



Organización y
Digitalización CSA Ltda

OK Use

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-107325

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO**

COMPUESTOS HETEROCICLICOS, COMPOSICIONES QUE LOS

COMPRENEN Y METODOS PARA SU USO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE**

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO

THE WOODLANDS, TEXAS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO**

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**



**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

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

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **LEXICON PHARMACEUTICALS, INC**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Dirección: 8800 Technology Forest Place,
The Woodlands,
Texas 77381,
Estados Unidos de AméricaDomicilio: The Woodlands,
Texas,
Estados Unidos de América**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)****1. David John AUGERI**
107 Carter Road,
Princeton,
New Jersey 08540,
Estados Unidos de América**3. Simon D.P. BAUGH**
71 Manners Road,
Ringoos,
New jersey 08551,
Estados Unidos de América**5. Theodore Curtis JESSOP**
31 Merion Place,
Lawrenceville,
New Jersey 08648,
Estados Unidos de América**2. Jeffrey Thomas BAGDANOFF**
31 Beacon Court
Robbinsville,
New Jersey 08691,
Estados Unidos de América**4. Kenneth Gordon CARSON**
96 Herrontown Road,
Princeton,
New Jersey 08540,
Estados Unidos de América**6. James TARVER**
138 Independence Drive,
Morrisville,
Pennsylvania 19067,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2008/055210Fecha: 28 de febrero de 2008Publicación Internacional No. WO 2008/109314 A1Fecha: 12 de septiembre de 2008

6

Título (54)**COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS, COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN Y
MÉTODOS PARA SU USO**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 403/004

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>01 de marzo de 2007</u>	<u>60/904,357</u>

9

Comprobante de pago No.: 09-70,603

Comprobante de pago No.: 09-70,604

Comprobante de pago No.: 09-70,605

Fecha: 21 de septiembre de 2009

Fecha: 21 de septiembre de 2009

Fecha: 21 de septiembre de 2009

10

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.

☒ Comprobante de pago por 83 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$2.075.000.oo.

☒ Documento que acredita 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 efectuado por la IPEA.

☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

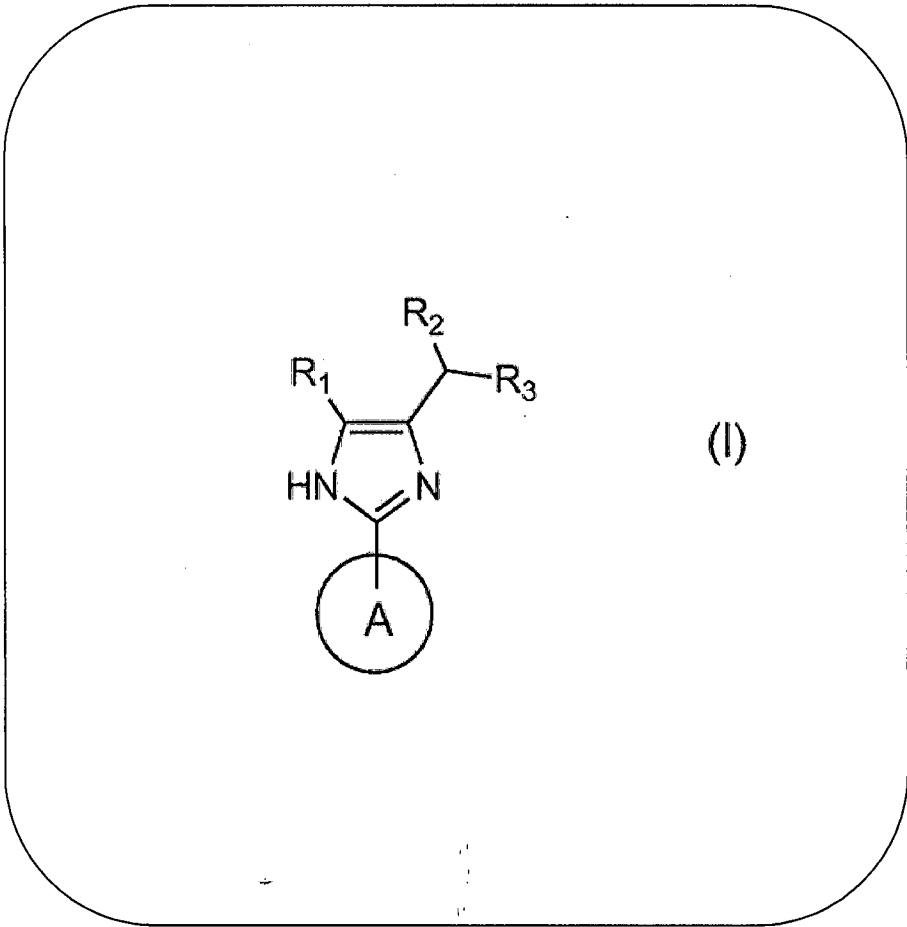
☒ Arte final 12x12

☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : *Luiz Clemencia De Paez*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/109314 A1

Descripción:

Páginas 29 en el idioma original

Páginas 44 en español

Reivindicaciones: Número (s) 98

Figuras: Número (s) 1

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**



The State of Texas
Secretary of State

Not for use within the United States of America.

This Apostille only certifies the signature, the capacity of the signer and the seal or stamp it bears.
It does not certify the content of the document for which it was issued.

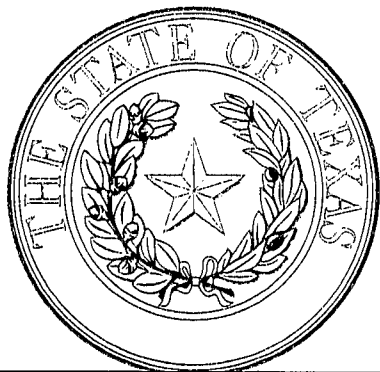
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

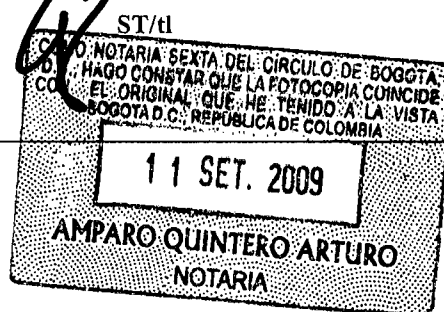
1. Country: United States of America
- This public document
2. has been signed by STACEY L ALSTON
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Texas
4. and bears the seal/stamp of STACEY L ALSTON, Notary Public, State of Texas, Commission Expires: 07-15-12

CERTIFIED

5. at Austin, Texas
6. on July 22, 2009
7. by the Secretary of State of Texas
8. Certificate No. N-707246
9. Seal
10. Signature:



Hope Andrade
Secretary of State



CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 – COLOMBIA

181 Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.

domiciliado (s) en/of 8800 Technology Forest Place, The
Woodlands, Texas 77381, United States of America

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65.620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario Público Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso. Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso- administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, judicial and judicial, as well as before Arbitration. I (we) authorize the said attorneys to obtain the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, slogans, defensive and service

BOGOTÁ, D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
11 SET. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

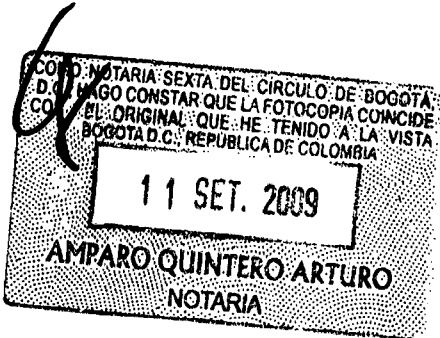
comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14 of July 2009
en/in The Woodlands, Texas, USA

por/by Max Bachrach, Ph.D., J.D.
Associate General Counsel, Patents

Firma/Signature Max Bachrach



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 _____ ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado de _____
compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFICIAL ---

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los _____ días del mes de _____
de 200 _____ compareció(eron) ante mí,

_____ (es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en
representación de la Sociedad/compañía denominada _____

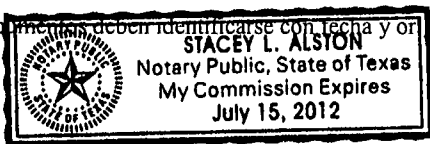
Notifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*
2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:
 - 2.1. Que _____ es una Sociedad/Compañía
legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del
Estado de _____
 - 2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es _____
 - 2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.
 - 2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) _____

