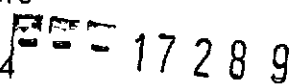


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
cavelier@cavelier.com
clientes@cavelier.com

ASUNTO Radicación 09-107325
 Trámite 11
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio
 Folios 14 

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

Vía PCT (Fase Nacional) ☒ Capítulo I ☒ Capítulo II

No. Solicitud Internacional PCT/US2008/055210

Fecha de Presentación Internacional 28/Febrero/2008

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 54 a 97	30/Septiembre/2009
Reivindicaciones:	Folios 98 a 115	30/Septiembre/2009
Prioridad:	US 60 904 357	01/Marzo/2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

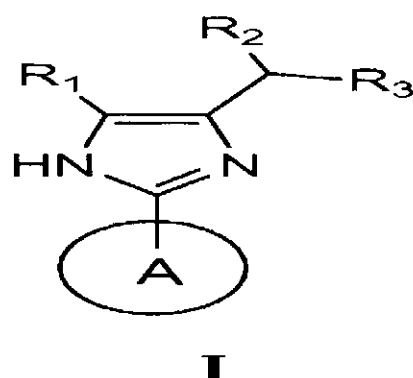
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "COMPUESTOS HETEROCICLICOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y METODOS PARA SU USO".

Expediente 09-107325 1er Art 45

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos útiles para tratar enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunes

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) y composiciones que lo contienen.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 D 403/004

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 95 – 98 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 4 – 5 y 39 - 40 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Titulo

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque no define las características técnicas esenciales de la invención por cuanto los compuestos heterocíclicos y las composiciones que los comprenden son ampliamente conocidos en el estado de la técnica además de comprender métodos para su uso lo cual no es objeto de patentabilidad según la legislación aplicable, por lo cual se sugiere al Solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger. Se sugiere restringir la solicitud a los compuestos sustentados en la descripción.

La reivindicación 1 no es concisa, porque se encuentran los términos heterociclo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, alquilheterociclo y heterocicloalquilo a los cuales no se le definen el número de átomos de carbono que los conforman por lo que se obtendrían un número indefinido de compuestos, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Igual observación aplica para las reivindicaciones 33 y 36. Al revisar en la descripción se observa según los ejemplos que A es un anillo de isoxazol, tiazol, triazol, imidazol, pirazol sustituidos con hidrógeno, metilo, etilo, bencilo y metoxi, R₁ es hidrógeno, R₂ es hidroxilo y R₃ corresponde a un sustituyente propilo 1,2,3 tri-hidroxi sustituido. Por lo tanto, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de tales ejemplos o teniendo en cuenta los compuestos que se reclaman en las reivindicación 93.

La reivindicación 2 no es concisa, porque se encuentran los términos heterociclo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, alquilheterociclo y heterocicloalquilo a los cuales no se le definen el número de átomos de carbono que los conforman por lo que se obtendrían un número indefinido de compuestos, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Igual observación aplica para las reivindicaciones 34 y 37. Al revisar en la descripción se observa según los ejemplos que A es un anillo de isoxazol, tiazol, triazol, imidazol o pirazol sustituidos con hidrógeno, metilo, etilo, bencilo y metoxi, R₁ es hidrógeno, R₅, R₆ y R₇ son hidroxilo y R₈ es hidrógeno. Por lo tanto, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de tales ejemplos o teniendo en cuenta los compuestos que se reclaman en las reivindicación 93.

Las reivindicaciones 4 y 5 indican el uso que puede darse al compuesto aunque la reivindicación esté encabezada en términos de un compuesto, la materia objeto de las reivindicaciones 4 y 5 ya se encuentra contemplada en las reivindicaciones 1 y 2. Se sugiere eliminar estas reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 8 no se encuentra sustentada en la descripción puesto que no se presenta evidencia de compuestos en los cuales el grupo A corresponda a un anillo heterociclo opcionalmente sustituido de 6 miembros. Se sugiere eliminar esta reivindicación del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 10 no se encuentra sustentada en la descripción puesto que no se presenta evidencia de compuestos en los cuales R₁ corresponda a nitrilo. Se sugiere eliminar esta reivindicación del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 23, 24, 83 y 84 no se encuentran sustentadas en la descripción puesto que no se presenta evidencia de compuestos en los cuales R₃ corresponda a heteroalquilo opcionalmente sustituido. Se sugiere eliminar estas reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 27 y 31 no se encuentran sustentadas en la descripción puesto que no se presenta evidencia de compuestos en donde todos de R₅, R₆, R₇ y R₈ son hidroxilo. Se sugiere eliminar estas reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 28, 32, 88 y 92 no se encuentran sustentadas en la descripción puesto que no se presenta evidencia de compuestos en donde todos de R₅, R₆, R₇ y R₈ son acetato. Se sugiere eliminar estas reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 39 y 40 indican el uso que puede darse al compuesto aunque la reivindicación esté encabezada en términos de un compuesto, la materia objeto de las reivindicaciones 39 y 40 ya se encuentra contemplada en las reivindicaciones 33 y 36. Se sugiere eliminar estas reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

