al., *Thromb Haemost* 1997; 78:1, 60-64, incorporated herein by reference in its entirety). Soluble forms of PSGL-1 such as rPSGL-Ig have shown efficacy in numerous animal models (See Kumar, A., et al., *Circulation*. 1999, 99(10) 1363-1369; Takada, M., et al. *J. Clin. Invest.* 1997, 99(11), 2682-2690; Scalia, R., et al., *Circ Res.* 1999, 84(1), 93-102, each of which is incorporated herein by reference in its entirety.

In addition, P-selectin ligand proteins, and the gene encoding the same, have been identified. See U.S. Patent No. 5,840,679, incorporated herein by reference in its entirety. As demonstrated by P-selectin/LDLR deficient mice, inhibition of P-selectin represents a useful target for the treatment of atherosclerosis (See Johnson, R.C., et al., *J. Clin. Invest.* 1997 99 1037-1043, incorporated herein by reference in its entirety). An increase in P-selectin expression has been reported at the site of atherosclerotic lesions, and the magnitude of the P-selectin expression appears to correlate with the lesion size. It is likely that the adhesion of monocytes, mediated by P-selectin, contributes to atherosclerotic plaque progression (See Molenaar, T.J.M., et al., *Biochem. Pharmacol.* 2003 (66) 859-866, incorporated herein by reference in its entirety).

Substituted isoquinoline P-selectin inhibitors are disclosed in U.S. Patent Application Serial No. 10/984,522, filed November 9, 2004, which is incorporated by reference herein in its entirety for all purposes as is its published European counterpart application, i.e., EP 1682510, and the corresponding application filed under the Patent Cooperation Treaty, i.e., International Publication No. WO 2005/047258 A2. Given the role of selectins in numerous important biological processes, including inflammation and adhesion processes, and in disorders such as atherosclerosis, it can be seen that there is a continuing need for new methods for preparing selectin inhibitors.

SUMMARY

The present teachings provide methods for the preparation of compounds of formula VI:



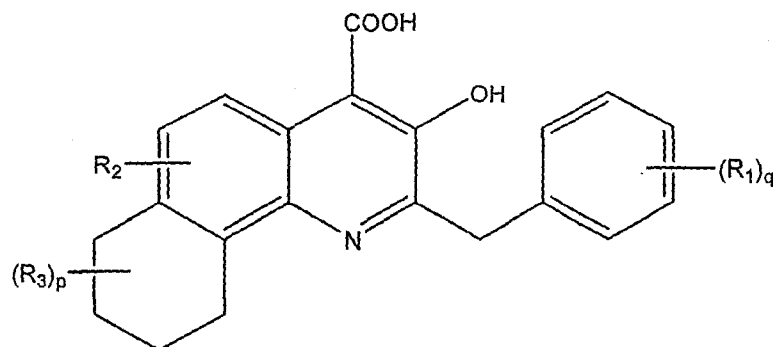
VI

including pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and esters thereof, wherein R_1 , R_2 , R_3 , p , and q are as defined herein.

The present teachings also relate to pharmaceutical compositions comprising a compound of formula VI made by the methods disclosed herein, including the pharmaceutically acceptable salts, hydrates and esters of the compound of formula VI.

DETAILED DESCRIPTION

The present teachings provide methods for the preparation of compounds for antagonizing selectin-mediated intercellular adhesion. In some embodiments, the compounds have the formula VI:



VI

wherein:

p and q are each independently 1, 2 or 3;

each R_1 is independently selected from the group consisting of H, halogen, OH, CN, SH, NH_2 , C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, OC_{1-6} perhaloalkyl, C_{1-6} alkylsulfonamide, C_{1-6} monoalkylamine, C_{1-6} dialkylamine, and C_{1-6} thioalkyl;

R_2 is H, halogen, OH, CN, SH, C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, C_{1-6} thioalkyl, C_{6-14} aryl or 5-14 membered heteroaryl;

wherein said C_{6-14} aryl and said 5-14 membered heteroaryl can each optionally be substituted with up to three substituents selected from the group consisting of halogen, OH, CN, SH, NH_2 , CHO, CO_2H , NO_2 , C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl and C_{1-6} thioalkyl; and

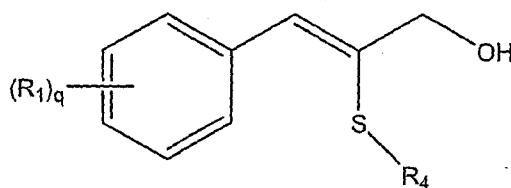
wherein said C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl and C_{1-6} thioalkyl can each optionally be substituted with up to three substituents selected from the group consisting of halogen, OH, CN, SH, NH_2 , CHO, CO_2H , NO_2 , OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl and C_{1-6} thioalkyl; and

each R_3 is independently selected from the group consisting of H, halogen, OH, CN, SH, NH_2 , C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, OC_{1-6} perhaloalkyl, and C_{1-6} thioalkyl,

which compounds include pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and esters thereof.

In various embodiments, the method of making a compound of formula VI comprises:

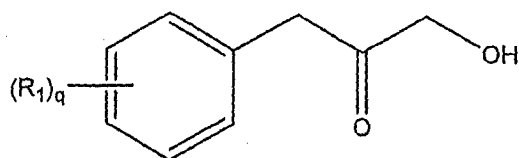
(a) providing compound of formula III:



III

wherein R_1 and q are as defined herein, and R_4 is C_{6-18} alkyl, C_{6-18} alkenyl, C_{6-18} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{6-14} arylalkyl, C_{6-14} alkylaryl, an ether having from about 6 to about 18 carbon atoms, or a polyether having from about 6 to about 24 carbon atoms;

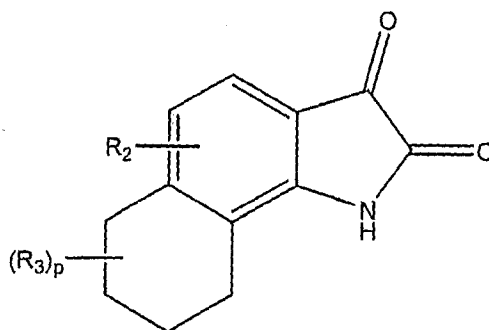
(b) hydrolyzing the compound of formula III to provide a compound of formula IV:



IV

wherein R_1 and q are as defined herein; and

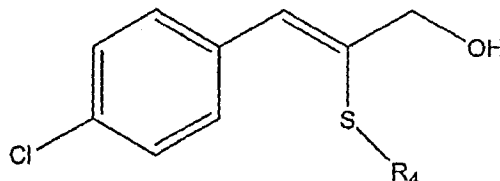
(c) coupling the compound of formula IV with a compound of formula V:



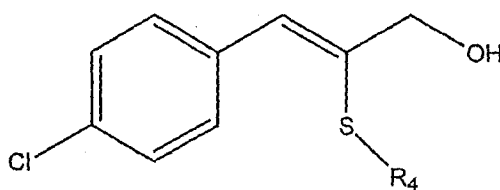
V

wherein R_2 , R_3 , and p are as defined herein.

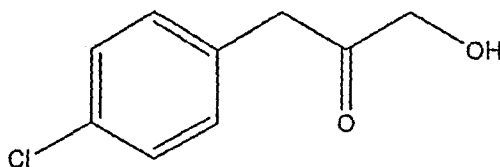
In some embodiments, p is 1; q is 1; and R_2 and R_3 are each H. In some
embodiments, p is 1; q is 1; and R_1 is chlorine. In some embodiments, compound
10 III has the structure:



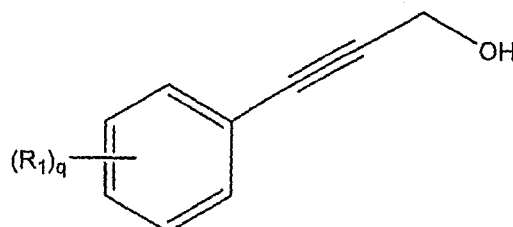
In some embodiments, p is 1; R_2 and R_3 are each H; compound III has the
structure:



15 and compound IV has the structure:

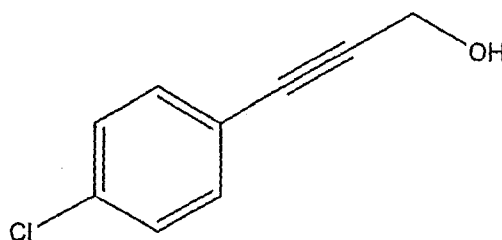


In some embodiments, the compound of formula III is prepared by reaction of a compound of formula II:



II

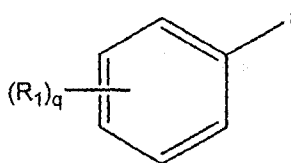
- 5 with a thiol compound of formula HS-R₄. For example, in some embodiments, the compound of formula III can be prepared by reaction of a compound of formula HS-R₄ with a compound of formula II wherein q is 1; and R₁ is a chlorine atom attached to the para position of the phenyl ring; i.e., a compound of formula IIa:



IIa

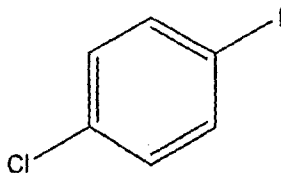
10

In some embodiments, the compound of formula II is prepared by reaction of a compound of formula I:



I

- 15 with propargyl alcohol. For example, in some embodiments, the compound of formula II can be prepared by reaction of a compound of formula Ia:



Ia

with propargyl alcohol.

00012/2

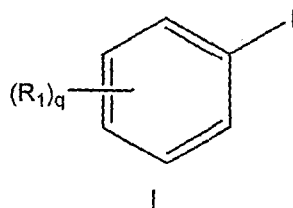
In some embodiments, the hydrolyzing of the compound of formula III in step (b) above can be performed in an acidic medium, for example, aqueous sulfuric or hydrochloric acid in methanol.

- 5 In some embodiments, the coupling of the compound of formula IV with the compound of formula V in step (c) can be performed in a basic medium, for example, a medium comprising an alcohol and a base, for example, a medium comprising aqueous metal hydroxide, such as sodium hydroxide or potassium hydroxide, and ethanol.

- 10 In some embodiments, the reaction of the compound of formula II and HS-R₄ can be performed in a medium comprising a base, for example, a metal hydroxide (e.g., sodium hydroxide or potassium hydroxide), metal methoxide (e.g., sodium methoxide), or metal ethoxide, and an organic solvent, for example, N-methyl pyrrolidinone (NMP), dimethylformamide (DMF), dimethylsulfoxide (DMSO), or dioxane.

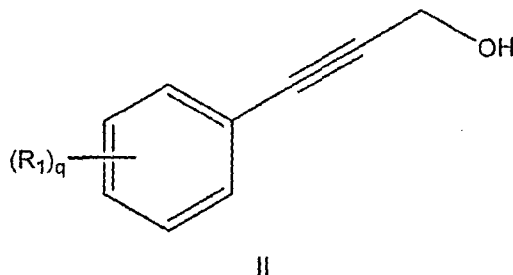
- 15 In some embodiments, the reaction of the compound of formula I and propargyl alcohol is performed in a medium comprising a metal halide, for example, copper iodide (CuI), and a catalyst, for example, a transition metal catalyst such as a palladium-containing catalyst, for example, Pd/C (with or without PPh₃), PdCl₂(MeCN)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(Ph₃P)₄, and Pd₂dba₃.

- 20 In some embodiments, the present teachings provide methods comprising:
(i) reacting a compound of formula I:



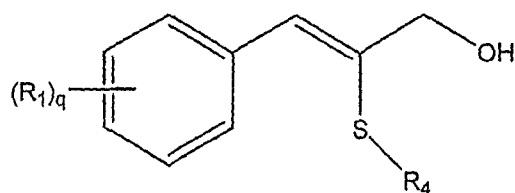
wherein R₁ and q are as defined herein;

- 25 with propargyl alcohol to form a compound of formula II:



wherein R₁ and q are as defined herein;

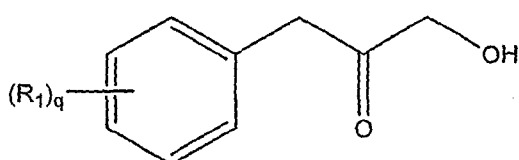
- (ii) reacting the compound of formula II with a compound of formula HS-
R₄, wherein R₄ is as defined herein, to form a compound of formula III:



III

- 5 wherein R₁, R₄ and q are as defined herein;

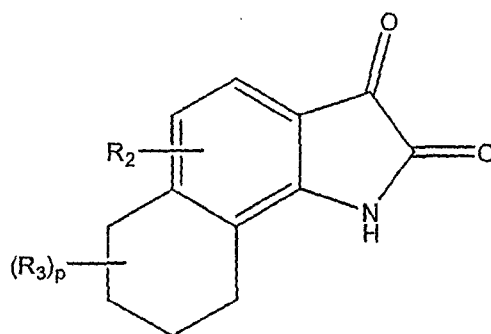
- (iii) hydrolyzing the compound of formula III to provide a compound of
formula IV:



IV

- 10 wherein R₁ and q are as defined herein; and

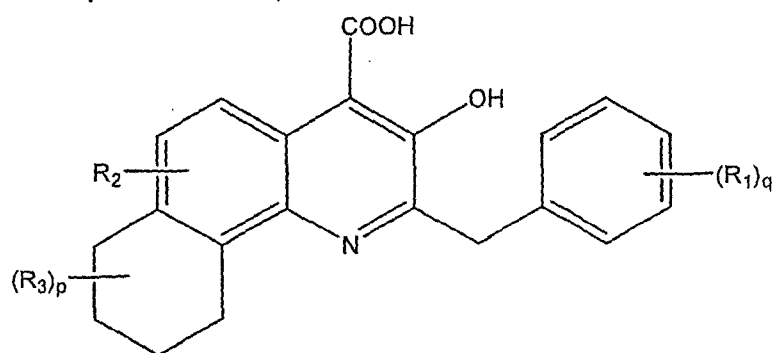
- (iv) coupling the compound of formula IV with a compound of formula V:



V

- wherein R₂, R₃ and p are as defined herein;

- 15 to provide a compound of a compound of formula VI:



VI

wherein R_1 , R_2 , R_3 , p and q are as defined herein.

In some embodiments, p is 1; q is 1; R_2 and R_3 are each H; and R_1 is chlorine attached to the para position of the phenyl ring.

- 5 In some embodiments, step (i) comprises providing a mixture comprising a compound of formula I, a transition metal catalyst, a metal halide, a base and a solvent; and adding propargyl alcohol to the mixture to form the compound of formula II. In some embodiments, the transition metal catalyst can be a palladium-containing catalyst such as $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, the metal halide can be CuI , and the base
- 10 can be an amine or inorganic base, such as an alkyl amine (e.g., *n*-butylamine, triethylamine (Et_3N), *N,N*-diisopropylethylamine, or piperidine), an aryl amine (e.g., pyridine or 2,6-lutidine) or a metal carbonate (e.g., K_2CO_3). In some embodiments, the solvent can be an ester (e.g., ethyl acetate), an ether (e.g., tetrahydrofuran (THF)), pyridine, *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (TMEDA), DMSO, or DMF.
- 15 In some embodiments, the base can be KOH .

- In some embodiments, step (ii) comprises providing a mixture comprising a compound of formula II, a solvent, and a base, for example, a metal hydroxide such as sodium hydroxide (NaOH); and adding the compound of formula HS-R_4 to the mixture to form the compound of formula III. In some embodiments, the solvent in
- 20 step (ii) can be *N*-methylpyrrolidinone and the metal hydroxide can be NaOH .

In some embodiments, the method further comprises quenching the reaction. In some embodiments, the reaction can be quenched by, for example, addition of water.

- In some embodiments, step (iii) comprises providing a mixture comprising a compound of formula III and an alcohol; and adding a protic acid, for example, aqueous sulfuric acid, to the mixture to form the compound of formula IV. In some
- 25 embodiments, the alcohol in the mixture of step (iii) can be methanol.

- In some embodiments, step (iv) comprises providing a mixture comprising a compound of formula V in an aqueous base; heating the mixture; and adding the
- 30 compound of formula IV to the mixture to form the compound of formula VI.

In some embodiments, each of the methods described herein further includes isolating the compound of formula VI.

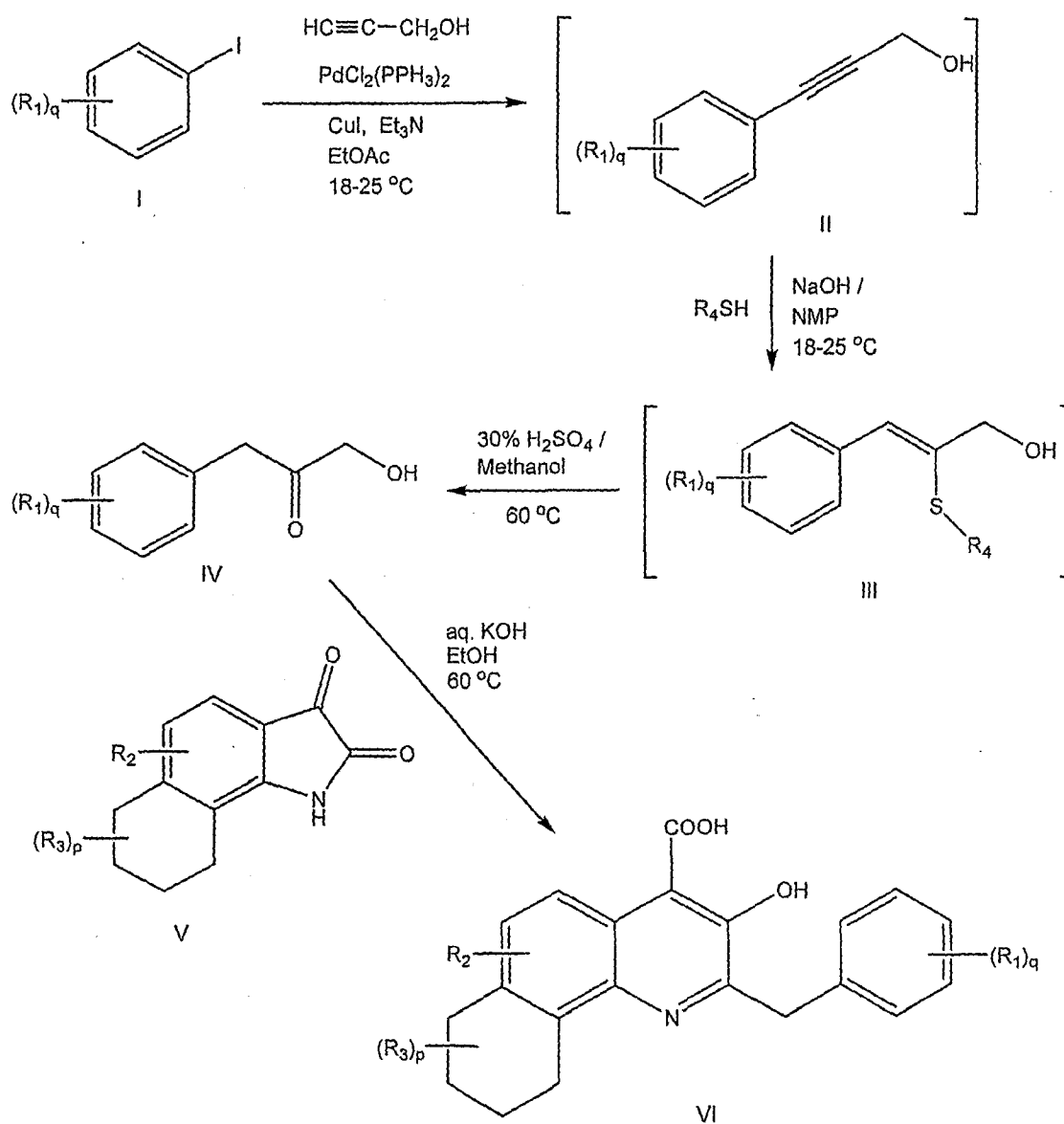
- In some embodiments of the methods described herein, the compound of formula II, the compound of formula III, or both, are not isolated prior to use in the
- 35 next reaction.

In some embodiments of the methods described herein, R_4 can be n-dodecyl.

In various embodiments, the compounds of formula VI can be prepared according to general Scheme 1 below.

5

Scheme 1



The reaction of compound I with propargyl alcohol can be performed in a solvent using a catalyst, for example, a transition metal catalyst, a metal halide, and a base. Suitable transition metal catalysts include Cu, Ni, Co, Fe, Mn, Cr, V, Ti, Sc,

00016 16

Y, Zr, Nb, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, La, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, and Hg, and their donor complexes, for example, phosphine complexes and various salts, hydroxides, oxides, and organometallic derivatives thereof, such as the halides, carboxylates, triflates, tetrafluoroborates, hexafluorophosphates, hexafluoroantimonates, or sulfates and phosphine derivatives thereof, as well as combinations of the foregoing. In some embodiments, the catalyst is a transition metal catalyst, for example a palladium containing catalyst, such as Pd/C (with or without PPh₃), PdCl₂(MeCN)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(Ph₃P)₄ and Pd₂dba₃. In some embodiments, the metal halide is a copper halide, for example, CuI.

Suitable bases for the reaction of compound I with propargyl alcohol include a wide variety of organic and inorganic bases, including but not limited to, trialkylamines, for example, tri(lower alkyl)amines ((C₁₋₆ alkyl)₃N) such as triethylamine or tri(higher order alkyl)amines ((C₁₋₁₀ alkyl)₃N), aromatic bases such as imidazole, N-methylimidazole, pyridine, 2,6-lutidine, 2,4,6-collidine and di-tert-butylpyridines, 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP), DBU, DBN, DABCO, N-alkylmorpholines, substituted piperidines, guanidines and anilines, quinoline and substituted quinolines, substituted and unsubstituted pyrrolidines and piperidines, metal hydrides, hydroxides, alkoxides, t-butoxides, oxides, carbonates, and the like. In some embodiments, the base is a trialkylamine, for example, triethylamine.

The reaction of the compound of formula I with propargyl alcohol can be performed at a wide range of temperatures, for example, from about -20°C to about 250°C. In some embodiments, the reaction is performed at a temperature from about 0°C to about 50°C, for example, at room temperature (i.e., about 18-25°C).

A wide variety of solvents can be employed for the reaction as will be apparent to those of skill in the art. For example, suitable solvents include water; alcohols such as methanol (MeOH), ethanol (EtOH), n-propanol, isopropanol, butanols and alkoxyethanols; esters such as ethyl acetate (EtOAc), IPAC and BuOAc; hydrocarbons such as toluene or xylenes; chlorinated hydrocarbons such as dichloromethane, dichloroethane, chloroform, chlorobenzene and ODCB; nitriles such as acetonitrile (CH₃CN), propionitrile, benzonitrile and tolunitrile; ketones such as acetone, MEK, MIBK and cyclohexanone; ethers such as diethyl ether, MTBE, TEHF, DME and DEM; other polar aprotic solvents such as formamide, DMF, DMA, NMP, DMPU, DMSO, and sulfolane or mixtures thereof. In some embodiments, the solvent is an ester, for example, ethyl acetate.