_____ está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.
Ciudad _____
Estado _____
Hoy _____ de 200 _____

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFICIAL ---

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen



NOTARIAL SEAL

© CAVELIER ABOGADOS
WPC17128 / ID.153176

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 _____ before me, a Notary Public or Attesting Official of _____
personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

On this 14th day of July
200 9 appeared before me **Max Bachrach, Ph.D., J.D.,**
Associate General Counsel, Patents

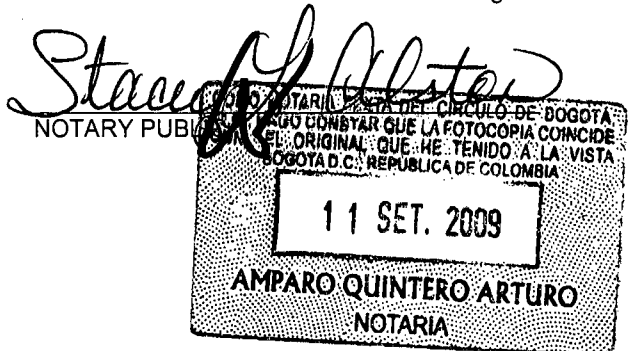
who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named
Lexicon Pharmaceuticals, Inc.

I certify:

1. That I have seen the following documents: * **Representation and Power of Attorney, dated _____ of July, 2009 at The Woodlands, Texas, United States of America**
2. That the above documents duly prove the following:
 - 2.1. That **Lexicon Pharmaceuticals, Inc.** is a
Corporation/Company legally
constituted and in existence in accordance with the laws of the
State of **Delaware, United States of America**
 - 2.2. That the domicile of said Corporation/Company is **8800 Technology Forest Place, The Woodlands, Texas 77381-1160, United States of America**
 - 2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.
 - 2.4. That Mr.(Messrs.) **Max Bachrach, Ph.D., J.D.**
Associate General Counsel, Patents

_____ is(are) authorized to grant the present Power of Attorney
City **The Woodlands**
State **Texas, United States**
This 14th day of July 200 9

* Documents must be identified with date and origin



9

TRADUCCIÓN OFICIAL No.09/019 de un documento escrito en inglés y español, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio del Interior y Justicia, por Resolución No. 323 de 1980 Se traduce un documento de Representación y Poder con autenticación Notarial y Apostilla No. N-707246 para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

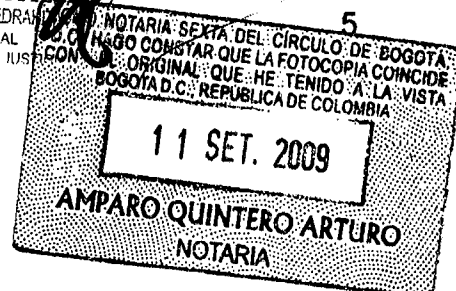
CAVELIER
ABOGADOS
Edificio Siski Carrera 4ª. No. 72-35
Bogotá, 8 Colombia.
REPRESENTACION Y PODER
Yo (nosotros), Abajo Firmado(s)

181

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.,
Domiciliado(s) en/de 8800 Technology Forest Place,
The Woodlands, Texas 77381,
Estados Unidos de América

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa.65620 and GERMAN MARIN tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º. Del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestro) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Nootario u otro Funcionario Público en Colombia, o por notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cuando en

Hilda Aguilera de Piedrahita
TRADUCCION OFICIAL No. 09/019
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUST.



ese momento el ejercicio de la representación por el primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso. Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, *ejercen o no jurisdicción*, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos, contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos paromuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y Firmado hoy/Given and Signed this 14th day of July, 2009
En/in The Woodlands, Texas, USA
Por/By Max Bachrach, PhD., J.D
Asesor Legal General, Patentes
Firma/Signature Max Bachrach

© CAVELIER ABOGADOS
wpc1718/ID.153176

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)
NOTARIO PUBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO

[Handwritten Signature]
TRADUCCION OFICIAL No. 009/09
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
DEBO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
11 SET. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

22

(Sello preimpreso del Estado de Texas)

SECRETARIA DE ESTADO

Esta Apostilla solo certifica la firma, la calidad del firmante y el Sello o estampilla que lleva. No certifica el contenido del documento para el cual fue expedida

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre, 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. Ha sido suscrito por STACEY L. ALSTON

3. Obrando en calidad de Notario Público, Estado de Texas

y lleva el sello/estampilla de STACEY L. ALSTON, Notario Público,

4. Estado de Texas, Comisión Expira: 07-15-12

Certificada

5. En Austin, Texas

6. el 22 de Julio, 2009

7. Por el Secretario de Estado de Texas

8. Certificado No. N-707246

9. SELLO

10. Firma

(Firmado) Hope Andrade

SECRETARIO DE ESTADO

ST/II

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina

Para su confrontación y a la cual me remito.

Colo- 17128-841-001-1

Hilda Aguilera de Piedrahita
TRADUCCION OFICIAL No. 009-D-9
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 September 2008 (12.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/109314 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/422 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)

E [US/US]; 138 Independence Drive, Morrisville, Penn-
sylvania 19067 (US).

(74) Agent: BACHRACH, Max; Lexicon Pharmaceuticals,
Inc., 8800 Technology Forest Place, The Woodlands, TX
77381 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2008/055210

(22) International Filing Date:

28 February 2008 (28.02.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/904,357 1 March 2007 (01.03.2007) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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.

(71) Applicant (for all designated States except US): LEX-
ICON PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 8800
Technology Forest Place, The Woodlands, TX 77381 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

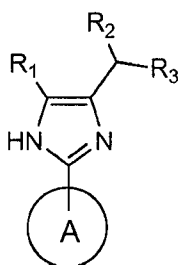
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AUGERI, David
J [US/US]; 107 Carter Road, Princeton, New Jersey
08540 (US). BAGDANOFF, Jeffrey [US/US]; 31 Beacon
Court, Robbinsville, New Jersey 08691 (US). BAUGH,
Simon, D., P. [GB/US]; 71 Manners Road, Ringoes, New
Jersey 08551 (US). CARSON, Kenneth G. [US/US];
96 Herrontown Road, Princeton, New Jersey 08540
(US). JESSOP, Theodore C. [US/US]; 31 Merion Place,
Lawrenceville, New Jersey 08648 (US). TARVER, James

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

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS, COMPOSITIONS COMPRISING THEM AND METHODS OF THEIR USE



(I)

(57) Abstract: Heterocyclic compounds, compositions compris-
ing them, and methods of their use for the treatment, prevention
and management of inflammatory and autoimmune diseases and
disorders are disclosed.

WO 2008/109314 A1

HETEROCYCLIC COMPOUNDS, COMPOSITIONS COMPRISING THEM AND METHODS OF THEIR USE

This application claims priority to U.S. provisional application no. 60/904,357, filed March 1, 2007, the entirety of which is incorporated herein by reference.

5 1. FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to imidazole-based compounds, and methods of their use for the treatment, prevention and management of various diseases and disorders.

2. BACKGROUND

Sphingosine-1-phosphate (S1P) is a bioactive molecule with potent effects on
10 multiple organ systems. Saba, J.D. and Hla, T. Circ. Res. 94:724-734 (2004). Although some believe the compound is an intracellular secondary messenger, its mode of action is still a subject of debate. *Id.* Indeed, even its metabolism is poorly understood. Hla, T., Science 309:1682-3 (2005). Researchers currently believe that S1P is formed by the phosphorylation of sphingosine, and degraded by dephosphorylation or cleavage. Its cleavage into
15 ethanolamine phosphate and a long-chain aldehyde is reportedly catalyzed by S1P lyase. *Id.*; Pyne & Pyne, Biochem J. 349:385-402 (2000).