Los compuestos reclamados en las reivindicaciones 2, 3, 33, 34 - 38 y 93 se encuentran dentro de la definición del compuesto reclamado en la reivindicación 1. Por lo tanto estas reivindicaciones deben definirse como reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Marzo 01 de 2007, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Sweeny, J.G, Ricks, E, Estrada-Valdés, M.C, Iacobucci, G.A "Synthesis of 2-Acetyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)imidazole" <i>J. Org. Chem.</i> 1985,50, 1133-1134	Synthesis of 2-Acetyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)imidazole	Abril/1985
D2	WO2007002458	Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors	04/Enero/2007
D3	US20080306121 ¹	Bisheterocycle Tandem Compounds Useful as Antiviral Agents, The Uses Thereof and The Compositions Comprising such Compounds	11/Diciembre/2008
D4	WO9746543	Acetyl Derivatives of Thiazoles and Analogues	11/Diciembre/1997

D1 <http://www.sinab.unal.edu.co:2139/doi/pdf/10.1021/jo00207a048> divulga (página 1133 esquema II compuesto 6. Ver folios 154 y 155) un compuesto derivado de tetrahidroxibutil imidazol

1. El documento pertenece a la misma familia de patentes que el documento WO2006097030 publicado el 21 de septiembre de 2006 anteriormente a la fecha de prioridad de la solicitud.
Expediente 09-107325 1er Art 45

D2

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007002458A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20070104&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP divulga (páginas 58 a 63, ejemplos 16 a 37) un compuesto derivado de imidazol sustituido con un anillo heterocíclico

D3

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2008306121A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20081211&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP divulga (página 4, párrafos 0036 a 0055, páginas 10 a 13 tabla 1.1) un compuesto derivado de imidazol sustituido con un anillo heterocíclico

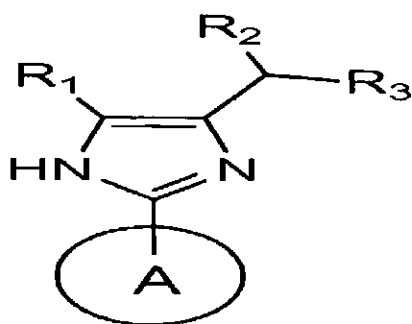
D4

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=9746543A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19971211&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP divulga (página 7, línea 8 a página 8 línea 5) un compuesto heterocíclico útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de la fórmula I:

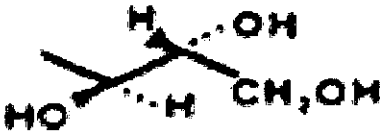


I

(Ver folios 98 y 99)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica

Características esenciales	D1
I	(página 1133 esquema II compuesto 6. Ver folio 154)

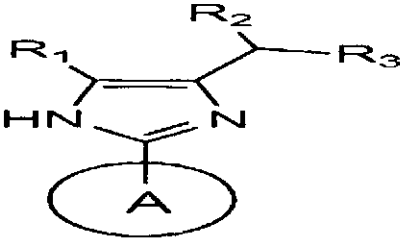
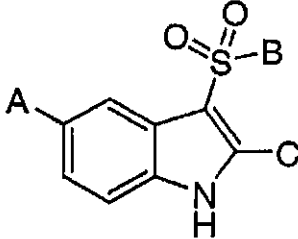
A Heterociclo opcionalmente sustituido	
R₁ Hidrógeno	Hidrógeno
R₂ OR _{2A} siendo R _{2A} Hidrógeno	OH
R₃ Alquilo opcionalmente sustituido	

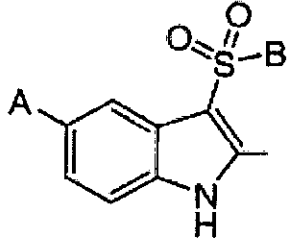
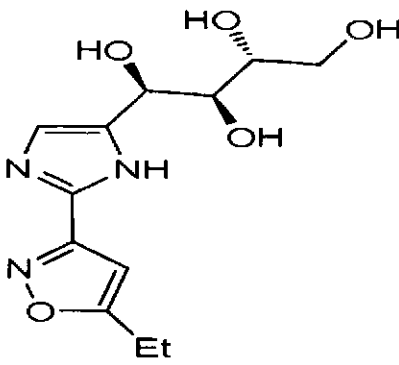
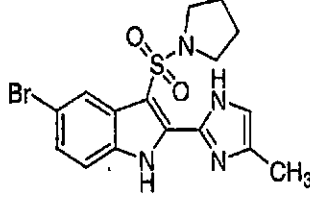
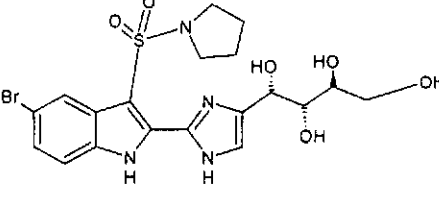
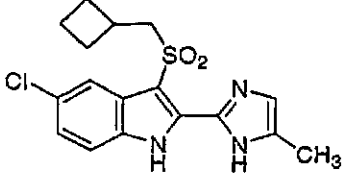
Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer un compuesto derivado de tetrahidroxibutil imidazol (página 1133 esquema II compuesto 6. Ver folio 154)

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Puesto que las reivindicaciones 4 – 7, 9, 15 - 17, 19 y 20 no mencionan características nuevas adicionales tampoco se pueden considerar nuevas.