0001/7 17

Typically, the compound of formula I is combined with a solvent and a base, and the mixture is then heated, for example, to reflux for about 15 minutes. Subsequently, the mixture can be cooled, for example, to room temperature. The catalyst, for example, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, and a metal halide such as CuI then can be added, and after mixing, the propargyl alcohol can be added, for example, while maintaining a low temperature, for example, from about 20°C to about 30°C . Typically, the reaction mixture is maintained at this low temperature for a period of time, for example, up to about 2 or 3 hours. The compound of formula II then can be isolated, if desired, by any suitable technique. In some embodiments, the reaction mixture is optionally washed, for example, with water, and the mixture containing the compound of formula II is then optionally concentrated and used directly in the next step of the reaction without isolation of the compound of formula II.

Typically, the compound of formula II is reacted with a thiol, for example, of formula R_4SH , where R_4 is as defined herein, in a solvent in the presence of a base to provide a compound of formula III. Suitable bases for the reaction of compound II with the thiol include a wide variety of organic and inorganic bases, including but not limited to, trialkylamines, such as triethylamine, aromatic bases such as imidazole, N-methylimidazole, pyridine, 2,6-lutidine, 2,4,6-collidine and di-tert-butylpyridines, DMAP, DBU, DBN, DABCO, N-alkylmorpholines, substituted piperidines, guanidines and anilines, quinoline and substituted quinolines, substituted and unsubstituted pyrrolidines and piperidines, metal hydrides, hydroxides, alkoxides, t-butoxides, oxides, carbonates, and the like. In some embodiments, the base is a metal hydroxide, for example, sodium hydroxide.

As will be appreciated by those of skill in the art, a variety of solvents are suitable for use in the reaction of the compound of formula II and the thiol. Suitable solvents include, but are not limited to, water; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, butanols and alkoxyethanols; esters such as EtOAc, IPAc and BuOAc; hydrocarbons such as toluene or xylenes; chlorinated hydrocarbons such as dichloromethane, dichloroethane, chloroform, chlorobenzene and ortho-dichlorobenzene; nitriles such as acetonitrile, propionitrile, benzonitrile and tolunitrile; ketones such as acetone, MEK, MIBK and cyclohexanone; ethers such as diethyl ether, MTBE, THF, DME and DEM; other polar aprotic solvents such as formamide, DMF, DMA, NMP, DMPU, DMSO, and sulfolane or mixtures thereof. In some embodiments, the solvent is an ester, for example, ethyl acetate, or a

00018 18

nitrogen containing organic solvent such as N-methyl pyrrolidinone; or a combination of ethyl acetate and N-methyl pyrrolidinone.

The reaction of the compound of formula II with the thiol can be performed at a wide range of temperatures, for example from about -20°C to about 250°C. In certain embodiments, the reaction is performed at a temperature from about 0°C to about 50°C, for example, at room temperature (i.e., about 18-25°C).

The solution from the preceding reaction containing the compound of formula II is optionally concentrated and a solvent, for example, NMP is added. A compound of formula R_4SH , for example, 1-dodecanethiol, then can be added. After a sufficient time, the reaction can be quenched, for example, by addition of water and a solvent such as ethyl acetate. Subsequently, the compound of formula III can be isolated by any suitable technique if desired. In some embodiments, after quenching, the layers of the reaction mixture are separated and the organic layer can be washed with water, clarified, and diluted with alcohol, for example, methanol. In certain of such embodiments, the resulting solution containing the compound of formula III can be utilized directly in the next step of the reaction without isolation of the compound of formula III.

The hydrolysis of the compound of formula III can be accomplished by a variety of techniques. In some embodiments, the hydrolysis is performed in an acidic medium. A wide variety of acids can be employed in the hydrolysis reaction. Suitable acids include but are not limited to, protic acids such as HCl, HBr, HI, sulfuric acid, phosphoric acid, and carboxylic acids such as acetic acid and trifluoroacetic acid. The acidic medium can further include one or more solvents. Suitable solvents include but are not limited to, water; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, butanols and alkoxyethanols; esters such as EtOAc, IPAC and BuOAc; hydrocarbons such as toluene or xylenes; chlorinated hydrocarbons such as dichloromethane, dichloroethane, chloroform, chlorobenzene and ODCB; nitriles such as acetonitrile, propionitrile, benzonitrile and tolunitrile; ketones such as acetone, MEK, MIBK and cyclohexanone; ethers such as diethyl ether, MTBE, TEHF, DME and DEM; other polar aprotic solvents such as formamide, DMF, DMA, NMP, DMPU, DMSO, and sulfolane or mixtures thereof. In some embodiments, the solvent is an alcohol such as methanol.

The hydrolysis of the compound of formula III can be performed at a wide range of temperatures, for example from about -20°C to about 200°C. In certain embodiments, the reaction is performed at a temperature from about 0°C to about

00018 19

100°C, for example, at a temperature from about 40°C to about 80°C, or from about 50°C to about 70°C, or at about 60°C.

In some embodiments, an aqueous protic acid, for example, 30% sulfuric acid, is added to an alcoholic solution of the compound of formula III, such as the solution described above resulting from the reaction of compound of formula II and the compound of formula R_4SH . The reaction mixture then can be heated, for example, to a temperature of about 60°C, and then cooled, for example, to room temperature. Unreacted thiol can be separated by a suitable technique, for example, extraction with a hydrocarbon solvent. The compound of formula IV can be collected, for example, by concentration of the reaction medium and addition of water to promote crystallization.

The compound of formula VI can be obtained from coupling of the compound of formula IV with the compound of formula V according to a Pfitzinger reaction. Typically, the compound of formula V is heated in an aqueous base. Any base suitable for use in Pfitzinger reactions can be employed. Nonlimiting examples of suitable bases include metal hydroxides such as potassium hydroxide. The coupling reaction can be performed at a temperature greater than about 50°C, for example, at about 90°C, for a sufficient time, for example, about one hour. The reaction mixture then is typically cooled, for example, to about 60°C. The compound of formula IV then can be added, for example, in portions over a period of time, for example, 1-3 hours. The reaction can be quenched, for example, by addition of an acid such as acetic acid, optionally in an organic solvent such as THF. The product can be isolated by any suitable technique.

In various embodiments, in the compounds of formulas I-VI, p is 1; q is 1; R_2 and R_3 are each H; and R_1 is chlorine attached to the para position of the phenyl ring.

Compounds described herein can contain an asymmetric atom (also referred as a chiral center), for example, in an R_1 , R_2 and/or R_3 group, 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 teachings and compounds disclosed herein include 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

20
93020
skilled in the art, which include, but are not limited to, diastereomeric salt formation, kinetic resolution, and asymmetric synthesis. The present teachings also encompass cis and trans isomers of compounds containing alkenyl moieties (e.g., alkenes and imines). It is also understood that the present teachings encompass
5 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.

Ester forms of the present compounds (e.g., compounds where the CO_2H is
10 converted to an ester) include the pharmaceutically acceptable ester forms known in the art including those which can be metabolized into the free acid form, such as a free carboxylic acid, in the animal body, such as the corresponding alkyl esters (e.g., alkyl of 1 to 10 carbon atoms), cyclic alkyl esters, (e.g., of 3-10 carbon atoms), aryl esters (e.g., of 6-20 carbon atoms) and heterocyclic analogues thereof
15 (e.g., of 3-20 ring atoms, 1-3 of which can be selected from oxygen, nitrogen and sulfur heteroatoms) can be used according to the present teachings. The alcoholic residue can carry further substituents. Examples of esters include $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl esters, for example, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl esters, such as methyl ester, ethyl ester, propyl ester, isopropyl ester, butyl ester, isobutyl ester, t-butyl ester, pentyl ester, isopentyl
20 ester, neopentyl ester, hexyl ester, cyclopropyl ester, cyclopropylmethyl ester, cyclobutyl ester, cyclopentyl ester, and cyclohexyl ester; and aryl esters such as phenyl ester, benzyl ester and tolyl ester.

It is contemplated that the present teachings also include all possible protonated and unprotonated forms of the compounds described herein, as well as
25 solvates, tautomers and pharmaceutically acceptable salts thereof.

More specifically, the methods of the present teachings can be used to prepare compounds of formula VI that can exist as pharmaceutically acceptable salts, including pharmaceutically acceptable acid addition salts prepared from pharmaceutically acceptable acids, including inorganic and organic acids. Such
30 acids include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, dichloroacetic, ethenesulfonic, formic, fumaric, gluconic, glutamic, hippuric, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, malonic, mandelic, methanesulfonic, mucic, naphthalenesulfonic, nitric, oxalic, pamoic, pantothenic, phosphoric, phthalic, propionic, succinic, sulfuric, tartaric, toluenesulfonic, and as
35 well as other known pharmaceutically acceptable acids. Further representative

21
00021

examples of pharmaceutically acceptable salts can be found in, *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), incorporated by reference herein for all purposes.

5 Reacting compounds of this invention with one or more equivalents of an appropriately reactive base may also prepare basic salts. Both mono and polyanionic salts are contemplated, depending on the number of acidic hydrogens available for deprotonation. Appropriate bases can be either organic or inorganic in nature. For example, inorganic bases such as NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Na_3PO_4 as well as others are
10 suitable. Organic bases including amines, alkyl amines, dialkylamines, trialkylamines, various cyclic amines (such as pyrrolidine, piperidine, etc) as well as other organic amines are suitable. Quaternary ammonium alkyl salts may also be prepared by reacting a compound of the invention with an appropriately reactive organic electrophile (such as methyl iodide or ethyl triflate).

15 The present teachings also include prodrugs of the compounds described herein. As used herein, "prodrug" refers to a moiety that produces, generates or releases a compound of the present teachings when administered to a mammalian subject. Prodrugs can be prepared by modifying functional groups present in the compounds in such a way that the modifications are cleaved, either by routine
20 manipulation or *in vivo*, from the parent compounds. Examples of prodrugs include compounds as described herein that contain one or more molecular moieties appended to a hydroxyl, amino, sulfhydryl, or carboxyl group of the compound, and that when administered to a mammalian subject, is cleaved *in vivo* to form the free hydroxyl, amino, sulfhydryl, or carboxyl group, respectively. Examples of prodrugs
25 can include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol and amine functional groups in the compounds of the present teachings. Preparation and use of prodrugs is discussed in: T. Higuchi and V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American
30 Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, the entire disclosures of which are incorporated by reference herein for all purposes.

 The compounds described herein can also be administered in the form of liposomes. As is known in the art, liposomes are generally derived from phospholipids or other lipid substances, and are formed by mono or multilamellar
35 hydrated liquid crystals that are dispersed in an aqueous medium. Any nontoxic,

00022 22

pharmacologically acceptable lipid capable of forming liposomes can be used.

The methods disclosed herein can be used to prepare compounds of formula VI or solvates or physiologically functional derivatives thereof, which can be used as active ingredients in pharmaceutical compositions, specifically as selectin inhibitors. The term "selectin inhibitor" is intended to mean a compound that interferes with (i.e., antagonizes) the normal physiological function of selectins in intercellular adhesion.

The present teachings include pharmaceutical compositions comprising at least one compound made by a method described herein and one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or diluents. Examples of such carriers are well known to those skilled in the art and can be prepared in accordance with acceptable pharmaceutical procedures, such as, for example, those described in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), the entire disclosure of which is incorporated by reference herein for all purposes. Pharmaceutically acceptable carriers are those that are compatible with the other ingredients in the formulation and are biologically acceptable. Supplementary active ingredients can also be incorporated into the pharmaceutical compositions.

As used herein, the term "alkyl" as a group or part of a group is intended to denote hydrocarbon groups including straight chain, branched and cyclic saturated hydrocarbons. An alkyl group can contain 1-20 carbon atoms. A lower alkyl group can contain up to 4 or up to 6 carbon atoms. A cyclic alkyl group can be monocyclic (e.g., cyclohexyl) or polycyclic (e.g., containing fused, bridged, and/or spiro ring systems), wherein the carbon atoms are located inside or outside of the ring system. Any suitable ring position of a cyclic alkyl group can be covalently linked to the defined chemical structure. Examples of straight chain and branched alkyl groups include methyl (Me), ethyl (Et), propyl (e.g., n-propyl and isopropyl), butyl (e.g., n-butyl, isobutyl, sec-butyl, and t-butyl), pentyl groups (e.g., n-pentyl, isopentyl, and neopentyl), hexyl groups, and the like. Examples of cyclic alkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopropylmethyl, cyclopentyl, cyclopentylmethyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl, and cycloheptyl.

Throughout this specification, it should be understood that the term alkyl is intended to encompass both non-cyclic saturated hydrocarbon groups and cyclic saturated hydrocarbon groups. In some embodiments, alkyl groups are non-cyclic. In other embodiments, alkyl groups are cyclic. In various embodiments, alkyl groups are both cyclic and non-cyclic.

An alkyl group can include one or more halogen substituents, in which case the resulting group can be referred to as a "haloalkyl." Examples of haloalkyl groups include, but are not limited to, CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , CHCl_2 , CH_2Cl , C_2Cl_5 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, $(\text{CH}_2)_6\text{-CF}_2\text{CCl}_3$, and the like.

"Perhaloalkyl" groups, i.e., alkyl groups wherein all of the hydrogen atoms are replaced with halogen atoms (e.g., CF_3 and C_2F_5), are included within the definition of "haloalkyl" but are also considered an independent subclass of haloalkyls.

As used herein, the term "alkenyl" is intended to denote an alkyl group that contains at least one carbon-carbon double bond. An alkenyl group can contain 2-20 carbon atoms, but typically has a smaller range such as 2-6 carbon atoms. Examples of alkenyl groups include, but are not limited to, ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, vinyl, allyl, 2-methyl-allyl, 4-but-3-enyl, 4-hex-5-enyl, 3-methyl-but-2-enyl, cyclohex-2-enyl, and the like. The one or more carbon-carbon double bonds can be internal (such as in 2-butene) or terminal (such as in 1-butene). Examples of cyclic alkenyl groups include, but are not limited to, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptatrienyl, and the like.

As used herein, the term "alkynyl" is intended to denote an alkyl group that contains at least one carbon-carbon triple bond. An alkynyl group can contain 2-20 carbon atoms, but typically has a smaller range such as 2-6 carbon atoms. Examples of alkynyl groups include, but are not limited to, ethynyl, propynyl, butynyl such as but-1-yne, pentynyl such as pent-2-yne, ethynyl-cyclohexyl, and the like. The one or more carbon-carbon triple bonds can be internal (such as in 2-butyne) or terminal (such as in 1-butyne).

In some embodiments, alkyl, alkenyl, and alkynyl groups as defined above can be substituted with up to four independently selected substituents. In certain embodiments, these groups are substituted with one, two, or three independently selected substituents. Examples of such substituents include, among others, alkoxy (i.e., O-alkyl, e.g., lower alkoxy, e.g., O- C_{1-6} alkyl), mono-, di- or trihaloalkoxy (e.g., -O- CX_3 where X is halogen), $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NHBoc}$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6}

perhaloalkyl, OC₁₋₆ alkyl, OC₁₋₆ perhaloalkyl, halogen, thioalkyl, CN, OH, SH, (CH₂)_nOSO₃H, (CH₂)_nSO₃H, (CH₂)_nCO₂R₆, OSO₃R₆, SO₃R₆, SO₂R₆, PO₃R₆R₇, (CH₂)_nSO₂NR₈R₉, (CH₂)_nC(=O)NR₈R₉, NR₈R₉, C(=O)R₁₂, aryl, heterocyclo, C(=O)aryl, C(=O)heterocyclo, OC(=O)aryl, OC(=O)heterocyclo, Oaryl,

- 5 Oheterocyclo, arylalkyl, C(=O)arylalkyl, OC(=O)arylalkyl, Oarylalkyl, alkenyl, alkynyl, and NHCOR₈. Other examples of such substituents include phenyl, benzyl, O-phenyl, O-benzyl, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₆ alkyl), SO₂N(C₁₋₆ alkyl)₂, CH₂COOH, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, CO₂iPr, C(=O)NH₂, C(=O)NH(C₁₋₆), C(=O)N(C₁₋₆)₂, SC₁₋₆ alkyl, OC₁₋₆ alkyl, NO₂, NH₂, CF₃, and OCF₃.

- 10 As used herein, the term "alkoxy" is intended to denote an -O-alkyl group. Examples of alkoxy groups include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy (e.g., n-propoxy and isopropoxy), t-butoxy groups, and the like.

- As used herein, "thioalkyl" refers to an-S-alkyl group. Examples of thioalkyl groups include, but are not limited to, methylthio, ethylthio, propylthio (e.g., n-propylthio and isopropylthio), t-butylthio groups, and the like.
- 15

As used herein, the term "halogen" has its normal meaning of group VII elements, including F, Cl, Br and I.

- As used herein, the term "carbocyclic ring" is intended to denote a saturated, partially saturated or aromatic ring system in which the ring atoms are each carbon.
- 20

- As used herein, the term "aryl" as a group or part of a group is intended to denote an aromatic monocyclic hydrocarbon ring system or a polycyclic ring system where at least one of the rings present in the ring system is an aromatic hydrocarbon ring and any other aromatic rings present in the ring system include only hydrocarbons. In some embodiments, a monocyclic aryl group can have from 6 to 14 carbon atoms and a polycyclic aryl group can have from 8 to 14 carbon atoms. Accordingly, in certain embodiments, an aryl is a C₆₋₁₄ aryl. Any suitable ring position of the aryl group can be covalently linked to the defined chemical structure. In some embodiments, an aryl group can have only aromatic carbocyclic rings e.g., phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, anthracenyl, phenanthrenyl, pyrenyl groups, and the like. In other embodiments, an aryl group can be a polycyclic ring system in which at least one aromatic carbocyclic ring is fused (i.e., having a bond in common with) to one or more cyclic alkyl or heterocycloalkyl rings. Examples of such aryl groups include, among others, benzo derivatives of cyclopentane (i.e., an indanyl group, which is a 5,6-bicyclic cyclic alkyl/aromatic ring system),
- 25
- 30
- 35

cyclohexane (i.e., a tetrahydronaphthyl group, which is a 6,6-bicyclic cyclic alkyl/aromatic ring system), imidazoline (i.e., a benzimidazolyl group, which is a 5,6-bicyclic heterocycloalkyl/aromatic ring system), and pyran (i.e., a chromenyl group, which is a 6,6-bicyclic heterocycloalkyl/aromatic ring system). Other
 5 examples of aryl groups include, but are not limited to, benzodioxanyl, benzodioxolyl, chromanyl, indolyl groups, and the like.

In some embodiments, an aryl group can be substituted with up to 4 independently selected substituents. In certain embodiments, an aryl group is substituted with one, two, or three independently selected substituents. Examples
 10 of such substituents include, among others, alkoxy (i.e., O-alkyl, e.g., O-C₁₋₆ alkyl), mono-, di- or trihaloalkoxy (e.g., -O-CX₃ where X is halogen), -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nNHBoc, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ perhaloalkyl, OC₁₋₆ alkyl, OC₁₋₆ perhaloalkyl, halogen, thioalkyl, CN, OH, SH, (CH₂)_nOSO₃H, (CH₂)_nSO₃H, (CH₂)_nCO₂R₆, OSO₃R₆, SO₃R₆, SO₂R₆, PO₃R₆R₇, (CH₂)_nSO₂NR₈R₉, (CH₂)_nC(=O)NR₈R₉, NR₈R₉, C(=O)R₁₂, aryl,
 15 heterocyclo, C(=O)aryl, C(=O)heterocyclo, OC(=O)aryl, OC(=O)heterocyclo, Oaryl, Oheterocyclo, arylalkyl, C(=O)arylalkyl, OC(=O)arylalkyl, Oarylalkyl, alkyl such as C₁₋₆ alkyl, alkenyl, alkynyl, and NHCOR₈, wherein the constituent variables are defined herein. Other examples of such substituents include phenyl, benzyl, O-phenyl, O-benzyl, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₆ alkyl), SO₂N(C₁₋₆ alkyl)₂, CH₂COOH,
 20 CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, CO₂iPr, C(=O)NH₂, C(=O)NH(C₁₋₆), C(=O)N(C₁₋₆)₂, SC₁₋₆ alkyl, OC₁₋₆ alkyl, NO₂, NH₂, CF₃, and OCF₃.

As used herein, the term "arylalkyl" is intended to denote a group of the formula -alkyl-aryl, wherein aryl and alkyl have the definitions above. In some
 25 embodiments, an aryl alkyl group can be substituted with up to 4 independently selected substituents. In certain embodiments, an arylalkyl group is substituted with one, two, or three independently selected substituents. Examples of such substituents include, among others, alkoxy (i.e., O-alkyl, e.g., O-C₁₋₆ alkyl), mono-, di- or trihaloalkoxy (e.g., -O-CX₃ where X is halogen), -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nNHBoc, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ perhaloalkyl, OC₁₋₆ alkyl, OC₁₋₆ perhaloalkyl, halogen, thioalkyl, CN,
 30 OH, SH, (CH₂)_nOSO₃H, (CH₂)_nSO₃H, (CH₂)_nCO₂R₆, OSO₃R₆, SO₃R₆, SO₂R₆, PO₃R₆R₇, (CH₂)_nSO₂NR₈R₉, (CH₂)_nC(=O)NR₈R₉, NR₈R₉, C(=O)R₁₂, aryl, heterocyclo, C(=O)aryl, C(=O)heterocyclo, OC(=O)aryl, OC(=O)heterocyclo, Oaryl, Oheterocyclo, arylalkyl, C(=O)arylalkyl, OC(=O)arylalkyl, Oarylalkyl, alkyl such as C₁₋₆ alkyl, alkenyl, alkynyl, and NHCOR₈, wherein the constituent variables are
 35 defined herein. Other examples of such substituents include phenyl, benzyl, O-

08026 76

phenyl, O-benzyl, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₆ alkyl), SO₂N(C₁₋₆ alkyl)₂, CH₂COOH, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, CO₂iPr, C(=O)NH₂, C(=O)NH(C₁₋₆), C(=O)N(C₁₋₆)₂, SC₁₋₆ alkyl, OC₁₋₆ alkyl, NO₂, NH₂, CF₃, and OCF₃. In some embodiments, the arylalkyl group is a benzyl group that is optionally substituted with 1 to 3 independently

5 selected substituents as described above.

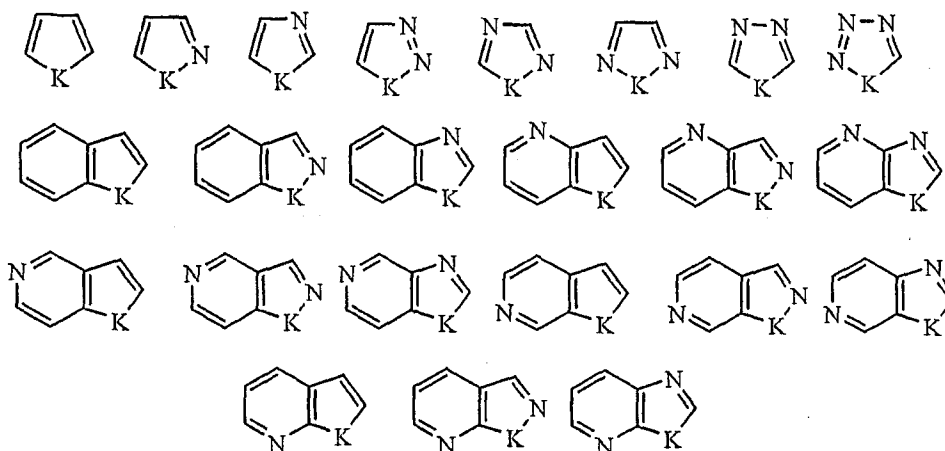
As used herein, "heteroatom" is intended to denote an atom of any element other than carbon or hydrogen and includes, for example, nitrogen, oxygen, sulfur, phosphorus, and selenium.