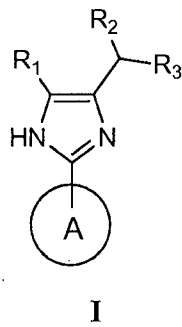
Sphingosine-1-phosphate lyase is a vitamin B₆-dependent enzyme localized in the membrane of the endoplasmic reticulum. Van Veldhoven and Mannaerts, J. Biol. Chem. 266:12502-12507 (1991); Van Veldhoven and Mannaerts, Adv. Lipid. Res. 26:69 (1993).
20 The polynucleotide and amino acid sequences of human SP1 lyase and its gene products are described in PCT Patent Application No. WO 99/16888.

Recently, Schwab and coworkers concluded that a component of caramel color III, 2-acetyl-4-tetrahydroxybutylimidazole (THI), inhibits S1P lyase activity when administered to mice. Schwab, S. *et al.*, Science 309:1735-1739 (2005). While others have postulated that
25 THI exerts its effects by a different mechanism (*see, e.g.*, Pyne, S.G., ACGC Chem. Res. Comm. 11:108-112 (2000)), it is clear that administration of the compound to rats and mice induces lymphopenia and causes the accumulation of mature T cells in the thymus. *See, e.g.*, Schwab, *supra*; Pyne, S.G., ACGC Chem. Res. Comm. 11:108-112 (2000); Gugsyan, R., *et al.*, Immunology 93(3):398-404 (1998); Halweg, K.M. and Büchi, G., J.Org.Chem. 50:1134-
30 1136 (1985); U.S. patent 4,567,194 to Kroepfien and Rosdorfer. Still, there are no known

reports of THI having an immunological effect in animals other than mice and rats. Although U.S. patent 4,567,194 alleges that THI and some related compounds may be useful as immunosuppressive medicinal agents, studies of the compound in humans found no immunological effects. See Thuvander, A. and Oskarsson, A., Fd. Chem. Toxic. 32(1):7-13 (1994); Houben, G.F., *et al.*, Fd. Chem. Toxic. 30(9):749-757 (1992).

3. SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is directed, in part, to compounds of formula I:



10 and pharmaceutically acceptable salts and solvates (*e.g.*, hydrates) thereof, wherein: A is an optionally substituted heterocycle; R₁ is OR_{1A}, OC(O)R_{1A}, C(O)OR_{1A}, hydrogen, halogen, nitrile, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; R₂ is OR_{2A}, OC(O)R_{2A}, hydrogen, halogen, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; R₃ is N(R_{3A})₂, hydrogen, hydroxy, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; and each of R_{1A}, R_{2A}, and R_{3A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl.

20 This invention also encompasses pharmaceutical compositions comprising compounds of formula I, and methods of treating inflammatory diseases and disorders using compounds of formula I.

4. BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURE

25 Certain aspects of this invention can be understood with reference to Figure 1, which shows the effect of two compounds of the invention on the number of white blood cells (WBC), neutrophils and lymphocytes as measured 18 hours after oral dosing at 100 mpk as compared to a vehicle control (VC).

12

5. DETAILED DESCRIPTION

This invention is directed, in part, to compounds believed to be useful in the treatment, prevention and/or management of autoimmune and inflammatory diseases and disorders. The invention results from research prompted, in part, by studies of S1P lyase knockout mice. See U.S. patent application no. 11/698,253, filed January 25, 2007.

5.1. Definitions

Unless otherwise indicated, the term "alkenyl" means a straight chain, branched and/or cyclic hydrocarbon having from 2 to 20 (*e.g.*, 2 to 10 or 2 to 6) carbon atoms, and including at least one carbon-carbon double bond. Representative alkenyl moieties include vinyl, allyl, 1-butenyl, 2-butenyl, isobutylenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-methyl-1-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 2,3-dimethyl-2-butenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 1-heptenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 1-octenyl, 2-octenyl, 3-octenyl, 1-nonenyl, 2-nonenyl, 3-nonenyl, 1-decenyl, 2-decenyl and 3-decenyl.