El objeto de las reivindicaciones independientes 2, 33 y 36 y de las reivindicaciones dependientes de estas se encuentra dentro de la definición de la reivindicación 1. De acuerdo con esto se observa que las reivindicaciones 2, 3, 25, 26, 29 y 30 carecen igualmente de novedad según lo divulgado en D1.

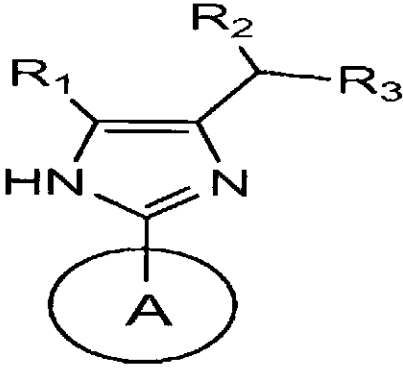
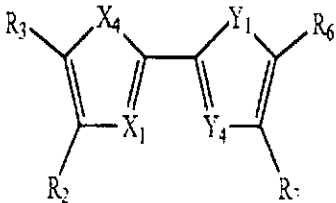
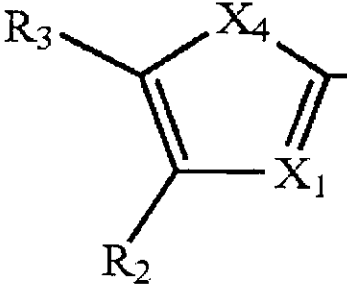
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica	
Características esenciales	D2
 I	 (páginas 59 a 61, ejemplos 17 a 33)

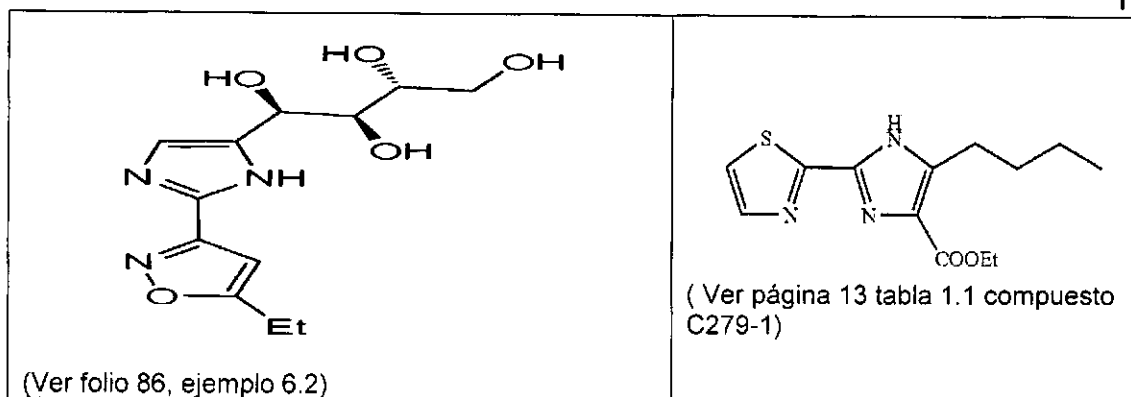
A Heterociclo opcionalmente sustituido	
R₁ Hidrógeno	Hidrógeno
R₂ OR_{2A} siendo R_{2A} Hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido	OH (ejemplos 18 y 20) OCH₃ (ejemplo 21)
R₃ Alquilo opcionalmente sustituido	Alquilo opcionalmente sustituido (ejemplos 18,20 y 21)
 (Ver folio 86, ejemplo 6.2)	 (Página 58, ejemplo 16)  (páginas 59 y 60 ejemplo 18)  (páginas 61 y 62 ejemplo 34)

Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D2, el cual da a conocer un compuesto derivado de imidazol sustituido con un anillo heterocíclico (páginas 58 a 63, ejemplos 16 a 37)