As used herein, the term "heterocyclo" as a group or part of a group is
10 intended to denote a mono-, bi-, or higher order cyclic ring system that contains at least one ring heteroatom, and optionally contains one or more double or triple bonds. One or more N or S atoms in a heterocyclo can be oxidized (e.g., morpholine N-oxide, thiomorpholine S-oxide, thiomorpholine S,S-dioxide). In some
15 embodiments, nitrogen atoms of heterocycloalkyl groups can bear a substituent as described herein. Heterocyclo groups include fully saturated and partially saturated cyclic heteroatom-containing moieties (containing, e.g., none, or one or more double bonds). Such fully and partially saturated cyclic non-aromatic groups are also collectively referred to herein as "heterocycloalkyl" groups. Heterocycloalkyl
20 groups can also contain one or more oxo groups, such as phthalimide, piperidone, oxazolidinone, pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione, pyridin-2(1H)-one, and the like. Examples of heterocycloalkyl groups include, among others, morpholine, thiomorpholine, pyran, imidazolidine, imidazoline, oxazolidine, pyrazolidine, pyrazoline, pyrrolidine, pyrroline, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, piperidine, piperazine, and the like.

25 Heterocyclo groups also include cyclic heteroatom-containing moieties that contain at least one aromatic ring. Such fully and partially aromatic moieties are also collectively referred to herein as "heteroaryl" groups. A heteroaryl group, as a whole, can have, for example, from 5 to 14 ring atoms and contain 1-5 ring heteroatoms. Heteroaryl groups include monocyclic heteroaryl rings fused to one
30 or more aromatic carbocyclic rings, non-aromatic carbocyclic rings, and non-aromatic heterocycloalkyl rings. Accordingly, in some embodiments, a heteroaryl group is a 5-14 membered mono-, bi- or tri-cyclic ring system having one, two or three hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, where at least one of the rings is aromatic. The heteroaryl group can be attached to the defined chemical
35 structure at any heteroatom or carbon atom that results in a stable structure.

Generally, heteroaryl rings do not contain O-O, S-S, or S-O bonds. However, one or more N or S atoms in a heteroaryl group can be oxidized (e.g., pyridine N-oxide, thiophene S-oxide, thiophene S,S-dioxide). Examples of heteroaryl groups include, for example, the 5-membered monocyclic and 5-6 bicyclic ring systems shown

5 below:



where K is O, S, NH, or NR", wherein R" is a substituent described herein that is suitable for a tertiary nitrogen ring atom. Examples of such heteroaryl rings include, but are not limited to, pyrrole, furan, thiophene, pyridine, pyrimidine, pyridazine, pyrazine, triazole, tetrazole, pyrazole, imidazole, isothiazole, thiazole, thiadiazole, isoxazole, oxazole, oxadiazole, indole, isoindole, benzofuran, benzothiophene, quinoline, 2-methylquinoline, isoquinoline, quinoxaline, quinazoline, benzotriazole, benzimidazole, benzothiazole, benzisothiazole, 15 benzisoxazole, benzoxadiazole, benzoxazole, cinnoline, 1H-indazole, 2H-indazole, indolizine, isobenzofuran, naphthyridine, phthalazine, pteridine, purine, oxazolopyridine, thiazolopyridine, imidazopyridine, furopyridine, thienopyridine, pyridopyrimidine, pyridopyrazine, pyridopyridazine, thienothiazole, thienoxazole, and thienoimidazole. Further examples of heteroaryl groups include, but are not 20 limited to, 4,5,6,7-tetrahydroindole, tetrahydroquinoline, benzothienopyridine, benzofuropyridine, and the like. In some embodiments, heteroaryl groups can be substituted with up to four independently selected substituents as described herein.

In some embodiments, heterocyclo groups are:

(a) a five-membered heterocyclic ring containing one to three ring
25 heteroatoms selected from N, S or O exemplified by, but not limited to, furan, imidazole, imidazolidine, isothiazole, isoxazole, oxathiazole, oxazole, oxazoline,

pyrazole, pyrazolidine, pyrazoline, pyrrole, pyrrolidine, pyrroline, thiazoline, or thiophene, the five-membered heterocyclic ring being optionally substituted by from 1 to 3 substituents selected from halogen, C₁₋₁₀ alkyl such as C₁₋₆ alkyl, OC₁₋₁₀ alkyl such as OC₁₋₆ alkyl, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CO₂H; or

- 5 (b) a six-membered heterocyclic ring containing one to three ring heteroatoms selected from N, S or O exemplified by, but not limited to morpholine, oxazine, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, thiadiazine, or thiazine, the six-membered heterocyclic ring being optionally substituted by from 1 to 3 substituents selected from halogen, C₁₋₁₀ alkyl, OC₁₋₁₀ alkyl, CHO, CO₂H, NO₂, NH₂, CN, CF₃ or OH; or

- 10 (c) a bicyclic ring moiety optionally containing from 1 to 3 ring heteroatoms selected from N or O exemplified by, but not limited to, benzodioxine, benzodioxole, benzofuran, chromene, cinnoline, indazole, indole, indoline, indolizine, isoindole, isoindoline, isoquinoline, naphthalene, naphthyridine, phthalazine, purine, quinazoline, quinoline, or quinolizine, the bicyclic ring moiety being optionally substituted by from 1 to 3 substituents selected from halogen, C₁₋₆ alkyl, OC₁₋₆ alkyl, CHO, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CO₂H, or OH.

- As used herein, the term "ether" as group or part of a group is intended to denote the formula -R-O-R', where R and R' are each independently selected from
20 alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl and alkylaryl groups as defined above. The term "polyether" is intended to denote compounds comprising the formula -R-(O-R')_v, where v can be 1 to 10 or higher, and R and each R' are independently selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl and alkylaryl groups as defined above.

- 25 At various places in the present specification, substituents of compounds are disclosed in groups or in ranges. It is specifically intended that the description include each and every individual subcombination of the members of such groups and ranges. For example, the term "C₁₋₁₀ alkyl" is specifically intended to individually disclose C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₁₀, C₂-C₉, C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉, and C₉-C₁₀ alkyl. By way of another example, the term "5-13 membered heteroaryl group" is specifically intended to individually
30 disclose a heteroaryl group having 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 5-13, 5-12, 5-11, 5-

10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-13, 6-12, 6-11, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-13, 7-12, 7-11, 7-10, 7-9, 7-8, 8-13, 8-12, 8-11, 8-10, 8-9, 9-13, 9-12, 9-11, 9-10, 10-13, 10-12, 10-11, 11-13, 11-12, 12-13 ring atoms.

Throughout the specification, structures may or may not be presented with
5 chemical names. Where any question arises as to nomenclature, the structure prevails.

Throughout the description, where compositions are described as having, including, or comprising specific components, or where processes are described as having, including, or comprising specific process steps, it is contemplated that
10 compositions of the present teachings also consist essentially of, or consist of, the recited components, and that the processes of the present teachings also consist essentially of, or consist of, the recited processing steps.

In the application, where an element or component is said to be included in and/or selected from a list of recited elements or components, it should be
15 understood that the element or component can be any one of the recited elements or components and can be selected from a group consisting of two or more of the recited elements or components.

The use of the singular herein includes the plural (and vice versa) unless specifically stated otherwise. In addition, where the use of the term "about" is
20 before a quantitative value, the present teachings also include the specific quantitative value itself, unless specifically stated otherwise.

It should be understood that the order of steps or order for performing certain actions is immaterial so long as the present teachings remain operable. Moreover, two or more steps or actions may be conducted simultaneously.

25 The compounds of the present teachings can be conveniently prepared in accordance with the procedures outlined in the schemes below, from commercially available starting materials, compounds known in the literature, or readily prepared intermediates, by employing standard synthetic methods and procedures known to those skilled in the art. Standard synthetic methods and procedures for the
30 preparation of organic molecules and functional group transformations and manipulations can be readily obtained from the relevant scientific literature or from standard textbooks in the field. It will be appreciated that where typical or specific process conditions (i.e., reaction temperatures, times, mole ratios of reactants, solvents, pressures, etc.) are given, other process conditions can also be used
35 unless otherwise stated. Optimum reaction conditions may vary with the particular

reactants or solvent used, but such conditions can be determined by one skilled in the art by routine optimization procedures. Those skilled in the art of organic synthesis will recognize that the nature and order of the synthetic steps presented may be varied for the purpose of optimizing the formation of the compounds

5 described herein.

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
10 spectrometry, or by chromatography such as high performance liquid chromatography (HPLC) or thin layer chromatography.

Preparation of compounds can involve the protection and deprotection of various chemical groups. The need for protection and deprotection and the selection of appropriate protecting groups can be readily determined by one skilled
15 in the art. The chemistry of protecting groups can be found, for example, in Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, the entire disclosure of which is incorporated by reference herein for all purposes.

The reactions of the processes described herein can be carried out in
20 suitable solvents which can be readily selected by one skilled in the art of organic synthesis. Suitable solvents typically are substantially nonreactive with the reactants, intermediates, and/or products at the temperatures at which the reactions are carried out, i.e., temperatures that can range from the solvent's freezing temperature to the solvent's boiling temperature. A given reaction can be carried
25 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.

The following examples illustrate various synthetic routes which can be used to prepare compounds of the present teachings. The following examples are
30 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

HPLC for Examples 1-3 was performed using a Waters 2690 instrument,
35 equipped with a Alltima C₁₈ 3 μm 7 x 53 mm column. The mobile phase consisted

of: Solvent A = H₂O and Solvent B = CH₃CN. Detection was performed by UV at 212 nm. The injection volume of samples was 5 μ L. The gradients used are shown in the table below:

5

Gradient		Row	% A	% B
time				
1		2.50	100.0	0.0
2	2.00	2.50	100.0	0.0
3	9.00	2.50	0.0	100.0
4	11.00	2.50	0.0	100.0
5	12.00	2.50	100.0	0.0
6	16.00	2.50	100.0	0.0

Example 1. Preparation of 3-(4-chlorophenyl)-prop-2-yn-1-ol

To a multi-necked flask equipped with a condenser, a thermometer, an additional funnel and a N₂ inlet was charged 1-chloro-4-iodobenzene (100 g, 0.419 mol), EtOAc (500 mL) and Et₃N (50.9 g, 0.503 mol, 1.2 eq). The mixture was brought to reflux (78.1°C) for 15 minutes under N₂ and then cooled to 21°C. To the above mixture were charged PdCl₂(PPh₃)₂ (1.47 g, 0.0021 mol, 0.5 mol%) and CuI (0.40 g, 0.0021 mol, 0.5 mol%). The mixture was stirred for 10 minutes. Propargyl alcohol (28.2 g, 0.503 mol) was added dropwise over 15 minutes at a temperature of 20 to 30°C. The reaction was held for 2 hours at 21°C and was monitored using HPLC as described above. Water (200 mL) was added and the mixture was stirred for 5 min. The aqueous layer was separated as waste. The EtOAc layer, which contained 3-(4-chlorophenyl)-prop-2-yn-1-ol, was washed with water (200 mL) and used directly for the next step. HPLC purity 97%, *t_R* 6.72 min.

Example 2. 3-(4-chlorophenyl)-2-dodecylsulfanylprop-2-en-1-ol

The EtOAc solution from Example 1 was concentrated under reduced pressure to 2~3 volumes, chased with *n*-methylpyrrolidinone (NMP; 300 mL) and charged with NaOH (18.4 g, 0.46 mol, 1.1 eq based on 1-chloro-4-iodobenzene). To the above mixture was added dropwise 1-dodecanethio (119 g, 0.588 mol, 1.4 eq based on 1-chloro-4-iodobenzene) over 15 minutes at 15-25°C. The reaction was stirred at this temperature for 2 hours. Water (300 mL) and EtOAc (500 mL) were added to quench the reaction and the resulting mixture was stirred for 15 minutes. The EtOAc layer was then separated, washed with water (2 x 200 mL),

and filtered through celite (20 g). The solution was concentrated under reduced pressure, chased with MeOH (250 mL) and finally diluted with MeOH (670 mL) to yield a solution containing 3-(4-chlorophenyl)-2-dodecylsulfanylprop-2-en-1-ol. HPLC purity 97%, t_R 11.3 min.

5 Example 3. 1-(4-Chlorophenyl)-3-hydroxypropan-2-one

To the MeOH solution from Example 2, was added dropwise 30% aqueous sulfuric acid (H_2SO_4) (337 mL, 411 g, the ratio of MeOH and 30% H_2SO_4 ~ 2:1) over 20 minutes at 20-30°C. The reaction mixture was heated at 60°C for 16 hours and cooled to room temperature (20°C). Heptane (300 mL) was added, and the mixture
10 was stirred for 15 minutes. The heptane layer was separated, and the MeOH layer was extracted with heptane again (300 mL) and concentrated at 40°C under reduced pressure. Water (700 mL) was added dropwise, and 1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropan-2-one (48 g, 60% for 3 steps) precipitated out and was air-dried at 21°C overnight. HPLC purity 97%; mp 53.5°C. 1H NMR δ (DMSO- d_6 , 300 Mz) 7.36
15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H); ^{13}C NMR δ (DMSO- d_6 , 75 Hz) 208.8, 134.3, 132.3, 131.9, 128.8, 66.1, 44.3; MS 185 [M+1].

Example 4. 2-(4-Chlorobenzyl)-3-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-benzo [h] quinoline-4-carboxylic acid

20 To a 100 mL multi-necked flask was charged 6,7,8,9-tetrahydro-1H-benzo[g]indole-2,3-dione (2.5 g, 12.4 mmol, strength 96.2 %), followed by addition of aqueous potassium hydroxide (KOH) (3.48 g, 62.1 mmol, in 12 mL H_2O). The suspension was heated to 90°C for 1 hour, then cooled to 60°C. A solution of 1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropan-2-one (4.6 g, 24.9 mmol, 2 eq) in THF was added
25 dropwise over 2.5 hours. After 3 hours, the reaction was quenched by addition of THF (10 mL) and acetic acid (4.1 g, 68.3 mmol, 1.1 eq to KOH). The layers were separated and washed with brine (10 mL). Acetic acid (4.1 g, 68.3 mmol, 1.1 eq to KOH) was added to organic layer, and the mixture was heated to 50°C, held for 30 minutes, and then cooled to 21°C and stirred overnight. Solids were collected and
30 washed with 10% methanol in ethanol (10 mL). The solids were suspended in a mixture of water (20 mL) and 10% methanol in ethanol (5 mL) and stirred for 1 hour, filtered and washed with water (5 mL) to give crude product (5.89 g, wet). The crude product was dissolved in THF/DMF (25 mL) at 68°C to form a solution. The solution was clarified and added dropwise at 68°C over 10 minutes with

ethanol/H₂O (47 mL) for crystallization, then cooled to 22°C and stirred for 16 hours. Crystals were collected and dried at 68°C under vacuum to obtain product (7, 1.76 g, 38.2 % for 2 steps (reaction and purification)). HPLC: (strength: 99.8%, purity: 99.3%); mp 198°C; ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 300 MHz) 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.82 (m, 4H); ¹³C δ (DMSO-d₆, 75 MHz) 171.9, 153.0, 151.4, 140.6, 138.3, 135.2, 134.6, 131.6, 131.5, 130.4, 120.8, 123.2, 122.1, 115.6, 39.2, 29.7, 25.3, 23.3, 23.2; MS 368 [M+H].

10 The HPLC analysis conditions for Example 4 were:

For strength: Waters symmetry, C18, 5 μ m, 150x4.6mm @ 30°C, Mobile Phase: 1000 mL H₂O:0.5 mL H₃PO₄: 200 mL THF: 800 mL CH₃CN: 0.5 mL H₃PO₄.

For purity: ACE, C18, 3 μ m, 150x4.6mm; Mobile Phase A: 400 mg ammonium acetate in 800 mL H₂O: 200 mL CH₃CN Mobile Phase B: 400 mg ammonium acetate in 100 mL H₂O: 900 mL CH₃CN.

Flow rate: 1.0 mL/min; detection at UV 215 nm; injection volume of samples: 10 μ L; detector: WATERS PDA 996; and pump: ALLIANCE SYSTEM F.

20

GRADIENT:

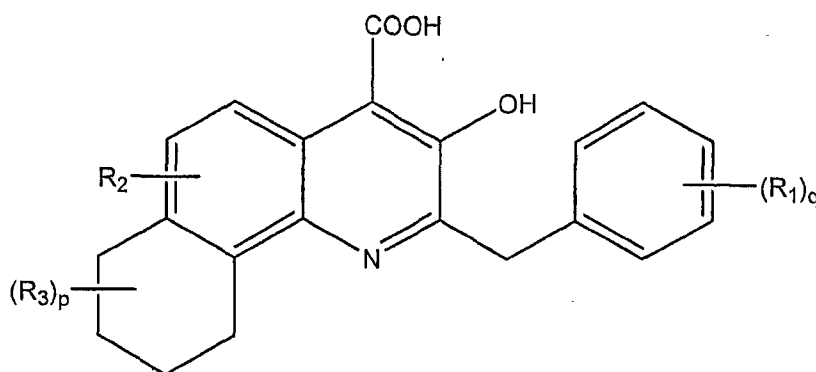
PURITY GRADIENT		
TIME	%A	%B
0	100	0
25	0	100
35	0	100
35.1	100	0
50	100	0

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 for all purposes.

Variations, modifications, and other implementations of what is described herein will occur to those of ordinary skill in the art without departing from the spirit and the essential characteristics of the present teachings. Accordingly, the scope of the present teachings is to be defined not by the preceding illustrative description but instead by the following claims, and all changes that come within the meaning and range of equivalency of the claims are intended to be embraced herein.

What is claimed is:

1. A method for the preparation of a compound of formula VI:



VI

5 wherein:

each R_1 is independently selected from H, halogen, OH, CN, SH, NH_2 , C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, C_{1-6} alkylsulfonamide, C_{1-6} monoalkylamine, C_{1-6} dialkylamine, and C_{1-6} thioalkyl;

10 R_2 is selected from H, halogen, OH, CN, SH, C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, C_{1-6} thioalkyl, C_{6-14} aryl, and 5-14 membered heteroaryl;

wherein said C_{6-14} aryl and said 5-14 membered heteroaryl can each optionally be substituted with up to three substituents selected from halogen, OH, CN, SH, NH_2 , C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl and C_{1-6} thioalkyl; and

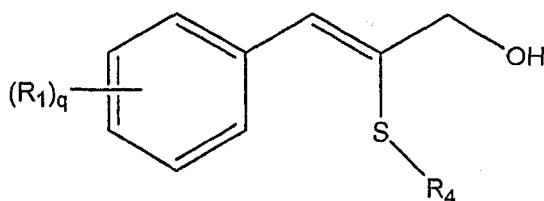
15 wherein said C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl and C_{1-6} thioalkyl can each optionally be substituted with up to three substituents selected from halogen, OH, CN, SH, NH_2 , OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl and C_{1-6} thioalkyl;

20 each R_3 is independently selected from H, halogen, OH, CN, SH, NH_2 , OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl and C_{1-6} thioalkyl; and

p and q are each independently 1, 2 or 3;

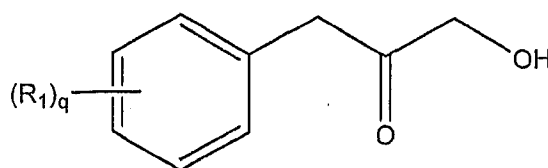
the method comprising:

hydrolyzing a compound of formula III:



III

to provide a compound of formula IV:

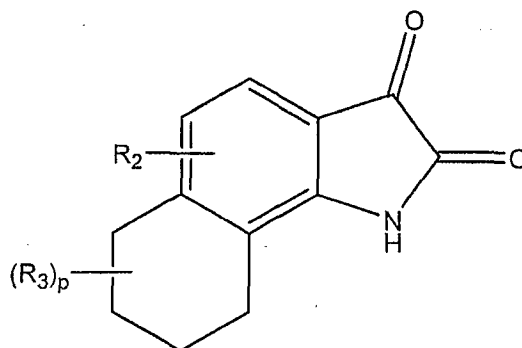


IV

5 wherein R_1 and q are as defined above; and

R_4 is C_{6-18} alkyl, C_{6-18} alkenyl, C_{6-18} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{6-14} arylalkyl, C_{6-14} alkylaryl, an ether having from about 6 to about 18 carbon atoms, or a polyether having from about 6 to about 24 carbon atoms; and

coupling the compound of formula IV with a compound of formula V:

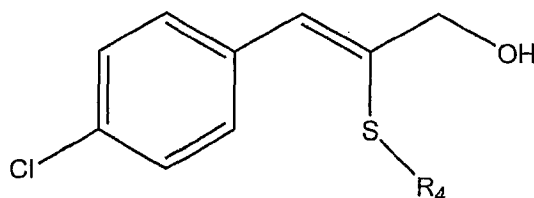


V

wherein R_2 , R_3 , and p are as defined above;

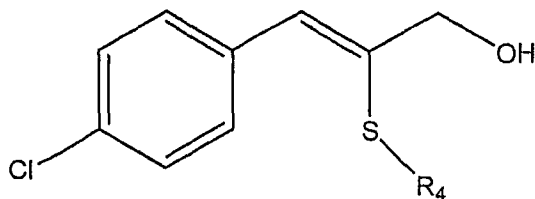
to provide a compound of formula VI.

2. The method of claim 1, wherein p is 1; q is 1; and R_2 and R_3 are each H.
3. The method of claim 1 or 2, wherein p is 1; q is 1; and R_1 is chlorine.
4. The method of any of claims 1-3, wherein compound of formula III has the structure:

wherein R_4 is as defined above.

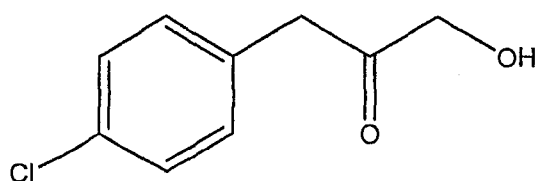
00036 36

5. The method of any of claims 1-4, wherein p is 1; R₂ and R₃ are each H; the compound of formula III has the structure:



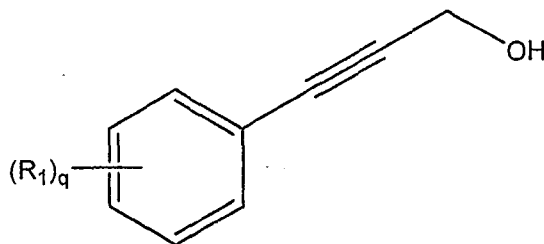
wherein R₄ is as defined above;

5 and the compound of formula IV has the structure:



6. The method of any of claims 1-5, wherein R₄ is n-dodecyl.

7. The method of any of claims 1-6, wherein the compound of formula III is prepared by reacting a compound of formula II:

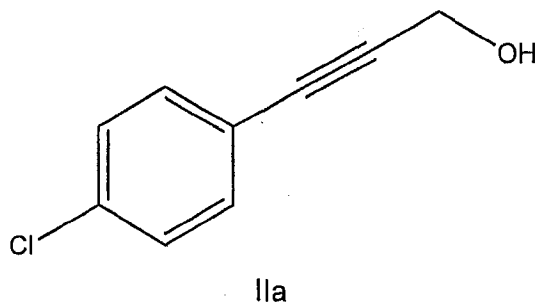


II

with a compound of formula HS-R₄,

wherein R₁, R₄, and q are as defined above.