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Puesto que las reivindicaciones 2, 4, 5, 9, 15, 17, 19 – 22, 25, 26 y 94 no mencionan características nuevas adicionales tampoco se pueden considerar nuevas.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica	
Características esenciales	D3
 I	 (página 4, párrafos 0036 a 0055)
A Heterociclo opcionalmente sustituido	 X₁ es N, NH o CH₂ X₄ es O, S, NH o N
R₁ OR_{1A}, OC(O)R_{1A}, C(O)R_{1A}, hidrógeno, halógeno, nitrilo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo o heterocicloalquilo	R₇ C₁₋₄ alcoxi o hidroxi, alcoxicarbonilo, carboxilo, hidrógeno, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₁₃ alquilo sustituido por halógeno, fenilo, bencilo, fenilo o bencilo sustituido por átomos de oxígeno.
R₂ Hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido	Hidrógeno, halógeno, metilo (ver páginas 10 a 13 tabla 1.1)
R₃ Alquilo opcionalmente sustituido	Alquilo (ver páginas 10 a 13 tabla 1.1)



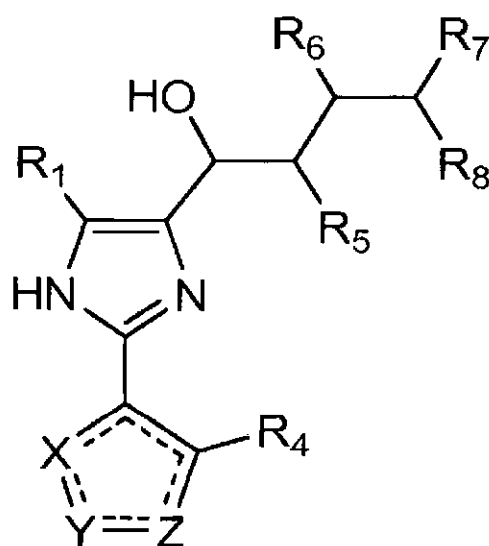
Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D3, el cual da a conocer un compuesto derivado de imidazol sustituido con un anillo heterocíclico (página 4, párrafos 0036 a 0055, páginas 10 a 13 tabla 1.1)

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D3.

Puesto que las reivindicaciones 4 – 7, 9, 11-21, 33, 36, 39 – 54, 59 - 62, 69, 71 -74, 78 – 82 y 94 no mencionan características nuevas adicionales tampoco se pueden considerar nuevas.

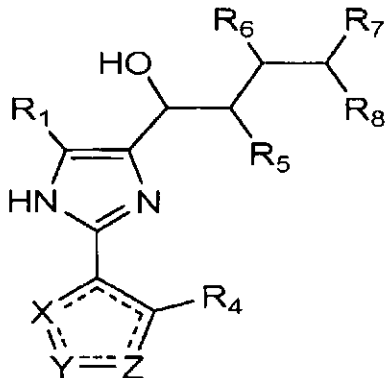
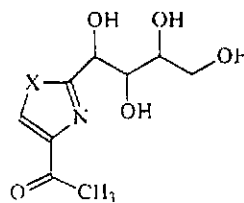
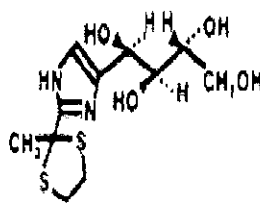
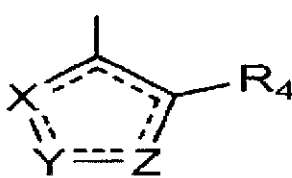
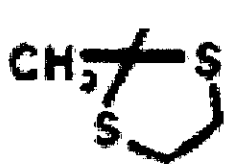
Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 34 consiste en el compuesto de la reivindicación 33, que es de la fórmula II(a):



(Ver folio 105)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica

SOLICITUD	D4	D1
	 X es NH (ver página 8, compuesto XIV)	 (página 1133 esquema II compuesto 6. Ver folio 154)
	CH₃-CO	
R₁ Hidrógeno	Hidrógeno	Hidrógeno
R₅, R₆, R₇ y R₈ R₅ es OR_{5A}, OC(O)R_{5A}, N(R_{5B})₂, NHC(O)R_{5B}, hidrógeno, o halógeno; R₆ es OR_{6A}, OC(O)R_{6A}, N(R_{6B})₂, NHC(O)R_{6B}, hidrógeno, o halógeno; R₇ es OR_{7A}, OC(O)R_{7A}, N(R_{7B})₂, NHC(O)R_{7B}, hidrógeno, o halógeno; R₈ es OR_{8A}, OC(O)R_{8A}, N(R_{8B})₂, NHC(O)R_{8B}, hidrógeno, o halógeno; R_{5A}, R_{6A}, R_{7A} y R_{8A} son independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo. R_{5B}, R_{6B}, R_{7B} y R_{8B} son independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o halógeno.	R₅, R₆ y R₇ son OH, R₈ es H	

El documento D4 divulga un compuesto heterocíclico útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias (página 7, línea 8 a página 8 línea 5)

Expediente 09-107325 1er Art 45

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 34 y el compuesto de D4 consiste en que D4 divulga un grupo acetilo en lugar del heterociclo reclamado en la solicitud y en que la cadena de tetrahidroxibutilo se encuentra sustituyendo la posición 2 del imidazol en lugar de la posición 5 como lo reclama la solicitud

El documento D1 divulga un compuesto derivado de tetrahidroxibutil imidazol con efecto reductor en el conteo de linfocitos circulantes (página 1133 esquema II compuesto 6. Folio 154)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 34 y el compuesto de D1 consiste en que no divulga específicamente el anillo heterocíclico aromático sustituyendo el anillo de imidazol reclamado en la solicitud.

El efecto que logra el incluir el anillo aromático como sustituyente del imidazol es que proporciona un nuevo compuesto útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el compuesto conocido en D4 para proporcionar un nuevo compuesto útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias

Sin embargo, la utilización de un anillo heterocíclico aromático como sustituyente del anillo de imidazol para proporcionar un nuevo compuesto útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, ya está divulgada en el documento D1 que se refiere a compuesto derivado de tetrahidroxibutil imidazol con efecto reductor en el conteo de linfocitos circulantes en ratas (página 1133 esquema II compuesto 6) con lo cual se establece que un efecto inmunosupresor es esperado en este compuesto

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, reemplazaría el anillo de ditiolano que sustituye el anillo de imidazol en D1 por un anillo heterocíclico aromático de cinco miembros (como lo son anillos de isoxazol, tiazol, triazol, imidazol y pirazol presentes en los compuestos reclamados en la reivindicación 93) en las estructuras divulgadas en D1 y D4 para llegar así al objeto de la reivindicación 34 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones 35, 37, 38, 55 – 59, 63 – 68, 75 – 77, 85 – 87, 89 -91 y 93 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

En consecuencia las reivindicaciones 34, 35, 37, 38, 55 – 59, 63 – 68, 75 – 77, 85 – 87, 89 -91 y 93 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Synthesis of 2-Acetyl-4-(1,2,3,4- tetrahydroxybutyl)imidazole	1, 2 -7, 9, 15 – 17, 19 – 22, 25, 26, 29, 30	Novedad
		34, 35, 37, 38, 55 – 58, 63 -68, 75 – 77, 85 -87, 89 – 91, 93	Nivel Inventivo
D2	WO2007002458	1, 2, 4, 5, 9, 15, 17, 19, 20, 21, 25, 26, 94	Novedad
D3	US20080306121	1, 4 – 7, 9, 11 – 21, 33, 36, 39 – 54, 59 – 62, 69, 71 – 74, 78 – 82, 94	Novedad
D4	WO9746543	34, 35, 37, 38, 55 – 58, 63 -68, 75 – 77, 85 -87, 89 – 91, 93	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
02 OCT. 2012

Elaborado por: Rodolfo Cadena Amaya. 
Revisado por: Gloria Jacqueline Alfonso.

L. Bayer (The Coca-Cola Company, Atlanta, GA) for helpful discussions and to Dr. T. Radford (The Coca-Cola Company, Atlanta, GA) for his help in preparation of the manuscript.

Synthesis of 2-Acetyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)imidazole

James G. Sweeny,* Edith Ricks, Maria C. Estrada-Valdés,
and Guillermo A. Iacobucci

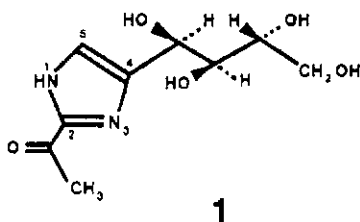
Corporate Research and Development Department,
The Coca-Cola Company, Atlanta, Georgia 30301

Robert C. Long, Jr.

Department of Chemistry, Emory University, Atlanta,
Georgia 30322

Received October 9, 1984

Recent studies on Caramel Color III, aimed at the isolation of the component responsible for reducing circulating lymphocyte counts in rats, maintained on a vitamin B₆ deficient diet, has led to the characterization of 2-acetyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)imidazole (1) as the bioactive factor.¹



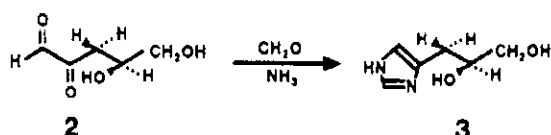
In this paper we describe an efficient synthesis of 1 from D-glucose that confirms the proposed structure and proves the stereochemistry of the side chain as written.

The strategy adopted for the synthesis of 1 was patterned after the prior work of Komoto,² who found that 3-deoxyxylulose (2) condensed with ammonia and formaldehyde to give the corresponding imidazole 3 in 80% yield (Scheme I).