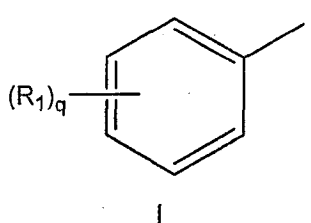
8. The method of any of claims 1-7, wherein the compound of formula III is prepared by reacting a compound of formula IIa:



5

with a compound of formula HS-R₄,
wherein R₄ is as defined above.

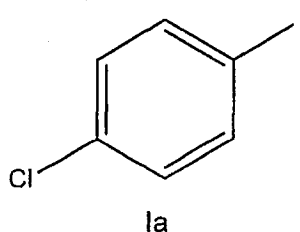
9. The method of claim 7 or 8, wherein the compound of formula II or IIa is prepared by reacting a compound of formula I:



10

with propargyl alcohol,
wherein R₁ and q are as defined above.

10. The method of any of claims 7-9, wherein the compound of formula II or IIa is prepared by reacting a compound of formula Ia:



15

with propargyl alcohol.

11. The method of any of claims 1-10, wherein the hydrolyzing is performed in an acidic medium.

20

12. The method of any of claims 1-11, wherein the hydrolyzing is performed in methanolic sulfuric acid.

13. The method of any of claims 1-12, wherein the coupling is performed in a medium comprising an alcohol and a base.

14. The method of any of claims 1-13, wherein the coupling is performed in a medium comprising aqueous potassium hydroxide and ethanol.

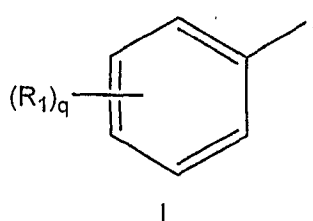
5 15. The method of any of claims 7-14, wherein reacting the compound of formula II or IIa with a compound of formula HS-R₄ is performed in a medium comprising a base and an organic solvent.

10 16. The method of any of claims 7-15, wherein reacting the compound of formula II or IIa with a compound of formula HS-R₄ is performed in a medium comprising sodium hydroxide and N-methyl pyrrolidinone.

17. The method of any of claims 9-16, wherein reacting the compound of formula I or Ia with propargyl alcohol is performed in a medium comprising a transition metal catalyst and a metal halide.

15 18. The method of claim 17, wherein the transition metal catalyst is PdCl₂(PPh₃)₂, and the metal halide is CuI.

19. A synthetic method comprising:
 (i) reacting a compound of formula I:

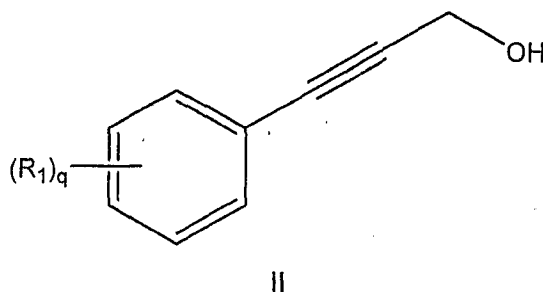


5 wherein:

q is 1, 2 or 3; and

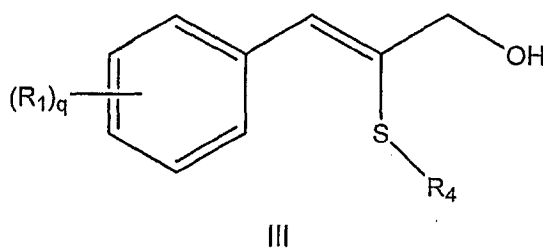
each R_1 is independently selected from H, halogen, OH, CN, SH, NH_2 , C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, C_{1-6} alkylsulfonamide, C_{1-6} monoalkylamine, C_{1-6} dialkylamine, and C_{1-6} thioalkyl;

- 10 with propargyl alcohol to form a compound of formula II:



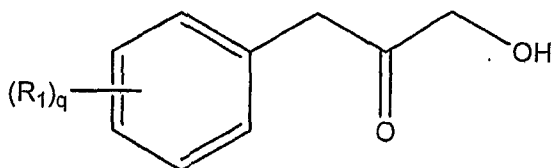
wherein R_1 and q are as defined above;

- 15 (ii) reacting the compound of formula II with a compound of formula $HS-R_4$, wherein R_4 is C_{6-18} alkyl, C_{6-18} alkenyl, C_{6-18} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{6-14} arylalkyl, C_{6-14} alkylaryl, an ether having from about 6 to about 18 carbon atoms, or a polyether having from about 6 to about 24 carbon atoms, to form a compound of formula III:



- 20 wherein R_1 , R_4 , and q are as defined above;

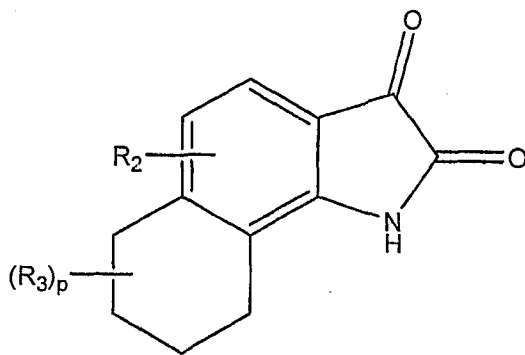
(iii) hydrolyzing the compound of formula III to provide a compound of formula IV:



IV

wherein R_1 and q are as defined above and

(iv) coupling the compound of formula IV with a compound of formula V:



V'

wherein:

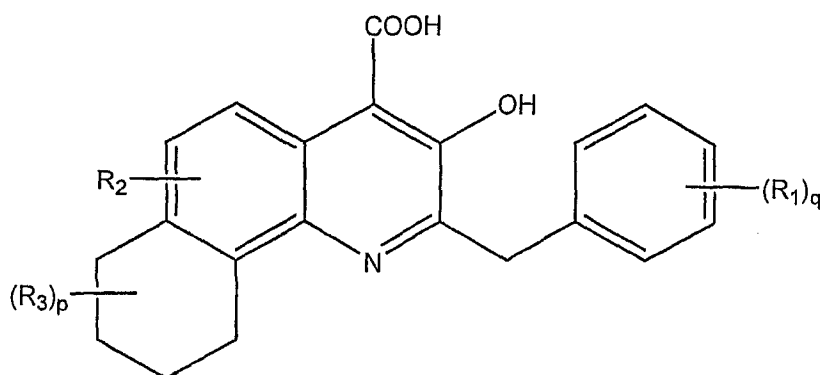
p is 1, 2 or 3;

R_2 is H, halogen, OH, CN, SH, C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl, C_{1-6} thioalkyl, C_{6-14} aryl or 5-14 membered heteroaryl;

wherein said C_{6-14} aryl and said 5-14 membered heteroaryl can each optionally be substituted with up to three substituents selected from the group consisting of halogen, OH, CN, SH, NH_2 , C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl and C_{1-6} thioalkyl; and

wherein said C_{1-6} alkyl, OC_{1-6} alkyl and C_{1-6} thioalkyl can each optionally be substituted with up to three substituents selected from the group consisting of halogen, OH, CN, SH, NH_2 , OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl and C_{1-6} thioalkyl; and

each R_3 is independently selected from H, halogen, OH, CN, SH, NH_2 , OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} perhaloalkyl and C_{1-6} thioalkyl; to provide a compound of formula VI:



VI

wherein R_1 , R_2 , R_3 , p and q are as defined above.

20. The synthetic method of claim 19, wherein p is 1; q is 1; R_2 and R_3 are each H; and R_1 is chlorine attached to the para position of the phenyl ring.

21. The method of claim 19 or 20, wherein step (i) comprises:
providing a mixture comprising a compound of formula I, a transition metal catalyst, a metal halide, a base, and a solvent; and
adding propargyl alcohol to the mixture to form a compound of formula II.

22. The method of claim 21, wherein the transition metal catalyst is $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, the metal halide is CuI , and the base is a tri(lower alkyl)amine.

23. The method of claim 21 or 22, wherein the solvent comprises ethyl acetate.

24. The method of claim 19-23, wherein step (ii) comprises:
providing a mixture comprising a compound of formula II, a solvent, and a base; and
adding the compound of formula HS-R_4 to the mixture to form the compound of formula III.

25. The method of claim 24, wherein the base is a metal hydroxide.

26. The method of claim 24 or 25, wherein the base is NaOH .

27. The method of any of claims 24-26, wherein the solvent comprises N -methylpyrrolidinone and the base is NaOH .

28. The method of any of claims 24-27, comprising quenching the reaction by addition of water.
29. The method of any of claims 21-28, wherein step (iii) comprises:
5 providing a mixture comprising a compound of formula III and an alcohol;
 and
 adding a protic acid to the mixture to form the compound of formula IV.
30. The method of claim 29, wherein the protic acid is aqueous sulfuric acid.
31. The method of claim 29 or 30, wherein the alcohol comprises
10 methanol.
32. The method of any of claims 21-31, wherein step (iv) comprises:
 providing a mixture comprising a compound of formula V in aqueous base;
 heating the mixture; and
 adding the compound of formula IV to the mixture to form the compound of
15 formula VI.
33. The method of claim 32, wherein the base is a metal hydroxide.
34. The method of claim 32 or 33, wherein the base is KOH.
35. The method of any of claims 1-34, comprising isolating the compound of formula VI.
36. The method of any of claims 9-35, wherein the compound of formula
20 II is not isolated.
37. The method of any of claims 7-36, wherein the compound of formula III is not isolated.
38. The method of any of claims 1-37, comprising converting the
25 compound of formula VI to a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or ester thereof.

PROCESOS PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS PARA INHIBICIÓN DE
SELECTINA

CAMPO

5

Las presentes enseñanzas se relacionan con el campo de sustancias antiinflamatorias, y más particularmente con la preparación de los compuestos que actúan como antagonistas de las proteínas de adhesión de mamíferos conocidas como selectinas.

10

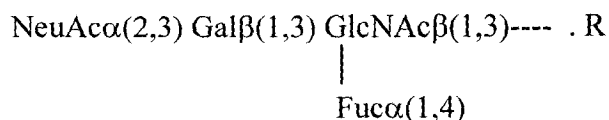
ANTECEDENTES

15 Durante la fase inicial de la inflamación vascular, los leucocitos y plaquetas en el flujo sanguíneo disminuye la velocidad al adherir al endotelio vascular y al exhibir comportamiento "de giro". Este evento de unión molecular se media por la unión específica de una familia de lecitinas tipo "C" o dependientes de calcio, conocidas como selectinas, a ligandos en la superficie de los leucocitos. Hay también varios estados de enfermedad que pueden originar el desencadenamiento deletéreo de la adhesión celular mediada por selectina, tal como trastornos de autoinmunidad, trastornos trombóticos, enfermedades parasíticas, y propagación metastásica de de células de tumor.

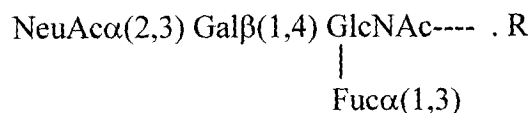
25

El dominio extracelular de una proteína selectina se caracteriza por un dominio similar a lectina en el Terminal N, un dominio similar al factor de crecimiento epidérmico, y números variantes de repeticiones cortas consensus. Se han identificado tres proteínas de selectina humanas, que incluyen selectina P

(anteriormente conocida como PADGEM o GMP-140), selectina E (anteriormente conocida como ELAM-1), y selectina L (anteriormente conocida como LAM-1). Se induce la expresión de la selectina E en células endoteliales mediante citocinas proinflamatorias por vía de su activación transcripcional. La selectina L se expresa constitutivamente sobre leucocitos y parece que juegan un papel clave en alojar linfocitos. La selectina P se almacena en gránulos alfa de plaquetas y los cuerpos de Weibel-Palade de células endoteliales y por lo tanto se puede expresar rápidamente sobre la superficie de estos tipos celulares en respuesta a estímulos proinflamatorios. Las selectinas median la adhesión a través de interacciones específicas con moléculas ligando sobre la superficie de leucocitos. Generalmente los ligandos de selectinas están comprendidos, por lo menos en parte, de una porción de carbohidrato. Por ejemplo, la selectina E se une a los carbohidratos que tienen la estructura terminal:



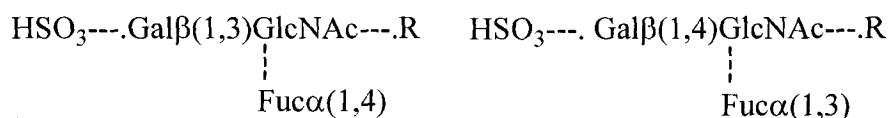
y también a carbohidratos que tienen las estructuras terminales:



en donde R es el restante de la cadena carbohidrato. Estos carbohidratos son antígenos de grupos sanguíneos conocidos y se refieren comúnmente como Lewis Sialilo x y Lewis Sialilo a, respectivamente. La presencia del antígeno Lewis Sialilo x solo

sobre la superficie de una célula endotelial puede ser suficiente para promover la unión a una célula que expresa la selectina E. La selectina E también se une a carbohidratos que tienen las estructuras terminales:

5



como con la selectina E, cada selectina parece unirse a un rango de carbohidratos con afinidades variantes. La fuerza del evento adhesivo mediado por selectina (afinidad de unión) también puede depender de la densidad y el contexto de la selectina sobre la superficie celular.

Los ligandos de glicoproteína estructuralmente diversos, que incluyen GlyCAM-1, CD34, ESL-1 y PSGL-1 pueden unirse a selectinas con evidente alta afinidad. El PSGL-1 es una glicoproteína homodimérica similar a mucina expresada por virtualmente todos los subconjuntos de leucocitos y se reconoce por cada una de las tres selectinas. Sin embargo el PSGL-1 parece ser único en que este es el ligando de selectina P de alta afinidad predominante sobre los leucocitos. La alta afinidad de unión de la selectina P al PSGL-1 requiere un O-glicano que contiene SLex y uno o más residuos de sulfato tirosina dentro del terminal N aniónico del polipéptido PSGL-1 (Ver Sako, D., et al. *Cell* 1995; 82(2): 323-331; Pouyani, N., et al., *Cell* 1995; 82(2): 333-343; Wilkins, P.P., et al., *J. Biol. Chem.* 1995; 270:3922677-22680, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad). La selectina L también reconoce la región del Terminal N del PSGL-1 y tiene requerimientos de unión

dependiente de sulfación similares a aquel de la selectina P. Los requerimientos del ligando de la selectina E parecen ser menos restrictivos ya que este puede unirse a los glicanos que contienen S_{Lex} del PSGL-1 y otras glicoproteínas. A pesar del

5 hecho de que la selectina P transgénica y ratones transgénicos de selectina P/E dobles muestran niveles elevados de neutrófilos en la sangre, estos ratones muestran una respuesta DTH deteriorada y respuesta a peritonitis inducida por tioglicolato (TIP) retrasada (Ver Frenette, P.S., et al., *Thromb Haemost* 1997; 78:1, 60-64,

10 incorporada aquí como referencia en su totalidad). Las formas soluble de PSGL-1 tal como rPSGL-Ig han mostrado eficacia en numerosos modelos animales (Ver Kumar, A., et. al., *Circulation*. 1999, 99(10) 1363-1369; Takada, M., et. al. *J. Clin. Invest.* 1997, 99(11), 2682-2690; Scalia, R., et al., *Circ Res.* 1999,

15 84(1), 93-102, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Adicionalmente, las proteínas de ligando de selectina P, y el gen que codifica el mismo, se han identificado. Ver Patente

20 U.S. No. 5,840,679, incorporada aquí como referencia en su totalidad. Como se demuestra por ratones deficientes de selectina P /LDLR, la inhibición de la selectina P representa un objetivo útil para el tratamiento de aterosclerosis (Ver Johnson, R.C., et al., *J. Clin. Invest.* 1997 99 1037-1043, incorporada aquí como

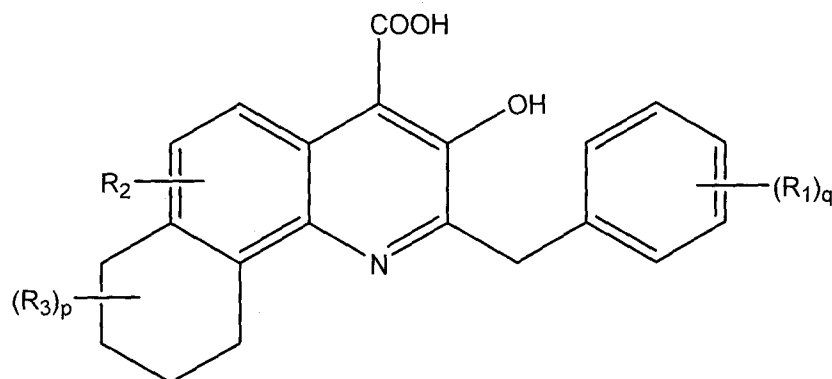
25 referencia en su totalidad). Un incremento en la expresión de la selectina P se ha reportado en el sitio de lesiones ateroscleróticas, y la magnitud de la expresión de selectina P parece correlacionarse con el tamaño de la lesión. Es probable que la adhesión de monocitos mediados por selectina P, contribuye

a la progresión de la placa aterosclerótica (Ver Molenaar, T.J.M., et al., *Biochem. Pharmacol.* 2003 (66) 859-866, incorporada aquí como referencia en su totalidad).

5 Los inhibidores de selectina P isoquinolina sustituidos se describen en la Solicitud de Patente U.S. Serie No. 10/984,522, presentada en Noviembre 9, 2004, que se incorpora como referencia aquí en su totalidad para todos los propósitos como su solicitud de contraparte publicada Europea, es decir, EP 1682510, y la
10 solicitud correspondiente presentada de acuerdo con el Tratado de Cooperación de Patentes es decir la Publicación Internacional No. WO 2005/047258 A2. Dado que el papel de las selectinas en numerosos procesos biológicos importantes, que incluyen los procesos de inflamación y adhesión, y en trastornos tales como
15 aterosclerosis, se puede ver que hay una continúa necesidad para nuevos métodos para preparar inhibidores de selectina.

RESUMEN

20 Las presentes enseñanzas proporcionan métodos para la preparación de los compuestos de la fórmula VI:



VI

que incluyen sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y ésteres de estos, en donde R_1 , R_2 , R_3 , p , y q son como se define aquí.

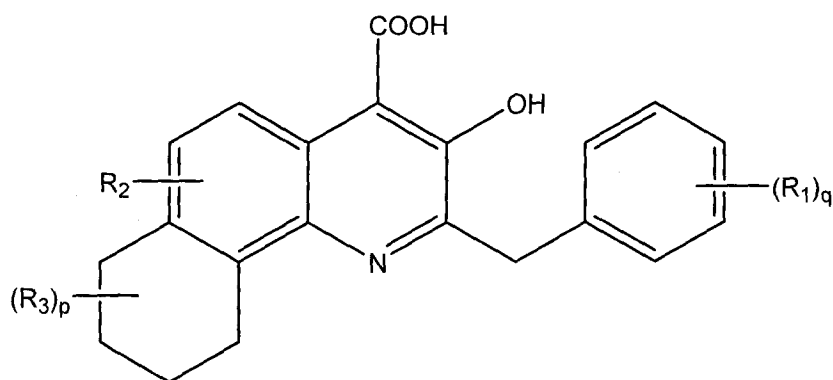
5 Las presentes enseñanzas también se relacionan con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula VI hechos por los métodos descritos aquí, que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y ésteres del compuesto de la fórmula VI.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Las presentes enseñanzas proporcionan métodos para la preparación de los compuestos para antagonizar la adhesión
15 intracelular mediada por selectina. En algunas modalidades, los compuestos tienen la fórmula VI:

20



VI

25

en donde:

p y q son cada uno independientemente 1, 2 o 3;

cada R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, OH, CN, SH, NH_2 , alquilo C_{1-6} , Oalquilo

C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, Operhaloalquilo C₁₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₆, monoalquilamina C₁₋₆, dialquilamina C₁₋₆, y tioalquilo C₁₋₆;

R₂ es H, halógeno, OH, CN, SH, alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆,
5 perhaloalquilo C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄ o heteroarilo de 5-14 miembros;

en donde dicho arilo C₆₋₁₄ y dicho heteroarilo de 5-14 miembros puede cada uno ser opcionalmente sustituido con hasta
10 tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, OH, CN, SH, NH₂, CHO, CO₂H, NO₂, alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆ y tioalquilo C₁₋₆; y

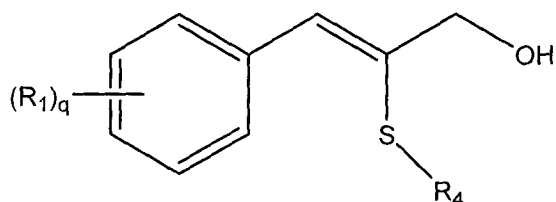
en donde dicho alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆ y tioalquilo C₁₋₆
15 puede cada uno ser opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, OH, CN, SH, NH₂, CHO, CO₂H, NO₂, Oalquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆ y tioalquilo C₁₋₆; y

20 cada R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, OH, CN, SH, NH₂, alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, Operhaloalquilo C₁₋₆, y tioalquilo C₁₋₆,

cuyos compuestos incluyen sales farmacéuticamente
25 aceptables, hidratos, y ésteres de estos.

En varias modalidades, el método para elaborar un compuesto de la fórmula VI comprende:

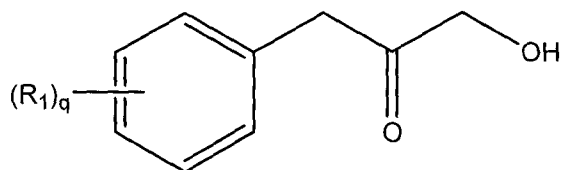
(a) proporcionar el compuesto de la fórmula III:



III

en donde R_1 y q son como se define aquí, y R_4 es alquilo C_6-18 , alquenido C_6-18 , alquinilo C_6-18 , arilo C_6-10 , arilalquilo C_6-14 , alquilarilo C_6-14 , un éter que tiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono, o un poliéter que tiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 24 átomos de carbono;

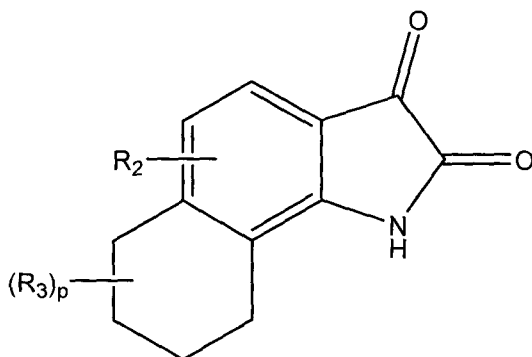
(b) hidrolizar el compuesto de la fórmula III para proporcionar un compuesto de la fórmula IV:



IV

en donde R_1 y q son como se define aquí; y

(c) acoplar el compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V:

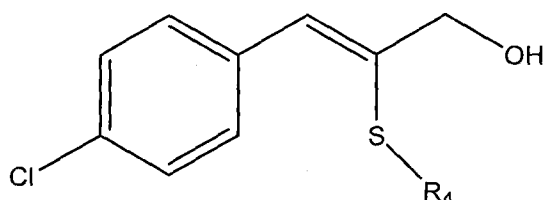


V

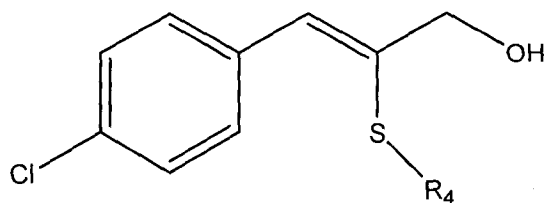
en donde R_2 , R_3 , y p son como se define aquí.

- 5 En algunas modalidades, p es 1; q es 1; y R_2 y R_3 son cada uno H. En algunas modalidades, p es 1; q es 1; y R_1 es cloro.

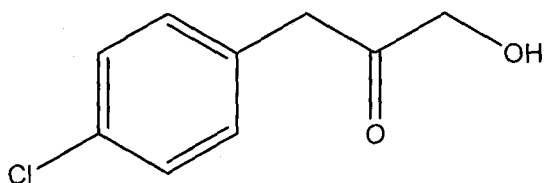
En algunas modalidades, el compuesto III tiene la estructura:



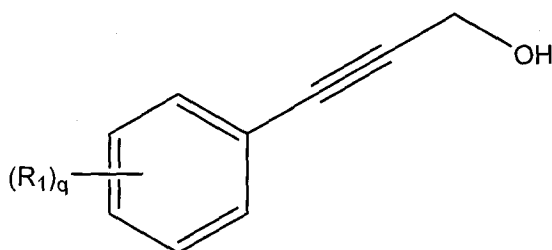
- 15 En algunas modalidades, p es 1; R_2 y R_3 son cada uno H; el compuesto III tiene la estructura:



y el compuesto IV tiene la estructura:

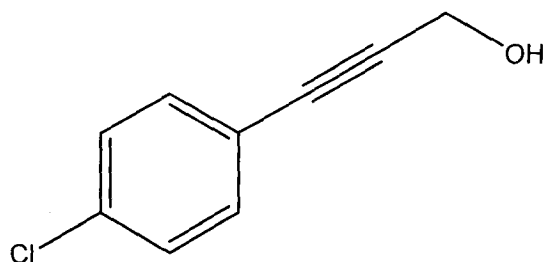


En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula III se prepara mediante reacción de un compuesto de la fórmula II:



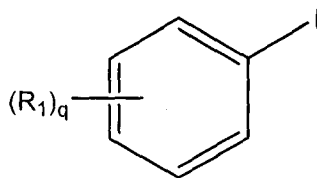
II

con un compuesto tiol de la fórmula $HS-R_4$. Por ejemplo, en algunas modalidades, el compuesto de la fórmula III se puede preparar mediante reacción de un compuesto de la fórmula $HS-R_4$ con un compuesto de la fórmula II en donde q es 1; y R_1 es un átomo de cloro adherido a la posición para del anillo fenilo; es decir, un compuesto de la fórmula IIa:



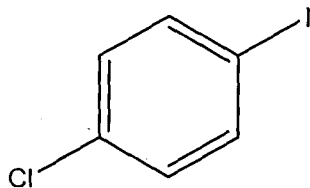
IIa

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula II se prepara mediante reacción de un compuesto de la fórmula I:



I

con alcohol propargílico. Por ejemplo, en algunas modalidades, el compuesto de la fórmula II se puede preparar mediante reacción de un compuesto de la fórmula Ia:



Ia

5 con alcohol propargílico.

En algunas modalidades, la hidrolización del compuesto de la fórmula III en la etapa (b) anterior se puede desarrollar en un medio ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico o sulfúrico acuoso en metanol.

10 En algunas modalidades, el acoplamiento del compuesto de la fórmula IV con el compuesto de la fórmula V en la etapa (c) se puede desarrollar en un medio básico, por ejemplo, un medio que comprende un alcohol y una base, por ejemplo, un medio que comprende hidróxido de metal acuoso, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, y etanol.

20 En algunas modalidades, la reacción del compuesto de la fórmula II y HS-R₄ se puede desarrollar en un medio que comprende una base, por ejemplo, un hidróxido de metal (por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio), metóxido de metal (por ejemplo, metóxido de sodio), o etóxido de metal, y un disolvente orgánico, por ejemplo, N-metil pirrolidinona (NMP), 25 dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), o dioxano.

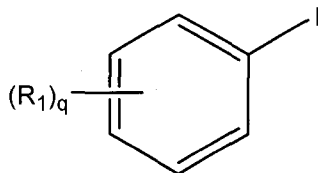
En algunas modalidades, la reacción del compuesto de la fórmula I y alcohol propargílico se desarrolla en un medio que comprende un haluro de metal, por ejemplo, yoduro de cobre (CuI),

y un catalizador, por ejemplo, un catalizador de metal de transición tal como un catalizador que contiene paladio, por ejemplo, Pd/C (con o sin PPh_3), $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, y Pd_2dba_3 .

5

En algunas modalidades, las actuales enseñanzas proporcionan métodos que comprenden:

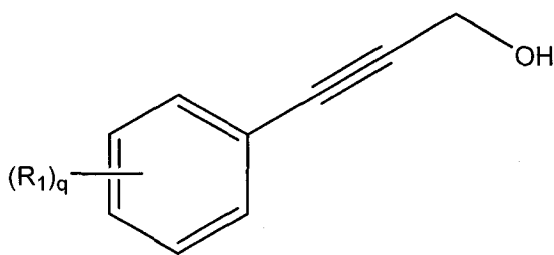
(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I:



I

15 en donde R_1 y q son como se define aquí;

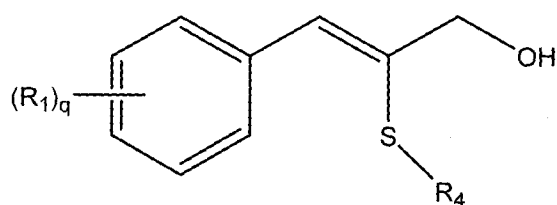
con alcohol propargílico para formar un compuesto de la fórmula II:



II

25 en donde R_1 y q son como se define aquí;

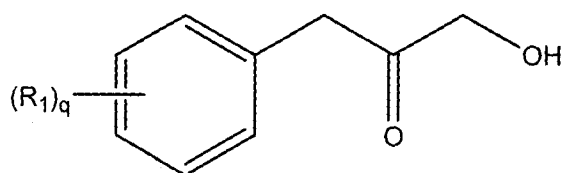
(ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula $\text{HS}-\text{R}_4$, en donde R_4 es como se define aquí, para formar un compuesto de la fórmula III:



III

en donde R_1 , R_4 y q son como se define aquí;

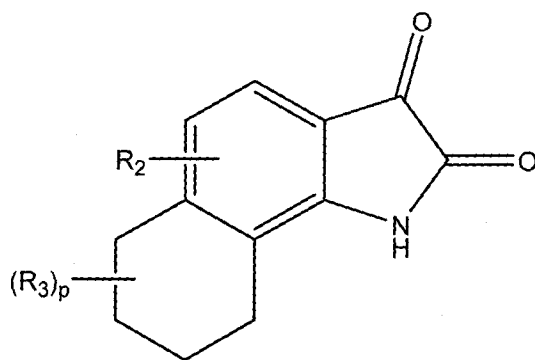
(iii) hidrolizar el compuesto de la fórmula III para proporcionar un compuesto de la fórmula IV:



IV

en donde R_1 y q son como se define aquí; y

(iv) acoplar el compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V:

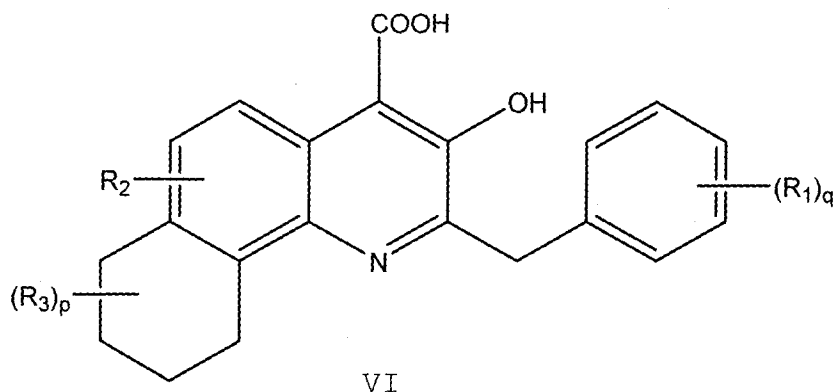


V

en donde R_2 , R_3 y p son como se define aquí;

para proporcionar un compuesto de un compuesto de la fórmula

VI:



en donde R_1 , R_2 , R_3 , p y q son como se define aquí.

10 En algunas modalidades, p es 1; q es 1; R_2 y R_3 son cada uno H; y R_1 es cloro adherido a la posición para del anillo fenilo.

En algunas modalidades, la etapa (i) comprende proporcionar una mezcla que comprende un compuesto de la fórmula I, un catalizador de metal de transición, un haluro de metal, una base y un disolvente; y agregar alcohol propargílico a la mezcla para formar el compuesto de la fórmula II. En algunas modalidades, el catalizador de metal de transición puede ser un catalizador que contiene paladio tal como $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, el haluro de metal puede ser CuI , y la base puede ser una amina o base inorgánica, tal como una alquil amina (por ejemplo, *n*-butilamina, trietilamina (Et_3N), *N,N*-diisopropiletilamina, o piperidina), una aril amina (por ejemplo, piridina o 2,6-lutidina) o un carbonato de metal (por ejemplo, K_2CO_3). En algunas modalidades, el disolvente puede ser un éster (por ejemplo, acetato de etilo), un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF)), piridina, *N,N,N',N'*-tetrametiletlenodiamina (TMEDA), DMSO, o DMF. En algunas modalidades, la base puede ser KOH.

15

20

25

En algunas modalidades, la etapa (ii) comprende proporcionar una mezcla que comprende un compuesto de la fórmula II, un disolvente, y una base, por ejemplo, un hidróxido de metal tal como hidróxido de sodio (NaOH); y agregar el compuesto de la fórmula HS-R₄ a la mezcla para formar el compuesto de la fórmula III. En algunas modalidades, el disolvente en la etapa (ii) puede ser N-metilpirrolidinona y el hidróxido de metal puede ser NaOH.

En algunas modalidades, el método comprende adicionalmente apagar la reacción. En algunas modalidades, la reacción se puede apagar por, por ejemplo, adición de agua.

En algunas modalidades, la etapa (iii) comprende proporcionar una mezcla que comprende un compuesto de la fórmula III y un alcohol; y agregar un ácido prótico, por ejemplo, ácido sulfúrico acuoso, a la mezcla para formar el compuesto de la fórmula IV. En algunas modalidades, el alcohol en la mezcla de la etapa (iii) puede ser metanol.

En algunas modalidades, la etapa (iv) comprende proporcionar una mezcla que comprende un compuesto de la fórmula V en una base acuosa; calentar la mezcla; y agregar el compuesto de la fórmula IV a la mezcla para formar el compuesto de la fórmula VI.

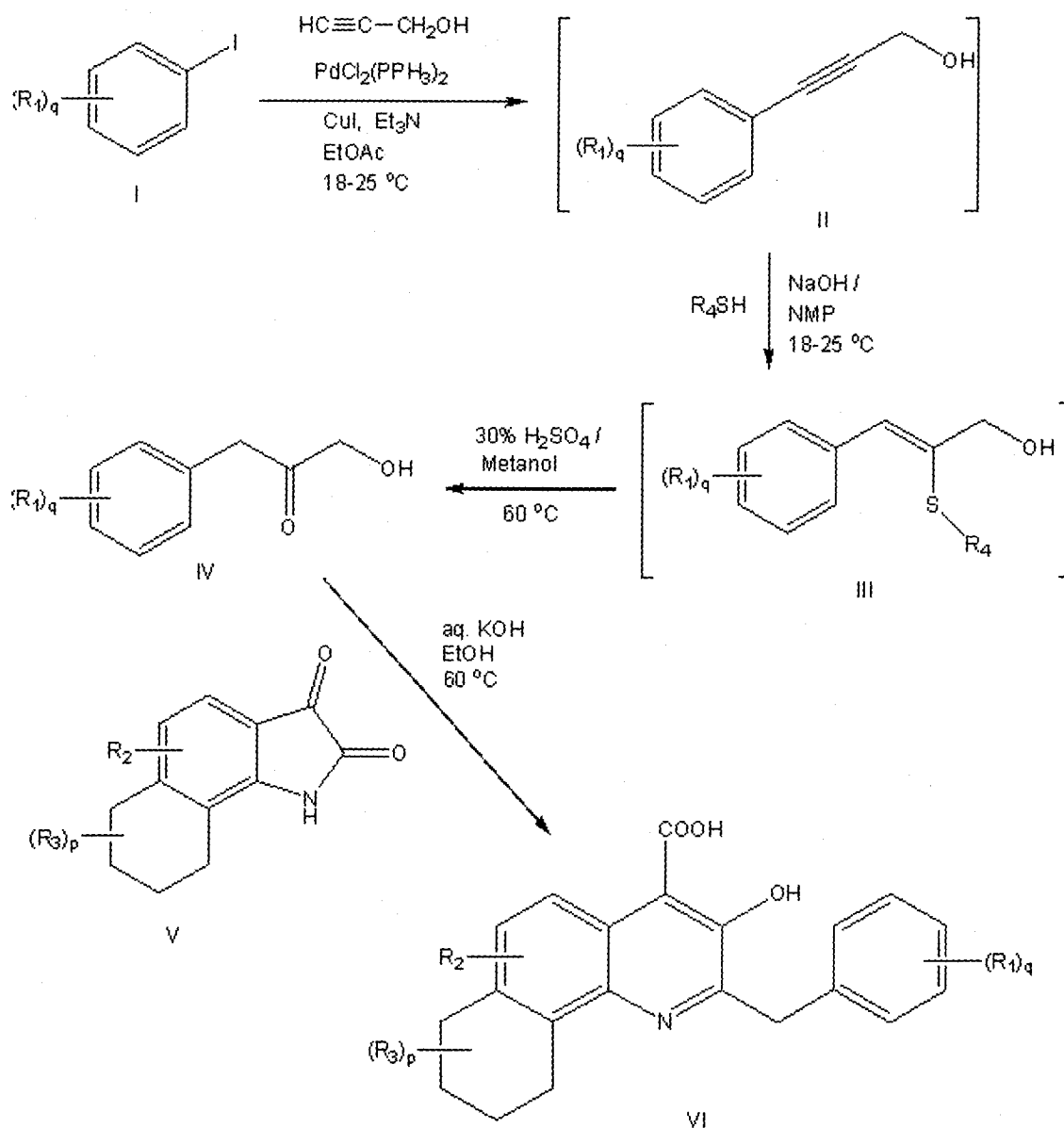
En algunas modalidades, cada uno de los métodos descritos aquí incluyen adicionalmente aislar el compuesto de la fórmula VI.

En algunas modalidades de los métodos descritos aquí, el compuesto de la fórmula II, el compuesto de la fórmula III, o ambos, no se aíslan antes de uso en la siguiente reacción.

5 En algunas modalidades de los métodos descritos aquí, R_4 puede ser n-dodecilo.

En varias modalidades, los compuestos de la fórmula VI se pueden preparar de acuerdo con general Esquema 1 adelante.

Esquema 1



La reacción del compuesto I con alcohol propargílico se puede desarrollar en un disolvente utilizando un catalizador, por ejemplo, un catalizador de metal de transición, un haluro de metal, y una base. Catalizadores de metal de transición adecuados incluyen Cu, Ni, Co, Fe, Mn, Cr, V, Ti, Sc, Y, Zr, Nb, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, La, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, y Hg, y sus complejos donantes, por ejemplo, complejos de fosfina y varias sales, hidróxidos, óxidos, y derivados organometálicos de estos, tal como los haluros, carboxilatos, triflatos, tetrafluoroboratos, hexafluorofosfatos, hexafluoroantimonatos, o sulfatos y derivados de fosfina de estos, así como también combinaciones de los anteriores. En algunas modalidades, el catalizador es un catalizador de metal de transición, por ejemplo un catalizador que contiene paladio, tal como Pd/C (con o sin PPh₃), PdCl₂(MeCN)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(Ph₃P)₄ y Pd₂dba₃. En algunas modalidades, el haluro de metal es un haluro de cobre, por ejemplo, CuI.

Las bases adecuadas para la reacción del compuesto I con alcohol propargílico incluyen una amplia variedad de bases orgánicas e inorgánicas, que incluyen pero no se limitan a, trialquilaminas, por ejemplo, tri(alquilo inferior)aminas ((alquilo C₁₋₆)₃N) tal como trietilamina o tri(alquilo de alto orden)aminas ((alquilo C₁₋₁₀)₃N), bases aromáticas tales como imidazol, N-metilimidazol, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina y di-terc-butilpiridinas, 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), DBU, DBN, DABCO, N-alquilmorfolinas, piperidinas sustituidas, guanidinas y anilinas, quinolina y quinolinas sustituidas, pirrolidinas sustituidas y no sustituidas y piperidinas, hidruros

de metal, hidróxidos, alcóxidos, t-butóxidos, óxidos, carbonatos, y similares. En algunas modalidades, la base es una trialquilamina, por ejemplo, trietilamina.

- 5 La reacción del compuesto de la fórmula I con alcohol propargílico se puede desarrollar en un amplio rango de temperaturas, por ejemplo, de aproximadamente -20° C a aproximadamente 250° C. En algunas modalidades, la reacción se desarrolla a una temperatura de aproximadamente 0° C a
- 10 aproximadamente 50° C, por ejemplo, a temperatura ambiente (es decir, aproximadamente $18-25^{\circ}$ C).

- Una amplia variedad de los disolventes se pueden emplear para la reacción como será evidente para aquellos expertos en la
- 15 técnica. Por ejemplo, disolventes adecuados incluyen agua; alcoholes tales como metanol (MeOH), etanol (EtOH), n-propanol, isopropanol, butanoles y alcoxietanoles; ésteres tales como acetato de etilo (EtOAc), IPAC y BuOAc; hidrocarburos tales como tolueno o xilenos; hidrocarburos clorinados tales como
- 20 diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno y ODCB; nitrilos tales como acetonitrilo (CH_3CN), propionitrilo, benzonitrilo y tolunitrilo; cetonas tales como acetona, MEK, MIBK y ciclohexanona; éteres tales como éter de dietilo, MTBE, TEHF, DME y DEM; otros disolventes apróticos polares tales como
- 25 formamida, DMF, DMA, NMP, DMPU, DMSO, y sulfolano o mezclas de estos. En algunas modalidades, el disolvente es un éster, por ejemplo, acetato de etilo.

Típicamente, el compuesto de la fórmula I se combina con un disolvente y una base, y la mezcla luego se calienta, por ejemplo, a reflujo durante aproximadamente 15 minutos. Posteriormente, la mezcla se puede enfriar, por ejemplo, a temperatura ambiente. El catalizador, por ejemplo, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, y un haluro de metal tal como CuI luego se puede agregar, y después mezclar, el alcohol propargílico se puede agregar, por ejemplo, mientras se mantiene una temperatura baja, por ejemplo, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C . Típicamente, la mezcla de reacción se mantiene a esta temperatura baja durante un periodo de tiempo, por ejemplo, hasta aproximadamente 2 o 3 horas. El compuesto de la fórmula II luego se puede aislar, si se desea, mediante cualquier técnica adecuada. En algunas modalidades, la mezcla de reacción opcionalmente se lava, por ejemplo, con agua, y la mezcla que contienen el compuesto de la fórmula II luego opcionalmente se concentra y se usa directamente en la siguiente etapa de la reacción sin aislamiento del compuesto de la fórmula II.

Típicamente, el compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con un tiol, por ejemplo, de la fórmula R_4SH , en donde R_4 es como se define aquí, en un disolvente en la presencia de una base para proporcionar un compuesto de la fórmula III. Bases adecuadas para la reacción del compuesto II con el tiol incluyen una amplia variedad de bases orgánicas e inorgánicas, que incluyen pero no se limitan a, trialkilaminas, tal como trietilamina, bases aromáticas tales como imidazol, N-metilimidazol, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina y di-terc-butilpiridinas, DMAP, DBU, DBN, DABCO, N-alkilmorfolinas,

piperidinas sustituidas, guanidinas y anilinas, quinolina y quinolinas sustituidas, pirrolidinas sustituidas y no sustituidas y piperidinas, hidruros de metal, hidróxidos, alcóxidos, t-butóxidos, óxidos, carbonatos, y similares. En algunas
5 modalidades, la base es un hidróxido de metal, por ejemplo, hidróxido de sodio.

Como será apreciado por aquellos expertos en la técnica, una variedad de disolventes son adecuados para uso en la reacción del
10 compuesto de la fórmula II y el tiol. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanoles y alcoxietanoles; ésteres tales como EtOAc, IPAc y BuOAc; hidrocarburos tales como tolueno o xilenos; hidrocarburos
15 clorinados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno y orto-diclorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo y tolunitrilo; cetonas tales como acetona, MEK, MIBK y ciclohexanona; éteres tales como éter de dietilo, MTBE, THF, DME y DEM; otros disolventes
20 apróticos polares tales como formamida, DMF, DMA, NMP, DMPU, DMSO, y sulfolano o mezclas de estos. En algunas modalidades, el disolvente es un éster, por ejemplo, acetato de etilo, o un disolvente orgánico que contiene nitrógeno tal como N-metil pirrolidinona; o una combinación de acetato de etilo y N-metil
25 pirrolidinona.

La reacción del compuesto de la fórmula II con el tiol se puede desarrollar en un amplio rango de temperaturas, por ejemplo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 250°C . En ciertas

modalidades, la reacción se desarrolla a una temperatura de aproximadamente 0° C a aproximadamente 50° C, por ejemplo, a temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 18-25° C).

5 La solución de la reacción precedente que contienen el compuesto de la fórmula II opcionalmente se concentra y un disolvente, por ejemplo, se agrega NMP. Un compuesto de la fórmula R_4SH , por ejemplo, 1-dodecanetiol, luego se puede agregar. Después de un tiempo suficiente, la reacción se puede
10 apagar, por ejemplo, mediante adición de agua y un disolvente tal como acetato de etilo. Posteriormente, el compuesto de la fórmula III se puede aislar mediante cualquier técnica adecuada si se desea. En algunas modalidades, después de apagar, las capas de la mezcla de reacción se separan y la capa orgánica se puede lavar
15 con agua, se clarifica, y se diluye con alcohol, por ejemplo, metanol. En ciertas de tales modalidades, la solución resultante que contienen el compuesto de la fórmula III se puede utilizar directamente en la siguiente etapa de la reacción sin aislamiento del compuesto de la fórmula III.