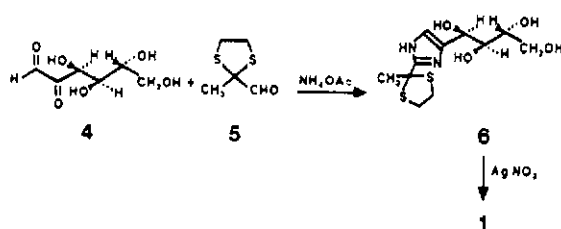
The extension of this reaction to the synthesis of 1, however, would require the condensation of D-glucosone (4) with pyruvaldehyde and ammonia. However, it was known that α -keto aldehydes suffer considerable fragmentation in the presence of ammonia. For example, the condensation of pyruvaldehyde with ammonia gave 4-methyl- and 2,4-dimethylimidazoles as major products; the expected 4-methyl-2-acetyl-2-imidazole was formed in only 0.2% yield.³ Similarly, the reaction of 3-deoxyglucosone with ammonia afforded 4-(2,3,4-trihydroxybutyl)imidazole as the major basic product.⁴

Scheme II depicts the sequence we have adopted to synthesize 1, which involved the condensation of D-glucosone (4)—readily available from D-glucose phenyl-osazone via acid-catalyzed exchange with benzaldehyde⁵—with an excess of pyruvaldehyde ethylene

Scheme I



Scheme II



dithioketal 5⁶ and ammonium acetate. The use of pyruvaldehyde with the keto group protected prevented the cleavage of the α -keto aldehyde function and allowed the condensation to proceed exclusively on the aldehyde group.

When D-glucosone (4) was reacted with a threefold excess of pyruvaldehyde ethylene dithioketal (5) and ninefold excess of NH₄OAc for 18 h at room temperature in methanol, the imidazole 6 was obtained in 30% yield. Purification of the product was readily accomplished by diluting the reaction mixture with water, extracting with ether to remove the excess 5, and then isolating the imidazole fraction via ion-exchange chromatography on a poly(styrenesulfonic acid) resin.

Removal of the dithioethane group proved to be more difficult than expected. Acid-catalyzed procedures^{7,8} were unsuccessful, while HgCl₂⁹ gave only a low yield of 1 mixed with starting material even after 18 h at reflux. The best method found involved stirring 6 with aqueous AgNO₃^{10,11} for 18 h in the dark. The precipitation of excess Ag⁺ with HCl was followed by chromatography on an open C₁₈ μ -Bondapak column. The eluant was passed through a Bio-Rad AG1X2 anion exchange resin column in the acetate form to afford 1 in 39% yield (12% overall from D-glucosone). Synthetic 1 was found to be identical with an authentic sample¹ by ¹³C NMR, UV, and HPLC comparison.¹⁴

The 300-MHz proton and 75.46-MHz ¹³C NMR spectra of the free base 1 in Me₂SO-d₆ indicated the existence of two tautomers. The nature of this tautomerism is currently under investigation, but it clearly results from the presence of a carbonyl at C-2, conjugated to an unprotonated imidazole ring. In aqueous acid and acidified Me₂SO-d₆ solutions, the protonated form of 1 was observed as a single species. In acidified CD₃OD, the initial carbonyl compound solvated to the mono- and finally the dimethyl

(5) El Khadem, H.; Horton, D.; Meshreki, M. H.; Nashed, M. A. *Carbohydr. Res.* 1971, 17, 183.

(6) Fridinger, T. L.; Henery-Logan, K. R. *J. Heterocycl. Chem.* 1971, 8, 469.

(7) Olah, G. A.; Narang, S. C.; Salem, G. F. *Synthesis* 1980, 657.

(8) Prato, M.; Quintily, V.; Scorrano, G.; Sturaro, A. *Synthesis* 1982, 679.

(9) Corey, E. J.; Erickson, B. W. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 3553.

(10) Saulnier, M. G.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 3831.

(11) Reece, C. A.; Rodin, J. O.; Brownlee, R. G.; Duncan, W. G.; Silverstein, R. M. *Tetrahedron* 1968, 24, 4249.

(12) Fieser, L. F. "Experiments in Organic Chemistry", 3rd. ed., D. C. Heath and Co.: Boston, 1955; p 115.

(13) Antonini, I.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Grifantini, M.; Gulini, U.; Martelli, S. *J. Heterocycl. Chem.* 1978, 15, 1201.

(14) An interesting alternative synthesis of 1 has recently been developed by Halweg and Büchi. See the following paper in this issue.

(1) Kröplien, U.; Rosdorfer, J.; Van der Greef, J.; Long, R. C. Jr.; Goldstein, J. H. *J. Org. Chem.*, preceding note in this issue.

(2) Fujii, S.; Tsuchida, H.; Komoto, M. *Agric. Biol. Chem.* 1966, 30, 73.

(3) Grimmett, M. R.; Richards, E. L. *J. Chem. Soc.* 1965, 3751.

(4) Grimmett, M. R.; Hodges, R.; Richards, E. L. *Aust. J. Chem.* 1967, 21, 505.

acetal. This reaction parallels the previously reported acetalization of 2-formylimidazole in acidified ethanol.¹³ In all acidified solvents containing exchangeable deuterium (DCl, D₂O), rapid exchange of the methyl protons with deuterium was observed.