20 La hidrólisis del compuesto de la fórmula III se puede lograr mediante una variedad de técnicas. En algunas modalidades, la hidrólisis se desarrolla en un medio ácido. Una amplia variedad de ácidos se puede emplear en la reacción de hidrólisis.
25 Ácidos adecuados incluyen pero no se limitan a, ácidos próticos tales como HCl, HBr, HI, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y ácidos carboxílicos tales como ácido acético y ácido trifluoroacético. El medio ácido puede incluir adicionalmente uno o más disolventes. Los disolventes adecuados incluyen pero no

se limitan a, agua; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanoles y alcoxietanoles; ésteres tales como EtOAc, IPAC y BuOAc; hidrocarburos tales como tolueno o xilenos; hidrocarburos clorinados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno y ODCB; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo y tolunitrilo; cetonas tales como acetona, MEK, MIBK y ciclohexanona; éteres tales como éter de dietilo, MTBE, TEHF, DME y DEM; otros disolventes apróticos polares tales como formamida, DMF, DMA, NMP, DMPU, DMSO, y sulfolano o mezclas de estos. En algunas modalidades, el disolvente es un alcohol tal como metanol.

La hidrólisis del compuesto de la fórmula III se puede desarrollar en un amplio rango de temperaturas, por ejemplo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 200°C . En ciertas modalidades, la reacción se desarrolla a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C , por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C , o de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C , o a aproximadamente 60°C .

En algunas modalidades, un ácido prótico acuoso, por ejemplo, 30% de ácido sulfúrico, se agrega a una solución alcohólica del compuesto de la fórmula III, tal como la solución descrita anteriormente resultante de la reacción del compuesto de la fórmula II y el compuesto de la fórmula R_4SH . La mezcla de reacción luego se puede calentar, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 60°C , y luego se enfría, por ejemplo, a temperatura ambiente. El tiol no reactivo se puede separar por

una técnica adecuada, por ejemplo, extracción con un disolvente hidrocarburo. El compuesto de la fórmula IV se puede recolectar, por ejemplo, mediante la concentración del medio de reacción y adición de agua para promover la cristalización.

5

El compuesto de la fórmula VI se puede obtener del acoplamiento del compuesto de la fórmula IV con el compuesto de la fórmula V de acuerdo con una reacción Pfitzinger. Típicamente, el compuesto de la fórmula V se calienta en una base acuosa. Se pueden emplear cualquier base adecuada para uso en reacciones Pfitzinger. Ejemplos no limitantes de Bases adecuadas incluyen hidróxidos de metal tales como hidróxido de potasio. La reacción de acoplamiento se puede desarrollar a una temperatura mayor de aproximadamente 50° C, por ejemplo, a aproximadamente 90° C, durante un tiempo suficiente, por ejemplo, aproximadamente una hora. La mezcla de reacción luego típicamente se enfría, por ejemplo, a aproximadamente 60° C. El compuesto de la fórmula IV luego se puede agregar, por ejemplo, en porciones durante un periodo de tiempo, por ejemplo, 1-3 horas. La reacción se puede apagar, por ejemplo, mediante adición de un ácido tal como ácido acético, opcionalmente in un disolvente orgánico tal como THF. El producto se puede aislar mediante cualquier técnica adecuada.

En varias modalidades, en los compuestos de las fórmulas I-VI, p es 1; q es 1; R₂ y R₃ son cada uno H; y R₁ es cloro adherido a la posición para del anillo fenilo.

Los compuestos descrito aquí pueden contener un átomo asimétrico (también referido como un centro quirál), por ejemplo,

en un grupo R_1 , R_2 y/o R_3 , y algunos de los compuestos pueden
contener uno o más átomos o centros asimétricos, que pueden así
dar lugar a isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros. Las
presentes enseñanzas y compuestos descritos aquí incluyen tales
5 isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros (isómeros
geométricos), así como también los estereoisómeros R y S
enantiómericamente puros, racémicos y resueltos, así como también
otras mezclas de los estereoisómeros R y S y sales
farmacéuticamente aceptables de estos. Los isómeros ópticos se
10 puede obtener en forma pura mediante procedimientos estándar
conocidos por aquellos expertos en la técnica, que incluyen, pero
no se limitan a, formación de sal diastereomérica, resolución
cinética, y síntesis asimétrica. Las presentes enseñanzas también
abarcán los isómeros cis y trans de los compuestos que contienen
15 porciones alquénilo (por ejemplo, alquenos e iminas). También se
entiende que las actuales enseñanzas abarcan todos los posibles
regioisómeros, y mezclas de estos, que se pueden obtener en forma
pura mediante procedimientos de separación estándar conocidos por
aquellos expertos en la técnica, e incluyen, pero no se limitan
20 a, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, y
cromatografía líquida de alto desempeño.

Las formas de éster de los presentes compuestos (por
ejemplo, compuestos en donde el CO_2H se convierte a un éster)
25 incluyen las formas de éster farmacéuticamente aceptables
conocidas en la técnica incluyen aquellas que se pueden
metabolizar en la forma de ácido libre, tal como un ácido
carboxílico libre, en el cuerpo del animal, tal como los ésteres
de alquilo correspondiente (por ejemplo, alquilo de 1 a 10 átomos

de carbono), ésteres de alquilo cíclico, (por ejemplo, de 3-10 átomos de carbono), ésteres de arilo (por ejemplo, de 6-20 átomos de carbono) y análogos heterocíclicos de estos (por ejemplo, de 3-20 átomos en el anillo, 1-3 los que pueden ser seleccionados de

5 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre) se pueden utilizar de acuerdo con las actuales enseñanzas. El residuo alcohólico puede llevar sustituyentes adicionales. Ejemplos de ésteres incluyen ésteres de alquilo C_1-C_8 , por ejemplo, ésteres de alquilo C_1-C_6 , tal como éster de metilo, éster de etilo, éster de

10 propilo, éster de isopropilo, éster de butilo, éster de isobutilo, éster de t-butilo, éster de pentilo, éster de isopentilo, éster de neopentilo, éster de hexilo, éster de ciclopropilo, éster de ciclopropilmetilo, éster de ciclobutilo, éster de ciclopentilo, y éster de ciclohexilo; y ésteres de arilo

15 tales como éster de fenilo, éster de bencilo y éster de tolilo.

Se contempla que las actuales enseñanzas también incluyen todas las formas protonadas o no protonadas posibles de los compuestos descritos aquí, así como también solvatos, tautómeros

20 y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Más específicamente, los métodos de las actuales enseñanzas se pueden utilizar para preparar compuestos de la fórmula VI que pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables, que

25 incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preparadas de ácidos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales ácidos incluyen ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, dicloroacético, etenosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico,

glutámico, hippúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, mícico, naftalenosulfónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, ftálico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, toluenosulfónico, y así como también otros ácidos farmacéuticamente aceptables conocidos. Ejemplos representativos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en , *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), incorporada como referencia aquí para todos los propósitos.

Los compuestos de reacción de esta invención con uno o más equivalentes de una base reactiva apropiadamente también pueden preparar sales básicas. Las sales mono y polianiónicas se contemplan, dependiendo en el número de hidrógenos ácidos disponibles para la desprotonación. Las bases apropiadas pueden ser orgánicas o inorgánicas en naturaleza. Por ejemplo, las bases inorgánicas tales como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Na_3PO_4 así como también otras son adecuadas. Las bases orgánicas incluyen aminas, alquil aminas, dialquilaminas, trialquilaminas, varias aminas cíclicas (tal como pirrolidina, piperidina, etc) así como también son adecuadas otras aminas orgánicas. Las sales de alquil amonio cuaternario también se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la invención con un electrófilo orgánico apropiadamente reactivo (tal como yoduro de metilo o triflato de etilo).

Las presentes enseñanzas también incluyen prodrogas de los compuestos descritos aquí. Como se utiliza aquí, "prodroga" se

refiere a una porción que produce, genera o libera un compuesto de las actuales enseñanzas cuando se administra a un sujeto mamífero. Las prodrogas se pueden preparar al modificar grupos funcionales presentes en los compuestos en tal una ruta que las modificaciones se clivan, mediante manipulación de rutina o *in vivo*, de los compuestos progenitores. Ejemplos de prodrogas incluyen compuestos como se describe aquí que contienen uno o más porciones moleculares añadidas a un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, o carboxilo del compuesto, y que cuando se administra a un sujeto mamífero, se cliva *in vivo* para formar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, o carboxilo libre, respectivamente. Ejemplos de prodrogas pueden incluir, pero no se limitan a, acetato, formato y benzoato derivados de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de las actuales enseñanzas. La preparación y el uso de prodrogas se discute en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, las descripciones de las cuales se incorporan como referencia aquí para todos los propósitos.

Los compuestos descritos aquí también se pueden administrar en la forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas son generalmente derivados de fosfolípidos u otras sustancias lípidas, y se forman mediante cristales líquidos mono o multilamelares hidratados que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier líquido farmacológicamente aceptable, no tóxico capaz de formar liposomas.

Los métodos descritos aquí se pueden utilizar para preparar compuestos de la fórmula VI o solvatos derivados funcionales fisiológicamente de estos, que se pueden utilizar ingredientes
5 activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como inhibidores de selectina. El término "inhibidor de selectina" se piensa que significa un compuesto que interfiere con (es decir, antagoniza) la función fisiológica normal de las selectinas en la adhesión intercelular.

10 Las presentes enseñanzas incluyen composiciones farmacéuticas que comprende por lo menos un compuesto hecho por un método descrito aquí y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, excipientes, o diluyentes. Ejemplos de tales
15 portadores son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, tal como, por ejemplo, aquellos descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), la
20 descripción en su totalidad se incorpora como referencia aquí para todos los propósitos. Portadores farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con otros ingredientes en la formulación y son biológicamente aceptables. Los ingredientes activos complementarios también se pueden
25 incorporar dentro de las composiciones farmacéuticas.

Como se utiliza aquí, el término "alquilo" como un grupo o parte de un grupo se destina a denotar grupos hidrocarburos que incluyen hidrocarburos de cadena recta, ramificada y cíclicos. Un

grupo alquilo puede contener 1-20 átomos de carbono. Un grupo alquilo inferior puede contener hasta 4 o hasta 6 átomos de carbono. Un grupo alquilo cíclico puede ser monocíclico (por ejemplo, ciclohexilo) o policíclico (por ejemplo, que contienen sistemas de anillo fusionado, puenteado y/o espiro), en donde los átomos de carbono se localizan dentro o afuera del sistema de anillo. Cualquier posición en el anillo adecuada de un grupo alquilo cíclico puede ser ligado covalentemente a la estructura química definida. Ejemplos de grupos alquilo de cadena recta y ramificada incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo y isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, y t-butilo), grupos pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, y neopentilo), grupos hexilo, y similares. Ejemplos de grupos alquilo cíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, y cicloheptilo.

A través de esta especificación, se debe entender que el término alquilo se destina a abarcar ambos grupos hidrocarburos no cíclicos saturados y grupos hidrocarburos cíclicos saturados. En algunas modalidades, los grupos alquilo son no cíclicos. En otras modalidades, los grupos alquilo son cíclicos. En varias modalidades, los grupos alquilo son cíclicos y non-cíclicos.

Un grupo alquilo puede incluir uno o más sustituyentes halógeno, en cuyo caso el grupo resultante se puede referir como a "haloalquilo." Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , CHCl_2 , CH_2Cl , C_2Cl_5 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, $(\text{CH}_2)_6\text{-CF}_2\text{CCl}_3$, y similares. Grupos

"perhaloalquilo", es decir, grupos alquilo en donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de halógeno (por ejemplo, CF_3 y C_2F_5), se incluyen dentro de la definición de "haloalquilo" pero también se consideran una subclase

5 independiente de haloalquilos.

Como se utiliza aquí, el término "alquenilo" se destina a denotar un grupo alquilo que contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Un grupo alquenilo puede contener 2-20

10 átomos de carbono, pero típicamente tiene un rango pequeño tal como 2-6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, vinilo, alilo, 2-metil-alilo, 4-but-3-enilo, 4-hex-5-enilo, 3-

15 metil-but-2-enilo, ciclohex-2-enilo, y similares. El uno o más enlaces doble carbono-carbono puede ser interno (tal como en 2-butenio) o terminal (tal como en 1-butenio). Ejemplos de grupos alquenilo cíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo,

20 cicloheptatrienilo, y similares.

Como se utiliza aquí, el término "alquinilo" se destina a denotar un grupo alquilo que contiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono. Un grupo alquinilo puede contener 2-20

25 átomos de carbono, pero típicamente tiene un rango pequeño tal como 2-6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo tal como but-1-ino, pentinilo tal como pent-2-ino, etinil-ciclohexilo, y similares. El uno o más enlaces triple de carbono-

carbono pueden ser internos (tal como en 2-butino) o terminales (tal como en 1-butino).

En algunas modalidades, grupos alquilo, alquenoilo, y alquinilo como se definió anteriormente se puede sustituir con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados. En ciertas modalidades, estos grupos se sustituyen con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, entre otros, alcoxi (es decir, O-alquilo, por ejemplo, alcoxi inferior, por ejemplo, O-alquilo C₁₋₆), mono-, di- o trihaloalcoxi (por ejemplo, -O-CX₃ en donde X es halógeno), -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nNHBoc, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, Operhaloalquilo C₁₋₆, halógeno, tioalquilo, CN, OH, SH, (CH₂)_nOSO₃H, (CH₂)_nSO₃H, (CH₂)_nCO₂R₆, OSO₃R₆, SO₃R₆, SO₂R₆, PO₃R₆R₇, (CH₂)_nSO₂NR₈R₉, (CH₂)_nC(=O)NR₈R₉, NR₈R₉, C(=O)R₁₂, arilo, heterociclo, C(=O)arilo, C(=O)heterociclo, OC(=O)arilo, OC(=O)heterociclo, Oarilo, Oheterociclo, arilalquilo, C(=O)arilalquilo, OC(=O)arilalquilo, Oarilalquilo, alquenoilo, alquinilo, y NHCOR₈. Otros ejemplos de tales sustituyentes incluyen fenilo, bencilo, O-fenilo, O-bencilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, CH₂COOH, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, CO₂iPr, C(=O)NH₂, C(=O)NH(C₁-C₆), C(=O)N(C₁-C₆)₂, Salquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, NO₂, NH₂, CF₃, y OCF₃.

Como se utiliza aquí, el término "alcoxi" se destina a denotar un grupo -O-alquilo. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi y isopropoxi), grupos t-butoxi, y similares.

Como se utiliza aquí, "tioalquilo" se refiere a un grupo -S-alquilo. Ejemplos de grupos tioalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos metiltio, etiltio, propiltio (por ejemplo, n-propiltio y isopropiltio), t-butiltio, y similares.

5

Como se utiliza aquí, el término "halógeno" tiene su significado normal del grupo VII de los elementos, que incluyen F, Cl, Br y I.

10 Como se utiliza aquí, el término "anillo carbocíclico" se destina a denotar un sistema de anillo saturado, parcialmente saturado o aromático en el que los átomos en el anillo son cada uno carbono.

15 Como se utiliza aquí, el término "arilo" como un grupo o parte de un grupo se destina a denotar un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico aromático o un sistema de anillo policíclico en donde por lo menos uno de los anillos presentes en el sistema de anillo es un anillo hidrocarburo aromático y

20 cualesquier otros anillos aromáticos presentes en el sistema de anillo incluyen solo hidrocarburos. En algunas modalidades, un grupo arilo monocíclico pueden tener de 6 a 14 átomos de carbono y un grupo arilo policíclico puede tener de 8 a 14 átomos de carbono. De acuerdo con esto, en ciertas modalidades, un arilo es

25 un arilo C₆₋₁₄. Cualquier posición en el anillo adecuada del grupo arilo puede ser ligado covalentemente a la estructura química definida. En algunas modalidades, un grupo arilo puede tener sola anillos carbocíclico aromáticos por ejemplo, grupos fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antracenilo, fenantrenilo, pirenilo, y

similares. En otras modalidades, un grupo arilo puede ser un sistema de anillo policíclico en el que por lo menos un anillo carbocíclico aromático se fusiona (es decir, tiene un enlace en común con) a uno o más anillos heterocicloalquilo o alquilo cíclico. Ejemplos de tales grupos arilo incluyen, entre otros, derivados benzo de ciclopentano (es decir, un grupo indanilo, que es un sistema de anillo alquilo 5,6-bicíclico cíclico/aromático), ciclohexano (es decir, un grupo tetrahidronaftilo, que es un sistema de anillo alquilo 6,6-bicíclico cíclico /aromático), imidazolina (es decir, un grupo bencimidazolinilo, que es un sistema de anillo heterocicloalquilo 5,6-bicíclico /aromático), y piran (es decir, un grupo cromanilo, que es un sistema de anillo heterocicloalquilo 6,6-bicíclico /aromático). Otros ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo, indolinilo, y similares.

En algunas modalidades, un grupo arilo se puede sustituir con hasta 4 sustituyentes independientemente seleccionados. En ciertas modalidades, un grupo arilo se sustituye con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, entre otros, alcoxi (es decir, O-alquilo, por ejemplo, O-alquilo C_{1-6}), mono-, di- o trihaloalcoxi (por ejemplo, $-O-CX_3$ en donde X es halógeno), $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nNHBoc$, alquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} , Operhaloalquilo C_{1-6} , halógeno, tioalquilo, CN, OH, SH, $(CH_2)_nOSO_3H$, $(CH_2)_nSO_3H$, $(CH_2)_nCO_2R_6$, OSO_3R_6 , SO_3R_6 , SO_2R_6 , $PO_3R_6R_7$, $(CH_2)_nSO_2NR_8R_9$, $(CH_2)_nC(=O)NR_8R_9$, NR_8R_9 , $C(=O)R_{12}$, arilo, heterociclo, $C(=O)arilo$, $C(=O)heterociclo$, $OC(=O)arilo$,

OC(=O)heterociclo, Oarilo, Oheterociclo, arilalquilo, C(=O)arilalquilo, OC(=O)arilalquilo, Oarilalquilo, alquil tal como alquilo C₁₋₆, alquenilo, alquinilo, y NHCOR₈, en donde las variables constitutivas se definen aquí. Otros ejemplos de tales

5 sustituyentes incluyen fenilo, bencilo, O-fenilo, O-bencilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, CH₂COOH, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, CO₂iPr, C(=O)NH₂, C(=O)NH(C₁-C₆), C(=O)N(C₁-C₆)₂, Salquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, NO₂, NH₂, CF₃, y OCF₃.

10 Como se utiliza aquí, el término "arilalquilo" se destina a denotar un grupo de la fórmula -alquil-arilo, en donde arilo y alquilo tienen las definiciones anteriores. En algunas modalidades, un grupo aril alquilo se puede sustituir con hasta 4 sustituyentes independientemente seleccionados. En ciertas

15 modalidades, un grupo arilalquilo se sustituye con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados. Ejemplos de tales sustituyentes incluyen, entre otros, alcoxi (es decir, O-alquilo, por ejemplo, O-alquilo C₁₋₆), mono-, di- o trihaloalcoxi (por ejemplo, -O-CX₃ en donde X es halógeno), -(CH₂)_nNH₂, -

20 (CH₂)_nNHBoc, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, Operhaloalquilo C₁₋₆, halógeno, tioalquilo, CN, OH, SH, (CH₂)_nOSO₃H, (CH₂)_nSO₃H, (CH₂)_nCO₂R₆, OSO₃R₆, SO₃R₆, SO₂R₆, PO₃R₆R₇, (CH₂)_nSO₂NR₈R₉, (CH₂)_nC(=O)NR₈R₉, NR₈R₉, C(=O)R₁₂, arilo, heterociclo, C(=O)arilo, C(=O)heterociclo, OC(=O)arilo,

25 OC(=O)heterociclo, Oarilo, Oheterociclo, arilalquilo, C(=O)arilalquilo, OC(=O)arilalquilo, Oarilalquilo, alquilo tal como alquilo C₁₋₆, alquenilo, alquinilo, y NHCOR₈, en donde las variables constitutivas se definen aquí. Otros ejemplos de tales sustituyentes incluyen fenilo, bencilo, O-fenilo, O-bencilo, -

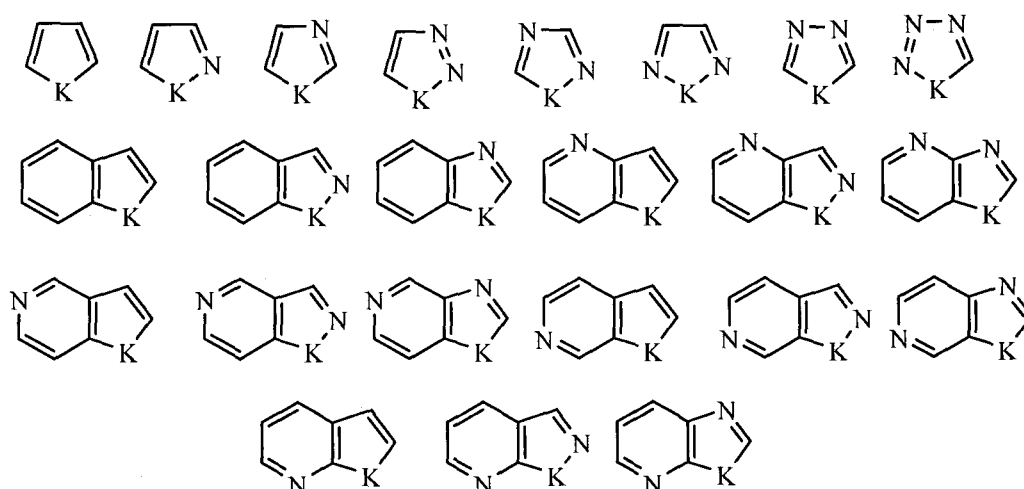
SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, CH₂COOH, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, CO₂iPr, C(=O)NH₂, C(=O)NH(C₁-C₆), C(=O)N(C₁-C₆)₂, Salquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, NO₂, NH₂, CF₃, y OCF₃. En algunas modalidades, el grupo arilalquilo es un grupo bencilo que es
5 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados como se describió anteriormente.

Como se utiliza aquí, "heteroátomo" se destina a denotar un átomo de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno e
10 incluye, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, y selenio.

Como se utiliza aquí, el término "heterociclo" como un grupo o parte de un grupo se destina a denotar un sistema anillo
15 cíclico mono-, bi-, o de orden más alto que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo, y opcionalmente contiene uno o más enlaces dobles o triples. Uno o más N o S átomos en un heterociclo se puede oxidar (por ejemplo, N-óxido de morfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina). En algunas
20 modalidades, los átomos de nitrógeno de los grupos heterocicloalquilo pueden llevar un sustituyente como se describe aquí. Los grupos heterociclo incluyen porciones que contienen heteroátomos cíclicos completamente saturados o y parcialmente saturados (que contienen, por ejemplo, ninguno, o uno o más
25 enlaces dobles). Tales grupos cíclicos no aromáticos completa o parcialmente saturados son también referidos colectivamente aquí como grupos "heterocicloalquilo". Los grupos heterocicloalquilo también pueden uno o más grupos oxo, tal como ftalimida, piperidona, oxazolidinona, pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, piridin-

2(1H)-ona, y similares. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, entre otros, morfolina, tiomorfolina, piran, imidazolidina, imidazolina, oxazolidina, pirazolidina, pirazolina, pirrolidina, pirrolina, tetrahidrofurano, 5 tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, y similares.