Experimental Section

Melting points are uncorrected. Infrared spectra were recorded as KBr pellets, on a Perkin-Elmer Model 281 IR spectrometer. Polarimetric measurements were done on a Perkin-Elmer Model 241 polarimeter. The ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were acquired in the FT mode, using a Bruker CXP-300 spectrometer at the frequencies of 300 and 75.46 MHz, respectively. Chemical shifts are given in ppm downfield from Me₄Si. The internal standard for ¹H in Me₂SO-*d*₆ was tetramethylsilane (Me₄Si). The internal standards used for ¹³C in various solvents were D₂O (*p*-dioxane, 67.4 ppm), Me₂SO-*d*₆ (Me₂SO-*d*₆, 39.5 ppm), CD₃OD (CD₃OD, 49.0 ppm). Abbreviations used are s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; dd, doublet of doublets; mult, multiplet. Multiplicities for the ¹³C resonances were determined by off-resonance decoupling. Elementary analyses were done by Atlantic Microlab Inc., Atlanta, GA. Chromatography fractions were analyzed at a wavelength of 250 nm on a Tracer HPLC using a C₁₈ μ -Bondapak column, Waters Radial Pak, with MeOH (10%), AcOH (0.5%), H₂O (89.5%) as eluant at a flow rate of 1 mL/min. Compound 6 had a retention time of 20 min and compound 1 5.5 min under these conditions.

D-Glucosone (4). A mixture of 13.4 g (37.4 mmol) of D-glucose phenyllosazone,¹² 400 mL of ethanol, 667 mL of H₂O, 16.4 mL of glacial acetic acid, and 21.4 mL (210 mmol) of freshly distilled benzaldehyde was heated at reflux under N₂ until solution was complete (approximately 4.25 h). With continued heating, 400 mL of the solution was distilled off while an equal volume of water was added dropwise. The resulting mixture was allowed to stand under N₂ overnight. The precipitate of benzaldehyde phenylhydrazone was removed by filtration and the filtrate concentrated in vacuo (<40 °C) to 400 mL. This solution was in turn extracted with 4 $\times$ 150 mL ether and decolorized with charcoal. The resulting yellow solution was evaporated to dryness (<40 °C) and the concentrated syrup was taken up in 100 mL of ethanol. Then, 5 g of mixed bed ion-exchange resin was added and the mixture filtered and again evaporated to dryness to give a thick oil, 4.6 g (26.8 mmol, 69%).

4-(1,2,3,4-Tetrahydroxybutyl)-2-acetyl-1-imidazole Ethylene Dithioketal (6). A mixture of the above glucosone (4.6 g, 25.8 mmol), 2-methyl-1,3-dithiolane-2-carboxaldehyde⁵ (5; 15.0 g, 101 mmol), and 125 mL of methanol was stirred at room temperature until solution was complete; then 20.0 g of ammonium acetate was added and the mixture was stirred at room temperature for 18 h.

The entire reaction mixture was poured into 600 mL of H₂O (10 mL of 1 N HCl added) and extracted with 4 $\times$ 200 mL of ether. [By redistilling the ether extract, 50% of the original pyruvaldehyde thioacetal can be recovered.] The resulting aqueous layer was added to a 40 $\times$ 3.5 cm Rexyn (poly(styrenesulfonic acid)) column in the H⁺ form and the column washed with 1 L of water. The imidazole fraction was then isolated by washing the column with 1 L of cold 4 M NH₄OH solution.

Evaporation of the ammonia extract gave a thick oil, which was purified by washing through an open 15 $\times$ 3.5 cm C₁₈ μ -Bondapak column, using 0.5% HOAc-H₂O as eluant. Combining the proper fractions after HPLC analysis and evaporation afforded 2.36 g of 6 as the acetate salt, thick oil (7.7 mmol, 30%). Trituration from EtOH-Et₂O afforded an amorphous solid: mp 148-51 °C; IR (KBr) 3360 (s), 3120 (s), 2920 (s), 1620 (w), 1570 (w), 1470, 1420 (s), 1365, 1305 (w), 1275 (w), 1195, 1110, 1090 (s), 1080 (s), 990 (s), 880 cm⁻¹; NMR (as the acetate salt) ¹³C (D₂O) 151.99 (C2, s), 136.47 (C4, s), 117.20 (C5, d), 73.73, 71.79, 65.90 (CHOH, d), 63.67 (CH₂OH, t) 60.01 (-C(S₂), s), 41.48 (CH₂S, t), 29.35 (CH₃, q) (acetic acid gave peaks at 22.60 (q) and 179.59 (s)); ¹H (CD₃OD) 1.74 (CH₃C(S)₂, s), 3.08-3.09 (SCH₂S, mult), 3.18-3.40 (HCO, H₂CO, mult), 4.61 (IM- α HCO, dd), 6.45 (C5H, d); UV (λ_{max} , log ϵ) 226 nm, 3.92 (H₂O, pH 7.0).