Los grupos heterociclo también incluyen porciones que contienen heteroátomos cíclicos que contienen por lo menos un anillo aromático. Tales porciones completa o parcialmente aromáticas también se refieren colectivamente aquí como grupos "heteroarilo". Un grupo heteroarilo, como uno completo, puede tener, por ejemplo, de 5 a 14 átomos en el anillo y contiene 1-5 heteroátomos en el anillo. Los grupos heteroarilo incluyen anillos heteroarilo monocíclico fusionados a uno o más anillos 15 carbocíclicos aromáticos, anillos carbocíclicos no aromáticos, y anillos heterocicloalquilo no aromáticos. De acuerdo con esto, en algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo mono-, bi- o tri-cíclico de 5-14 miembros que tiene uno, dos o 20 tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde por lo menos uno de los anillos es aromático. El grupo heteroarilo se puede adherir a la estructura química definida en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en una estructura estable. De forma general, los anillos heteroarilo no contienen enlaces O-O, S-S, o S-O. Sin embargo, uno o más átomos 25 N o S en un grupo heteroarilo se pueden oxidar (por ejemplo, N-óxido de piridina, S-óxido de tiofeno, S,S-dióxido de tiofeno). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, los sistemas de anillo monocíclico de 5 miembros y bicíclico de 5-6 mostrados adelante:



5

10 en donde K es O, S, NH, o NR'', en donde R'' es un
sustituyente descrito aquí que es adecuado para un átomo de
nitrógeno terciario en el anillo. Ejemplos de tales anillos
heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, pirrol, furano,
tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazol,
15 tetrazol, pirazol, imidazol, isotiazol, tiazol, tiadiazol,
isoxazol, oxazol, oxadiazol, indol, isoindol, benzofurano,
benzotiofeno, quinolina, 2-metilquinolina, isoquinolina,
quinoxalina, quinazolina, benzotriazol, bencimidazol,
benzotiazol, bencisotiazol, bencisoxazol, benzoxadiazol,
20 benzoxazol, cinnolina, 1H-indazol, 2H-indazol, indolizina,
isobenzofurano, naftiridina, ftalazina, pteridina, purina,
oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazopiridina, fuopiridina,
tienopiridina, piridopirimidina, piridopirazina,
piridopiridazina, tienotiazol, tienoxazol, y tienoimidazol.
25 Ejemplos adicionales de grupos heteroarilo incluyen, pero no se
limitan a, 4,5,6,7-tetrahidroindol, tetrahydroquinolina,
benzotienopiridina, benzofuopiridina, y similares. En algunas
modalidades, los grupos heteroarilo se pueden sustituir con hasta

cuatro sustituyentes independientemente seleccionados como se describe aquí.

En algunas modalidades, los grupos heterociclo son:

5

(a) un anillo heterocíclico de cinco miembros que contiene uno a tres heteroátomos en el anillo seleccionados de N, S u O ejemplificado por, pero no limitado a, furano, imidazol, imidazolidina, isotiazol, isoxazol, oxatiazol, oxazol, oxazolina, pirazol, pirazolidina, pirazolina, pirrol, pirrolidina, pirrolina, tiazolina, o tiofeno, el anillo heterocíclico de cinco miembros es opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₁₀ tal como alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₁₀ tal como Oalquilo C₁₋₆, NO₂, NH₂, CN, CF₃, CO₂H; o

15

(b) un anillo heterocíclico de seis miembros que contienen uno a tres heteroátomos en el anillo seleccionados de N, S u O ejemplificado por, pero no limitado a morfolina, oxazina, piperazina, piperidina, piran, pirazina, piridazina, piridina, pirimidina, tiadizina, o tiazina, el anillo heterocíclico de seis miembros es opcionalmente sustituido por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₁₀, Oalquilo C₁₋₁₀, CHO, CO₂H, NO₂, NH₂, CN, CF₃ u OH; or

25

(c) una porción de anillo bicíclica opcionalmente que contiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de N u O ejemplificado por, pero no limitado a, benzodioxina, benzodioxol, benzofurano, chromeno, cinnolina, indazol, indol, indolina, indolizina, isoindol, isoindolina, isoquinolina,

naptaleno, naptiridina, ftalazina, purina, quinazolina, quinolina, o quinolizina, la porción de anillo bicíclica es opcionalmente sustituida por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} , CHO, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 ,
5 CO_2H , u OH.

Como se utiliza aquí, el término "éter" como grupo o parte de un grupo se destina a denotar la fórmula $-R-O-R'$, en donde R y R' son cada uno independientemente seleccionados de grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo y alquilarilo como se definió anteriormente. El término "poliéter" se destina a denotar compuestos que comprenden la fórmula $-R-(O-R')_v$, en donde v puede ser 1 a 10 o mayor, y R y cada R' se seleccionan independientemente de grupos alquilo, alquenilo, alquinilo,
10 arilo, arilalquilo y alquilarilo como se definió anteriormente.

En varios lugares en la presente especificación, los sustituyentes de los compuestos se describen en los grupos o en rangos. Esto se destina específicamente para que la descripción
20 incluya cada una y cada subcombinación individual de los miembros de tales grupos o rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-10} " se destina específicamente a la descripción individualmente de C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_1-C_{10} , C_1-C_9 , C_1-C_8 , C_1-C_7 , C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 , C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_2-C_{10} , C_2-C_9 , C_2-C_8 , C_2-C_7 , C_2-C_6 ,
25 C_2-C_5 , C_2-C_4 , C_2-C_3 , C_3-C_{10} , C_3-C_9 , C_3-C_8 , C_3-C_7 , C_3-C_6 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_{10} , C_4-C_9 , C_4-C_8 , C_4-C_7 , C_4-C_6 , C_4-C_5 , C_5-C_{10} , C_5-C_9 , C_5-C_8 , C_5-C_7 , C_5-C_6 , C_6-C_{10} , C_6-C_9 , C_6-C_8 , C_6-C_7 , C_7-C_{10} , C_7-C_9 , C_7-C_8 , C_8-C_{10} , C_8-C_9 , y C_9-C_{10} alquilo. Mediante otros ejemplos, el término "grupo heteroarilo de 5-13 miembros" de destina específicamente a

individualmente la descripción de un grupo heteroarilo que tiene
5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 5-13, 5-12, 5-11, 5-10, 5-9, 5-8,
5-7, 5-6, 6-13, 6-12, 6-11, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-13, 7-12, 7-
11, 7-10, 7-9, 7-8, 8-13, 8-12, 8-11, 8-10, 8-9, 9-13, 9-12, 9-
5 11, 9-10, 10-13, 10-12, 10-11, 11-13, 11-12, 12-13 átomos en el
anillo.

10 A lo largo de la especificación, las estructuras pueden o no
ser presentadas con nombres químicos. Cuando surge cualquier
inquietud como la nomenclatura, prevalece la estructura.

15 A lo largo de la descripción, cuando las composiciones se
describen por tener, que incluye, o que comprende componentes
específicos, o en donde los procesos se describen por tener, que
incluye, o que comprenden etapas de proceso específico, se
contempla que las composiciones de las actuales enseñanzas
también consisten esencialmente de, o consistan de, los
componentes mencionados, y que los procesos de la actual
enseñanza también consistan esencialmente de, o consistan de, las
20 etapas de proceso mencionadas.

25 En la solicitud, en donde un elemento o componente se dice
que se incluye en y/o se selecciona de una lista de elementos
mencionados o componentes, se debe entender que el elemento o
componente puede ser uno cualquiera de los elementos mencionados
o componentes y se puede seleccionar de un grupo que consiste de
dos o más de los componentes o elementos mencionados.

El uso singular aquí incluye el plural (y viceversa) a menos que se establezca específicamente otra cosa. Adicionalmente, cuando el uso del término "aproximadamente" es antes de un valor cuantitativo, la actual enseñanza también incluye el valor
5 cuantitativo específico en si mismo, a menos que se establezca específicamente otra cosa.

Se debe entender que el orden de las etapas o el orden de desarrollar ciertas acciones es inmaterial mientras que las
10 actuales enseñanzas permanezcan operables. Más aún dos etapas o acciones se pueden conducir simultáneamente.

Los compuestos de las actuales enseñanzas se pueden preparar convenientemente de acuerdo con los procedimientos destacados en
15 los esquemas adelante, a partir de los materiales de partida disponibles comercialmente, los compuestos conocidos en la literatura, o intermedios preparados fácilmente al emplear métodos sintéticos estándar y procedimientos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Los procedimientos y métodos
20 sintéticos estándar para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones de grupos funcionales y manipulaciones se pueden obtener fácilmente a partir de la literatura científica relevante o partir de libros de texto estándar en el campo. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o específicas
25 (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporción de mol de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones de proceso a menos que se establezca otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o disolventes utilizados, pero tales

condiciones se pueden determinar por el experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina. Aquellos expertos en la técnica de la síntesis orgánica reconocerán que la naturaleza y orden de las etapas sintéticas presentadas se pueden
5 variar para el propósito de optimizar la formación de los compuestos descritos aquí.

Los procesos descritos aquí se pueden monitorear con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la
10 formación de producto se puede monitorear por medios espectroscópicos, tal como espectroscopia de resonancia magnética nuclear s (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de
masa, o por cromatografía tal como cromatografía líquida de alto
15 desempeño (HPLC) o cromatografía de capa delgada.

La preparación de los compuestos puede involucrar la protección de desprotección de varios grupos químicos. La
necesidad para la protección y desprotección y la selección de
20 varios grupos apropiados se puede determinar fácilmente por el experto en la técnica. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, in Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, la descripción completa se incorpora como referencia aquí en su
25 totalidad para todos los propósitos.

Las reacciones de los procesos descritos aquí se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que se pueden seleccionar fácilmente por el experto en la técnica de la síntesis orgánica.

Los disolventes adecuados son típicamente y sustancialmente no reactivos con los reactivos, intermedios, y/o productos en las temperaturas en las que las reacciones se llevan a cabo, es decir, temperaturas que pueden variar de temperatura de congelamiento del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada se puede llevar a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, los disolventes adecuados para una etapa de reacción particular se pueden seleccionar.

10

Los siguientes ejemplos ilustran varias rutas sintéticas que se pueden utilizar para preparar compuestos de las actuales enseñanzas. Los siguientes ejemplos se ofrecen para propósito ilustrativo y no están destinados a limitar la invención de ninguna forma. Aquellos expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para dar esencialmente los mismos resultados.

15

EJEMPLOS

20

Se desarrolla el HPLC para los ejemplos 1-3 utilizando un instrumento Waters 2690, equipado con una columna Alltima C₁₈ 3µm 7 x 53 mm. La fase móvil consiste de: el disolvente A = H₂O y el disolvente B = CH₃CN. Se desarrolla la Detección por UV a 212 nm. El volumen de inyección de las muestras es 5 µL. Los gradientes utilizados se muestran en la tabla adelante:

25

Gradiente

	Tiempo	Fila	% A	% B
	1	2.50	100.0	0.0
	2 2.00	2.50	100.0	0.0
5	3 9.00	2.50	0.0	100.0
	4 11.00	2.50	0.0	100.0
	5 12.00	2.50	100.0	0.0
	6 16.00	2.50	100.0	0.0

Ejemplo 1. Preparación de 3-(4-clorofenil)-prop-2-in-1-ol

A un frasco multi-cuello equipado con un condensador, un termómetro, un embudo adicional y una entrada de N₂ se carga 1-cloro-4-yodobenceno (100 g, 0.419 mol), EtOAc (500 mL) y Et₃N (50.9 g, 0.503 mol, 1.2 eq). La mezcla se trae a reflujo (78.1° C) durante 15 minutos bajo N₂ y luego se enfría a 21° C. A la mezcla anterior se cargan PdCl₂(PPh₃)₂ (1.47 g, 0.0021 mol, 0.5 mol%) y CuI (0.40 g, 0.0021 mol, 0.5 mol%). La mezcla se agita durante 10 minutos. Se agrega en forma de gota alcohol propargílico (28.2 g, 0.503 mol) durante 15 minutos a una temperatura de 20 a 30° C. La reacción se sostiene durante 2 horas a 21° C y se monitorea utilizando HPLC como se describió anteriormente. Se agrega agua (200 mL) y la mezcla se agita durante 5 min. La capa acuosa se separa como basura. La capa de EtOAc, que contiene 3-(4-clorofenil)-prop-2-in-1-ol, se lava con agua (200 mL) y se usa directamente para la siguiente etapa. Pureza HPLC 97%, t_R 6.72 min.

Ejemplo 2. 3-(4-clorofenil)-2-dodecilsulfanilprop-2-en-1-ol

La solución de EtOAc del Ejemplo 1 se concentra bajo presión reducida a 2~3 volúmenes, se persigue con n-metilpirrolidinona (NMP; 300 mL) y se carga con NaOH (18.4 g, 0.46 mol, 1.1 eq basado en 1-cloro-4-yodobenceno). A la mezcla anterior se agrega en forma de gota 1-dodecanetio (119 g, 0.588 mol, 1.4 eq basado en 1-cloro-4-yodobenceno) durante 15 minutos a 15-25° C. La reacción se agita a esta temperatura durante 2 horas. Se agregan agua (300 mL) y EtOAc (500 mL) para apagar la reacción y la mezcla resultante se agita durante 15 minutos. La capa de EtOAc luego se separa, se lava con agua (2 x 200 mL), y se filtra a través de celita (20 g). La solución se concentra bajo presión reducida, se persigue con MeOH (250 mL) y finalmente se diluye con MeOH (670 mL) para producir una solución que contienen 3-(4-clorofenil)-2-dodecilsulfanilprop-2-en-1-ol. Pureza HPLC 97%, t_R 11.3 min.

Ejemplo 3. 1-(4-Clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ona

A la solución de MeOH del Ejemplo 2, se agrega en forma de gota 30% de ácido sulfúrico acuoso (H_2SO_4) (337 mL, 411 g, la proporción de MeOH y 30% H_2SO_4 ~ 2:1) durante 20 minutos a 20-30° C. La mezcla de reacción se calienta a 60° C durante 16 horas y se enfría a temperatura ambiente (20° C). Se agrega heptano (300 mL), y la mezcla se agita durante 15 minutos. La capa de heptano se separa, y la capa de MeOH se extrae con heptano de nuevo (300 mL) y se concentra a 40° C bajo presión reducida. se agrega en forma de gota Agua (700 mL), y 1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ona (48 g, 60% durante 3etapas) se precipita y se seca al aire

a 21° C durante la noche. Pureza HPLC 97%; mp 53.5° C. ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300 Mz) 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H); ¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 75 Hz) 208.8, 134.3, 132.3, 131.9, 128.8, 66.1, 44.3; MS 185 [M+1].

Ejemplo 4. ácido 2-(4-Clorobencil)-3-hidroxi-7,8,9,10-tetrahidro-benzo [h] quinolina-4-carboxílico

En un frasco multi-cuello de 100 mL se carga 6,7,8,9-tetrahidro-1H-benzo[g]indol-2,3-diona (2.5 g, 12.4 mmol, resistencia 96.2 %), seguido mediante adición de hidróxido de potasio acuoso (KOH) (3.48 g, 62.1 mmol, en 12 mL H₂O). La suspensión se calienta a 90° C durante 1 hora, luego se enfría a 60° C. Se agrega en forma de gota una solución de 1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ona (4.6 g, 24.9 mmol, 2 eq) en THF durante 2.5 horas. Después de 3 horas, la reacción se apaga mediante adición de THF (10 mL) y ácido acético (4.1 g, 68.3 mmol, 1.1 eq to KOH). Las capas se separan y se lavan con solución salina (10 mL). Se agrega ácido acético (4.1 g, 68.3 mmol, 1.1 eq a KOH) una capa orgánica, y la mezcla se calienta a 50° C, se mantiene durante 30 minutos, y luego se enfría a 21° C y se agita durante la noche. Los sólidos se recolectan y se lavan con 10% de metanol en etanol (10 mL). Los sólidos se suspenden en una mezcla de agua (20 mL) y 10% de metanol en etanol (5 mL) y se agitan durante 1 hora, se filtran y se lavan con agua (5 mL) para dar el producto crudo (5.89 g, húmedo). El producto crudo se disuelve en THF/DMF (25 mL) a 68° C para formar una solución. La

solución se clarifica y se agrega en forma de gota a 68° C durante 10 minutos con etanol/H₂O (47 mL) para cristalización, luego se enfría a 22° C y se agita durante 16 horas. Los cristales se recolectan y se secan a 68° C bajo vacío para
5 obtener el producto (7, 1.76 g, 38.2 % durante 2 etapas (la reacción y purificación)). HPLC: (resistencia: 99.8%, pureza: 99.3%); pf 198° C; ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300 MHz) 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.82 (m, 4H); ¹³C δ (DMSO-d₆, 75 MHz)
10 171.9, 153.0, 151.4, 140.6, 138.3, 135.2, 134.6, 131.6, 131.5, 130.4, 120.8, 123.2, 122.1, 115.6, 39.2, 29.7, 25.3, 23.3, 23.2; MS 368 [M+H].

Las condiciones de análisis HPLC por ejemplo 4 son:

15

Para la resistencia: Waters symmetry, C18, 5µm, 150x4.6mm @ x30° C, Fase móvil: 1000 mL H₂O:0.5 mL H₃PO₄: 200 mL THF: 800 mL de CH₃CN: 0.5 mL de H₃PO₄.

20

Para la pureza: ACE, C18, 3µm, 150x4.6mm; Fase móvil A: 400 mg de acetato de amonio en 800 mL de H₂O: 200 mL de CH₃CN Fase móvil B: 400 mg de acetato de amonio en 100 mL de H₂O: 900 mL de CH₃CN.

25

Tasa de flujo: 1.0 mL/min; detección en UV 215 nm; volumen de inyección de las muestras: 10 µL; detector: WATERS PDA 996; y bomba: ALLIANCE SYSTEM F.

5 GRADIENTE:

PUREZA GRADIENTE		
TIEMPO	%A	%B
0	100	0
25	0	100
35	0	100
35.1	100	0
50	100	0

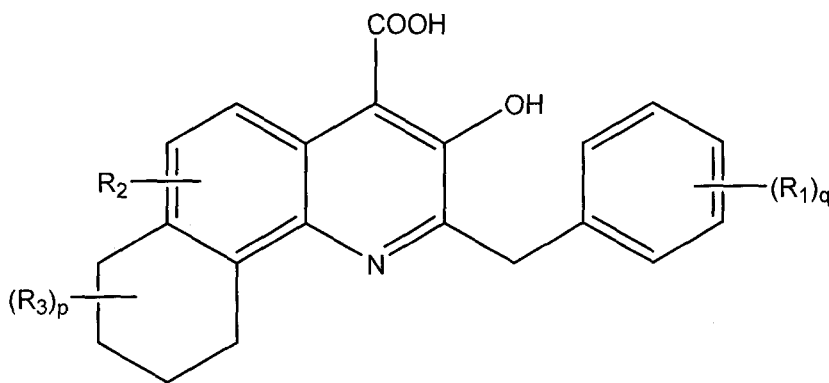
15 Se destina que cada una de las patentes, solicitudes y publicaciones impresas que incluyen los textos mencionados en este documento de patente se incorporan como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

20 Las variaciones, modificaciones y otras implementaciones de lo que está descrito aquí se les ocurrirá a aquellos medianamente versados en la técnica sin apartarse del espíritu y características esenciales de las actuales enseñanzas. De acuerdo con esto, el alcance de las actuales enseñanzas es definido no por la descripción ilustrativa precedente sino que por el
25 contrario por las siguientes reivindicaciones, y todos los cambios que vienen dentro del significado y el rango de equivalencia de las reivindicaciones se destinan a ser abarcadas aquí.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

- 5 1. Un método para la preparación de un compuesto de la fórmula VI:



VI

15 en donde:

cada R_1 se selecciona independientemente de H, halógeno, OH, xCN, SH, NH_2 , alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , alquilsulfonamida C_{1-6} , monoalquilamina C_{1-6} , dialquilamina C_{1-6} , y tioalquilo C_{1-6} ;

R_2 se selecciona de H, halógeno, OH, CN, SH, alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5-14 miembros;

25 en donde dicho arilo C_{6-14} y dicho heteroarilo de 5-14 miembros puede cada uno ser opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, CN,

SH, NH₂, alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆ y tiaoalquilo C₁₋₆; y

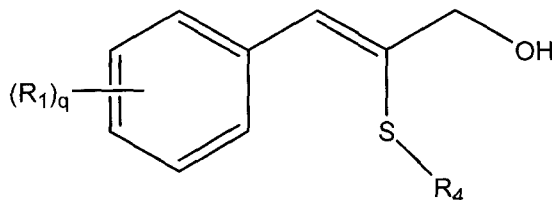
5 en donde dicho alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆ y tiaoalquilo C₁₋₆ puede cada uno ser opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de halógeno, OH, CN, SH, NH₂, Oalquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆ y tiaoalquilo C₁₋₆;

10 cada R₃ se selecciona independientemente de H, halógeno, OH, CN, SH, NH₂, Oalquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆ y tiaoalquilo C₁₋₆; y

p y q son cada uno independientemente 1, 2 o 3;

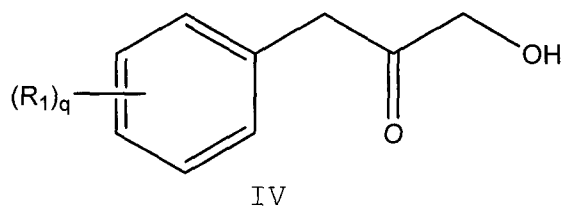
15 el método comprende:

hidrolizar un compuesto de la fórmula III:



III

20 para proporcionar un compuesto de la fórmula IV:



5

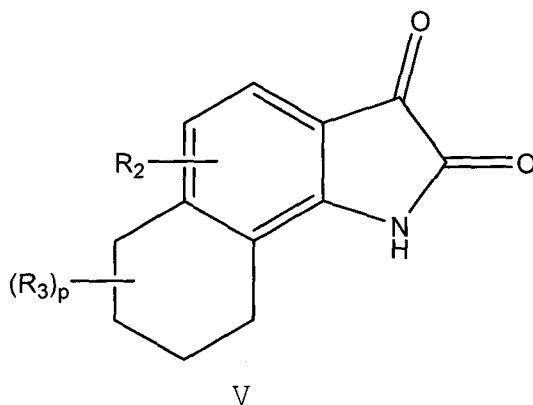
en donde R_1 y q son como se definió anteriormente; y

R_4 es alquilo C_{6-18} , alquenilo C_{6-18} , alquinilo C_{6-18} , arilo C_{6-10} , arilalquilo C_{6-14} , alquilarilo C_{6-14} , un éter que tiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono, o un poliéter que tiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 24 átomos de carbono; y

10

acoplar el compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V:

15



20

en donde R_2 , R_3 , y p son como se definió anteriormente;

25

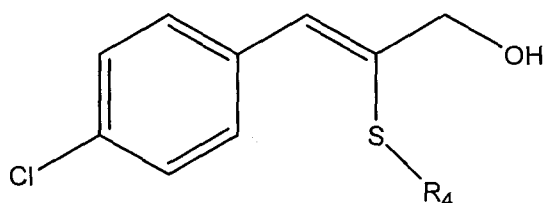
para proporcionar un compuesto de la fórmula VI.

2. El método de la reivindicación 1, en donde p es 1; q es 1; y R_2 y R_3 son cada uno H.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde p es 1; q es 1; y R_1 es cloro.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en

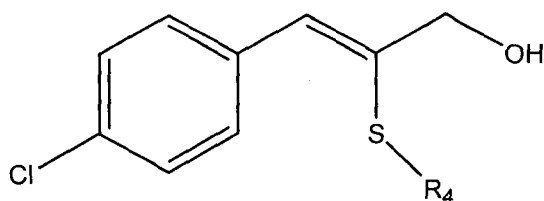
5 donde compuesto de la fórmula III tiene la estructura:



en donde R_4 es como se definió anteriormente.

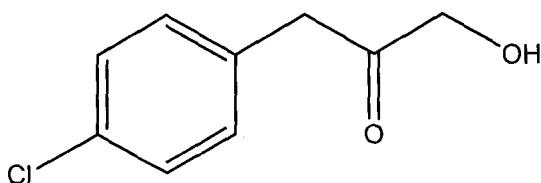
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en

15 donde p es 1; R_2 y R_3 son cada uno H; el compuesto de la fórmula III tiene la estructura:



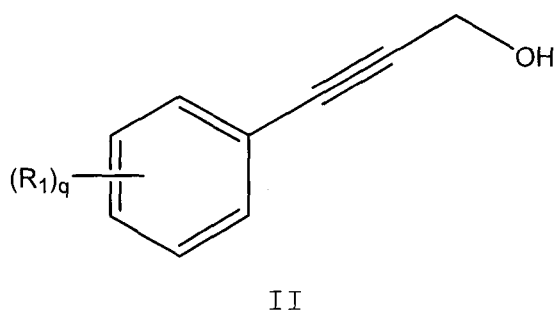
en donde R_4 es como se definió anteriormente;

y el compuesto de la fórmula IV tiene la estructura:



6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R_4 es n-dodecilo.

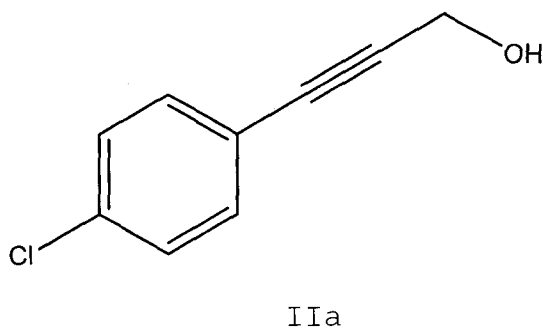
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto de la fórmula III se prepara al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



con un compuesto de la fórmula $HS-R_4$,

en donde R_1 , R_4 , y q son como se definió anteriormente.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el compuesto de la fórmula III se prepara al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IIa:

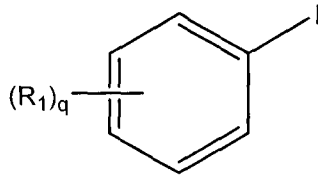


con un compuesto de la fórmula $HS-R_4$,

en donde R_4 es como se definió anteriormente.

9. El método de la reivindicación 7 o 8, en donde el compuesto de la fórmula II o IIa se prepara al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I:

5



I

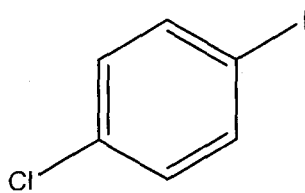
10

con alcohol propargílico,

en donde R_1 y q son como se definió anteriormente.

- 15 10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en donde el compuesto de la fórmula II o IIa se prepara al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula Ia:

20



Ia

con alcohol propargílico.

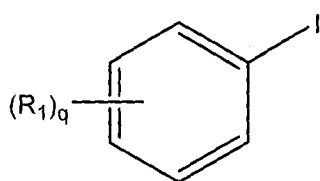
- 25 11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la hidrolización se desarrolla en un medio ácido.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la hidrolización se desarrolla en ácido sulfúrico metanólico.
- 5 13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el acoplamiento se desarrolla en un medio que comprende un alcohol y una base.
- 10 14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el acoplamiento se desarrolla en un medio que comprende hidróxido de potasio acuoso y etanol.
- 15 15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 7-14, en donde la reacción del compuesto de la fórmula II o IIa con un compuesto de la fórmula $HS-R_4$ se desarrolla en un medio que comprende una base y un disolvente orgánico.
- 20 16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 7-15, en donde la reacción del compuesto de la fórmula II o IIa con un compuesto de la fórmula $HS-R_4$ se desarrolla en un medio que comprende hidróxido de sodio y N-metil pirrolidinona.
- 25 17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9-16, en donde la reacción del compuesto de la fórmula I o Ia con alcohol propargílico se desarrolla en un medio que comprende un catalizador de metal de transición y un haluro de metal.

18. El método de la reivindicación 17, en donde el catalizador de metal de transición es $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, y el haluro de metal es CuI .

5 19. Un método sintético comprende:

(i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I:



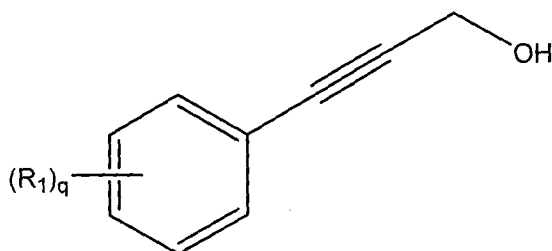
I

en donde:

15 q es 1, 2 o 3; y

cada R_1 se selecciona independientemente de H, halógeno, OH, CN, SH, NH_2 , alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , alquilsulfonamida C_{1-6} , monoalquilamina C_{1-6} , dialquilamina C_{1-6} , y tioalquilo C_{1-6} ;

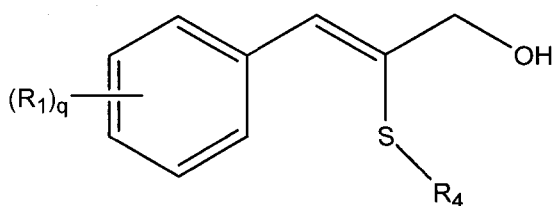
con alcohol propargílico para formar un compuesto de la fórmula II:



II

en donde R_1 y q son como se definió anteriormente;

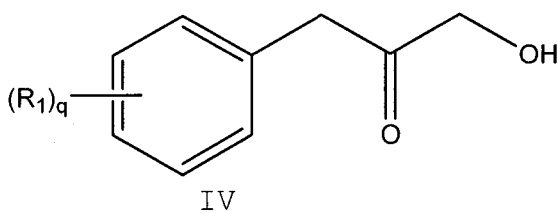
(ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula $HS-R_4$, en donde R_4 es alquilo C_6-18 , alquenilo C_6-18 , alquinilo C_6-18 , arilo C_6-10 , arilalquilo C_6-14 , alquilarilo C_6-14 , un éter que tiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono, o un poliéter que tiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 24 átomos de carbono, para formar un compuesto de la fórmula III:



III

en donde R_1 , R_4 , y q son como se definió anteriormente;

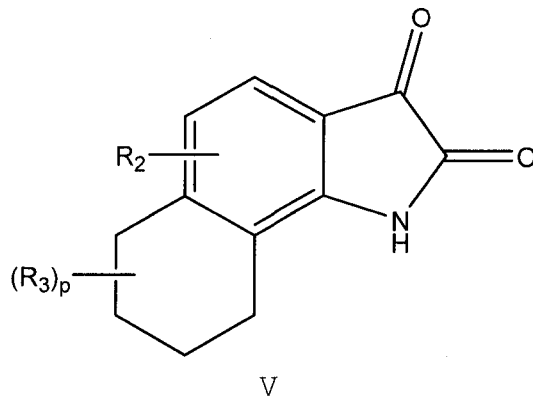
(iii) hidrolizar el compuesto de la fórmula III para proporcionar un compuesto de la fórmula IV:



IV

en donde R_1 y q son como se definió anteriormente y

(iv) acoplar el compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V:



en donde:

p es 1, 2 o 3;

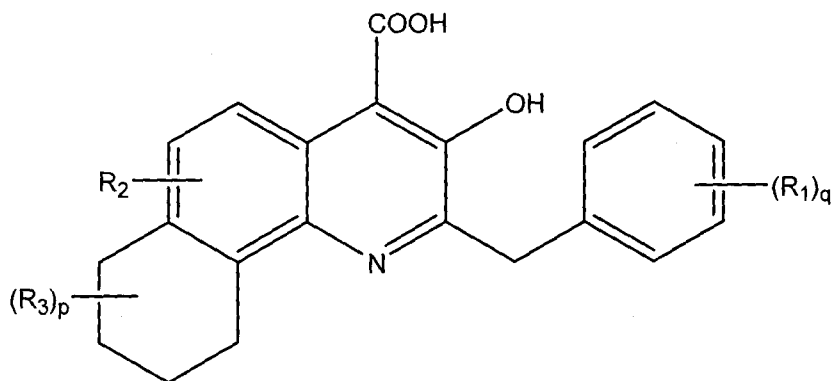
R_2 es H, halógeno, OH, CN, SH, alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-14} o heteroarilo de 5-14 miembros;

en donde dicho arilo C_{6-14} y dicho heteroarilo de 5-14 miembros puede cada uno ser opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, OH, CN, SH, NH_2 , alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} y tioalquilo C_{1-6} ; y

en donde dicho alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} y tioalquilo C_{1-6} puede cada uno ser opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, OH, CN, SH, NH_2 , Oalquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} y tioalquilo C_{1-6} ; y

cada R_3 se selecciona independientemente de H, halógeno, OH, CN, SH, NH_2 , Oalquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} y tioalquilo C_{1-6} ;

para proporcionar un compuesto de la fórmula VI:



VI

en donde R_1 , R_2 , R_3 , p y q son como se definió anteriormente.

20. El método sintético de la reivindicación 19, en donde p es 1; q es 1; R_2 y R_3 son cada uno H; y R_1 es cloro adherido a la posición para del anillo fenilo.

21. El método de la reivindicación 19 o 20, en donde la etapa (i) comprende:

proporcionar una mezcla que comprende un compuesto de la fórmula I, un catalizador de metal de transición, un haluro de metal, una base, y un disolvente; y

agregar alcohol propargílico a la mezcla para formar un compuesto de la fórmula II.

22. El método de la reivindicación 21, en donde el catalizador de metal de transición es $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, el haluro de metal es CuI , y la base es una tri(alquilo inferior)amina.

23. El método de la reivindicación 21 o 22, en donde el disolvente comprende acetato de etilo.

5 24. El método de la reivindicación 19-23, en donde la etapa (ii) comprende:

proporcionar una mezcla que comprende un compuesto de la fórmula II, un disolvente, y una base; y

10 25. agregar el compuesto de la fórmula HS-R₄ a la mezcla para formar el compuesto de la fórmula III.

15 26. El método de la reivindicación 24, en donde la base es un hidróxido de metal.

27. El método de la reivindicación 24 o 25, en donde la base es NaOH.

20 28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en donde el disolvente comprende N-metilpirrolidinona y la base es NaOH.

25 29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24-27, comprende apagar la reacción mediante adición de agua.

30 30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 21-28, en donde la etapa (iii) comprende:

proporcionar una mezcla que comprende un compuesto de la fórmula III y un alcohol; y

agregar un ácido prótico a la mezcla para formar el compuesto de la fórmula IV.

30. El método de la reivindicación 29, en donde el ácido prótico es ácido sulfúrico acuoso.

31. El método de la reivindicación 29 o 30, en donde el alcohol comprende metanol.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 21-31, en donde la etapa (iv) comprende:

proporcionar una mezcla que comprende un compuesto de la fórmula V en base acuosa;

calentar la mezcla; y

agregar el compuesto de la fórmula IV a la mezcla para formar el compuesto de la fórmula VI.

33. El método de la reivindicación 32, en donde la base es un hidróxido de metal.

34. El método de la reivindicación 32 o 33, en donde la base es KOH.

35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, comprende aislar el compuesto de la fórmula VI.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9-35, en
5 donde el compuesto de la fórmula II no se aísla.

37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 7-36, en donde el compuesto de la fórmula III no se aísla.

10 38. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-37, que comprende convertir el compuesto de la fórmula VI a una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o éster de este.

15 39. Una composición farmacéutica comprende un compuesto de la fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o éster de este elaborado por el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-38; y un portador farmacéuticamente aceptable o excipiente.

00107

107

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2006/039000

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BRODOWSKI, Michael, H.
Kirkpatrick & Lockhart Nicholson Graham LLP
State Street Financial Center
One Lincoln Street
Boston, MA 02111-2950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 07 February 2007 (07.02.2007)	
Applicant's or agent's file reference WYE-103PC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/039000	International filing date (day/month/year) 05 October 2006 (05.10.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 05 October 2005 (05.10.2005)
Applicant WYETH et al	

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

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
05 October 2005 (05.10.2005)	60/723,734	US	01 December 2006 (01.12.2006)

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

Authorized officer

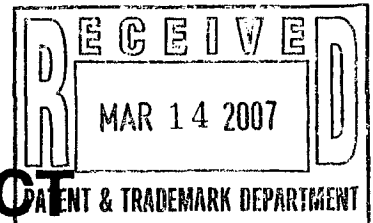
Beate Giffo-Schmitt

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 90 84

Telephone No. +41 22 338 92 41

PATENT COOPERATION TREATY



From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
KIRKPATRICK & LOCKHART
NICHOLSON GRAHAM LLP
Attn. Brodowski, Michael H.
State Street Financial Center
One Lincoln Street
Boston Massachusetts 02111-2950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

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

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 09/03/2007	
Applicant's or agent's file reference WYE-103PC	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2006/039000	International filing date (day/month/year) 05/10/2006
Applicant WYETH	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Andrea Neiller SHEILA McBRIDE
--	--

RECEIVED

JUN 06 2007

SHEILA McBRIDE

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference WYE-103PC	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/039000	International filing date (day/month/year) 05/10/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05/10/2005
Applicant WYETH		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

00111
111

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/039000

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D221/10 A61K31/473

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/047258 A2 (WYETH CORP [US]; KAILU NEELU [US]; DEBERNARDO SILVANO L [US]; JANZ KRI) 26 May 2005 (2005-05-26)	39
Y	page 33; compound 1 page 43; compound 6 page 45; compound 7 page 51 - page 52; compounds 10,11 page 62 - page 64; compounds 17-20 ----- -/--	1-38

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

31 January 2007

Date of mailing of the international search report

09/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

KOLLMANNBERGER, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/039000

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SEE WATERS M ET AL: "Thiol addition to aryl propargyl alcohols under mild conditions: an accelerating neighboring group effect" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 2, January 2000 (2000-01), pages 141-144, XP004185435 ISSN: 0040-4039 page 141; compounds 1-3 -----	1-38
Y	KONDOH, AZUSA ET AL: "Stereoselective Hydrothiolation of Alkynes Catalyzed by Cesium Base: Facile Access to (Z)-1-Alkenyl Sulfides" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 70(16), 6468-6473 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 14 July 2005 (2005-07-14), XP002417736 table 2 -----	1-38
Y	BUMAGIN, N. A. ET AL: "A convenient synthesis of substituted propargyl alcohols and terminal acetylenes" SYNTHESIS, (9), 728-9 CODEN: SYNTBF; ISSN: 0039-7881, 1984, XP002417737 the whole document -----	1-38
Y	OKURO, KAZUMI ET AL: "Synthesis of aryl- and vinylacetylene derivatives by copper-catalyzed reaction of aryl and vinyl iodides with terminal alkynes" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 58(17), 4716-21 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1993, XP002417738 page 4716, column 2; compound 2C -----	1-38
Y	SHVEKHGEIMER, M. G.-A.: "The Pfitzinger reaction. Review" CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS (NEW YORK, NY, UNITED STATES)(TRANSLATION OF KHIIMIYA GETEROTSIKLICHESKIKH SOEDINENII), 40(3), 257-294 CODEN: CHCCAL; ISSN: 0009-3122, 2004, XP002417739 page 272 -----	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/039000

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005047258 A2	26-05-2005	AU 2004288808 A1	26-05-2005
		CA 2543765 A1	26-05-2005
		EP 1682510 A2	26-07-2006
		KR 20060115384 A	08-11-2006

00114 114

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2006/039000	International filing date (day/month/year) 05.10.2006	Priority date (day/month/year) 05.10.2005
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D221/10 A61K31/473

Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer KOLLMANNSSBERGER, M Telephone No. +49 89 2399-7364
--	--	---



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2006/039000**Box No. I Basis of the opinion**

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

~~00116~~ 116

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/039000

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-38
	No: Claims	39
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-39
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-39
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

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

International application No.

PCT/US2006/039000

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

V-1. State of the art

The following documents are considered relevant:

- D1: WO 2005/047258 A2 (WYETH CORP [US]; KAILU NEELU [US]; DEBERNARDO SILVANO L [US]; JANZ KRI) 26 May 2005 (2005-05-26)
- D2: SEE WATERS M ET AL: "Thiol addition to aryl propargyl alcohols under mild conditions: an accelerating neighboring group effect" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 2, January 2000 (2000-01), pages 141-144, XP004185435 ISSN: 0040-4039
- D3: KONDOH, AZUSA ET AL: "Stereoselective Hydrothiolation of Alkynes Catalyzed by Cesium Base: Facile Access to (Z)-1-Alkenyl Sulfides" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 70(16), 6468-6473 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 14 July 2005 (2005-07-14), XP002417736
- D4: BUMAGIN, N. A. ET AL: "A convenient synthesis of substituted propargyl alcohols and terminal acetylenes" SYNTHESIS, (9), 728-9 CODEN: SYNTBF; ISSN: 0039-7881, 1984, XP002417737
- D5: OKURO, KAZUMI ET AL: "Synthesis of aryl- and vinylacetylene derivatives by copper-catalyzed reaction of aryl and vinyl iodides with terminal alkynes" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 58(17), 4716-21 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1993, XP002417738
- D6: SHVEKHGEIMER, M. G.-A.: "The Pfitzinger reaction. Review" CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS (NEW YORK, NY, UNITED STATES)(TRANSLATION OF KHIMIYA GETEROTSIKLIKESKIKH SOEDINENII), 40(3), 257-294 CODEN: CHCCAL; ISSN: 0009-3122, 2004, XP002417739

In the following paragraphs references to the above documents relate to the parts indicated in the search report unless specified otherwise.

V-2. Novelty (Art. 33(2) PCT)

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

International application No.

PCT/US2006/039000

Claim 39 is not novel. Claim 39 is drafted as product-by-process claim directed at compounds VI. Compounds VI are known from D1. The ISA is of the opinion that claims for products defined in terms of a process of manufacture are novel only if the products as such fulfil the requirements for novelty (see PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines, 5.26). A product is not rendered novel merely by the fact that it is produced by means of a novel process.

Claims 1-38 are novel over the cited documents. The claims differ from the preparation processes disclosed in D1 in the use of the sulfur-containing intermediates of formula III and from D2-D6 in the prepared products.

V-3. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

Claim 1 is directed at a preparation process for the products VI starting from the sulfur-containing compounds III which are hydrolysed to form hydroxy ketones IV which are then reacted with the isatine derivatives V to form the final products. Closest prior for this process art is D1. The presently claimed process differs from the process of D1 in that the intermediates IV are used as free hydroxy ketones and are prepared by hydrolysis of the sulfur containing compounds III as opposed to the different preparations of IV in D1. The problem to be solved is the provision of an alternative synthesis of compounds VI.

The proposed solution, i. e. to use the intermediates (IV) as in a non-acylated form and to prepare them by hydrolysis of compounds III is obvious for a skilled man. From D6 it is clear that the acylated compounds IV are equivalent to the free alcohols since during the alkaline reaction conditions the acyl group will be cleaved. D2 shows that the hydroxy ketones IV can be obtained by hydrolysis of the sulfur containing compounds III. The claimed process is thus nothing more as a combination of the known synthesis of IV with the known synthesis of VI which uses IV as starting materials.

Furthermore the preparation of (III) by hydrothiolation of II (claim 7) is known from D2 and D3. The preparation of alkynes II by coupling of iodobenzenes and propargyl alcohol (claim 9) is known from D4/D5. Claims 10-18 only define routine reaction conditions.

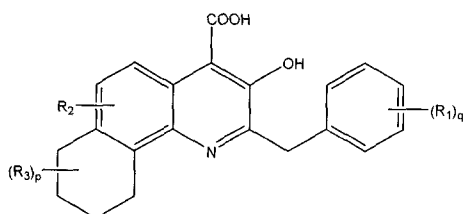
Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 221/10, A61K 31/473	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH	
(30) Prioridad	(31) No. 60/723,734	32) Fecha 05/10/05	(33) País US
		(72) Inventor(es) WANG, YOUCHU	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 05/05/08		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 19/04/07
	Fecha de presentación de la solicitud: 05/10/06		N° publicación: WO/2007/044475
	No. de solicitud PCT/US2006/039000		
(54) Título: PROCESOS PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS PARA INHIBICIÓN DE SELECTINA			

Las presentes enseñanzas se relacionan con el campo de sustancias antiinflamatorias, y más particularmente con la preparación de los compuestos que actúan como antagonistas de las proteínas de adhesión de mamíferos conocidas como selectinas. En algunas modalidades, las actuales enseñanzas proporcionan métodos para preparar compuestos para tratar trastornos mediados por selectina que tienen la fórmula VI:

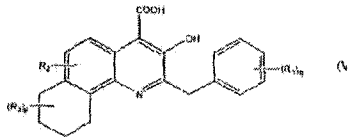


VI

en donde R1, R2, R3, p, y q se definen aquí.

122

 Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		V22
		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES		
		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS		
PATENTE DE INVENCION		☐	PCT	☒
MODELO DE UTILIDAD		☐	DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) N° de solicitud: TENDENCIA		(22) Fecha de solicitud:		
(51) Clasificación Internacional: C07D 221/10, A61K 31/473				
(71) Solicitante(s) WYETH				
(72) Inventor(es) WANG, Youchu				
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ				
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	
	60/723,734	05/10/05	US	
(85) Fecha inicio fase nacional: 05/05/08		(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 19/04/07		
Fecha de presentación de la solicitud: 05/10/06		N° publicación: WO/2007/044475		
No. de solicitud PCT/US2006/039000				
(54) Título:				
PROCESOS PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS PARA INHIBICIÓN DE SELECTINA				

 Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO		173
		SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION _____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____		
N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: _____ (51) Clasificación Internacional: C07D 221/10, A61K 31/473				
(71) Solicitante(s)				
WYETH				
(72) Inventor(es) WANG, Youchu				
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ				
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 32) Fecha 33) País			
	60/723,734 05/10/05 US			
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05/05/08		(87) Publicación internacional:		
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 19/04/07		
Fecha de presentación de la solicitud: 05/10/06		No. Publicación: WO/2007/044475		
No. de solicitud PCT/US2006/039000				
(54) Título:				
PROCESOS PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS PARA INHIBICIÓN DE SELECTINA				
(57) Resumen: Las presentes enseñanzas se relacionan con el campo de sustancias antiinflamatorias, y más particularmente con la preparación de los compuestos que actúan como antagonistas de las proteínas de adhesión de mamíferos conocidas como selectinas. En algunas modalidades, las enseñanzas proporcionan métodos para preparar compuestos para tratar trastornos mediados por selectina que tienen la fórmula VI: en donde R1, R2, R3, p, y q se definen aquí.				



No. 08-033467-00000-0000

Fecha: 2008-04-03 16:01:13
Tra. 11 PATENTEIYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 123



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

124

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	☒	☒
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☒	☒
-Descripción de la invención.	☒	☒
-Dibujos de ser estos pertinentes.	☒	☒
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☒	☒
COMPLETA ☒ INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Claudia M Nueva Cortes.

Fecha:

Abril 3, 2008