2-Acetyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)imidazole (1). To a solution of 2.36 g (7.7 mmol) of 6 acetate salt in 25 mL of H₂O

was added 3.0 g (17.6 mmol) AgNO₃ in 25 mL of H₂O. The mixture was stirred at room temperature for 18 h in the dark, after which time 1.5 mL of concentrated HCl was added and the solution was stirred for an additional 10 min. The AgCl was removed by filtration through a bed of Celite 540 and the filtrate was then passed through a 15 $\times$ 2.5 cm C₁₈ μ -Bondapak column. The column was washed with water until all of the product (HPLC analyzed) had eluted.

The combined eluant was then passed through a 15 $\times$ 2.5 cm Bio-Rad AG1X2 anion exchange resin in the OAc⁻ form and the eluate was concentrated to 50 mL in vacuo. After 48 h at 5 °C, the resulting crystals were removed by filtration and dried in vacuo to give 684 mg (two crops, 2.97 mmol, 39%) of 1; recrystallized from H₂O (charcoal); mp 232-3 °C (soften at 224 °C); [α]_D²⁵ -12° (c 1.17, 1 N HCl); UV (λ_{max} , log ϵ) 289 nm, 4.11 (H₂O, pH 7.0). IR (KBr) 3450, 3320, 3290, 3020, 1665, 1655, 1455, 1435, 1405, 1380, 1255, 1220, 1090, 1020, 955, 880, 790, 645 cm⁻¹. Anal. Calcd. for C₉H₁₄N₂O₅: C, 46.96; H, 6.09; N, 12.17. Found: C, 46.31; H, 6.12; N, 12.05.

NMR: ¹³C (D₂O, DCl, pH <2) 27.57 (CH₃C(O)-, q), 64.19 (CH₂OH, t), 66.22, 72.08, 74.09 (CHOH, d), 120.62 (C5, d), 139.10 (C4, s), 140.54 (C2, s) and 186.27 (C=O, s); ¹³C (Me₂SO-*d*₆, free base) 2 tautomers A and B [A] 25.28 (CH₃C(O), q), 63.49 (CH₂OH, t), 67.10, 71.22, 73.73 (CHOH, d), 119.01 (C5, d), 143.73, 146.72 (C2 and C4, s), 188.26 (C=O, s); [B] 25.05 (CH₃C(O), q), 63.25 (CH₂OH, t), 64.69, 71.22, 73.73 (CHOH, d), 127.92 (C5, d), 139.12, 144.26 (C2, C4, s), 188.15 (C=O, s); ¹H (Me₂SO-*d*₆, free base) 2-tautomers A and B [A + B] 2.47, 2.48 (CH₃C(O), s), 3.35-3.80 (HCO, H₂CO, mult), 4.30-4.39, 4.58-4.64, 5.01-5.04 (COH, mult), 4.90-4.92 (IM- α HCO, mult), 7.05, 7.21 (C5H, d); ¹³C (Me₂SO-*d*₆, DCl, pH <2) 27.09 (CH₃C(O), mult partially deuterated), 63.57 (CH₂OH, t), 65.14, 71.27, 73.20 (CHOH, d), 119.46 (C5, d), 138.71, 139.55 (C2, C4, s), 183.98 (C=O, s); ¹H (Me₂SO-*d*₆, DCl, pH <2) one tautomer 2.66 (CH₃CO, s), 3.42-3.56 (HCO, H₂CO, mult), 5.06 (IM- α HCO, dd), 7.67 (C5H, d); ¹³C (CD₃OD, DCl, pH <2) after standing in CD₃OD, DCl for 12 h 23.21 (CH₃C partially deuterated mult), 64.76 (CH₂OH, t), 66.28, 72.62, 74.69 (CHOH, d), 99.05 (C(OC)₂, s), 117.20 (C5, d), 137.88, 147.97 (C2, C4, s); ¹H (CD₃OD, DCl, pH <2) standing in CD₃OD, DCl for 12 h, 1.71 (CH₃CO₂, mult partially deuterated), 3.60-3.83 (HCO, H₂CO, mult), 5.12 (IM- α HCO, dd), 7.39 (C5H, d).

Acknowledgment. We thank Dr. U. Kröplien, Coca-Cola G.m.b.H., Essen, FRG, for sharing in advance his unpublished results on the isolation of 1 from ammonia caramel. We also extend our appreciation to Dr. Jacob H. Goldstein, Chemistry Department, Emory University, for helpful discussions.

A Convenient Synthesis of 2-Acetyl-4(5)-(1(R),2(S),3(R),4-tetrahydroxybutyl)-imidazole

Kim M. Halweg and George Büchi*

Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts 02139

Received October 9, 1984

The title compound (1), a very minor constituent of Caramel Color III lowers circulating lymphocyte counts when fed to rats.