Unless otherwise indicated, the term "alkyl" means a straight chain, branched and/or cyclic ("cycloalkyl") hydrocarbon having from 1 to 20 (*e.g.*, 1 to 10 or 1 to 4) carbon atoms. Alkyl moieties having from 1 to 4 carbons are referred to as "lower alkyl." Examples of alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl, decyl, undecyl and dodecyl. Cycloalkyl moieties may be monocyclic or multicyclic, and examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and adamantyl. Additional examples of alkyl moieties have linear, branched and/or cyclic portions (*e.g.*, 1-ethyl-4-methyl-cyclohexyl). The term "alkyl" includes saturated hydrocarbons as well as alkenyl and alkynyl moieties.

Unless otherwise indicated, the term "alkylaryl" or "alkyl-aryl" means an alkyl moiety bound to an aryl moiety.

Unless otherwise indicated, the term "alkylheteroaryl" or "alkyl-heteroaryl" means an alkyl moiety bound to a heteroaryl moiety.

Unless otherwise indicated, the term "alkylheterocycle" or "alkyl-heterocycle" means an alkyl moiety bound to a heterocycle moiety.

Unless otherwise indicated, the term "alkynyl" means a straight chain, branched or cyclic hydrocarbon having from 2 to 20 (*e.g.*, 2 to 20 or 2 to 6) carbon atoms, and including at least one carbon-carbon triple bond. Representative alkynyl moieties include acetylenyl,

propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl, 3-methyl-1-butylnyl, 4-pentylnyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 5-hexynyl, 1-heptynyl, 2-heptynyl, 6-heptynyl, 1-octynyl, 2-octynyl, 7-octynyl, 1-nonylnyl, 2-nonylnyl, 8-nonylnyl, 1-decynyl, 2-decynyl and 9-decynyl.

Unless otherwise indicated, the term “alkoxy” means an –O–alkyl group. Examples
 5 of alkoxy groups include, but are not limited to, –OCH₃, –OCH₂CH₃, –O(CH₂)₂CH₃,
 –O(CH₂)₃CH₃, –O(CH₂)₄CH₃, and –O(CH₂)₅CH₃.

Unless otherwise indicated, the term “aryl” means an aromatic ring or an aromatic or
 partially aromatic ring system composed of carbon and hydrogen atoms. An aryl moiety may
 comprise multiple rings bound or fused together. Examples of aryl moieties include, but are
 10 not limited to, anthracenyl, azulenyl, biphenyl, fluorenyl, indan, indenyl, naphthyl,
 phenanthrenyl, phenyl, 1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene, and tolyl.

Unless otherwise indicated, the term “arylalkyl” or “aryl-alkyl” means an aryl moiety
 bound to an alkyl moiety.

Unless otherwise indicated, the term “circulating lymphocyte reduction agent” means
 15 a compound that has a CLRF of greater than about 20 percent.

Unless otherwise indicated, the term “circulating lymphocyte reduction factor” or
 “CLRF” means the decrease in the number of circulating lymphocytes in mice caused by oral
 administration of a single dose of a compound at 100 mg/kg, as determined by the method
 described in the Examples, below.

20 Unless otherwise indicated, the terms “halogen” and “halo” encompass fluorine,
 chlorine, bromine, and iodine.

Unless otherwise indicated, the term “heteroalkyl” refers to an alkyl moiety (*e.g.*,
 linear, branched or cyclic) in which at least one of its carbon atoms has been replaced with a
 heteroatom (*e.g.*, N, O or S).

25 Unless otherwise indicated, the term “heteroaryl” means an aryl moiety wherein at
 least one of its carbon atoms has been replaced with a heteroatom (*e.g.*, N, O or S).
 Examples include, but are not limited to, acridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl,
 benzoisothiazolyl, benzoisoxazolyl, benzoquinazolinyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, furyl,
 imidazolyl, indolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, phthalazinyl, pyrazinyl,
 30 pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl,
 tetrazolyl, thiazolyl, and triazinyl.

Unless otherwise indicated, the term “heteroarylalkyl” or “heteroaryl-alkyl” means a
 heteroaryl moiety bound to an alkyl moiety.

Unless otherwise indicated, the term “heterocycle” refers to an aromatic, partially aromatic or non-aromatic monocyclic or polycyclic ring or ring system comprised of carbon, hydrogen and at least one heteroatom (*e.g.*, N, O or S). A heterocycle may comprise multiple (*i.e.*, two or more) rings fused or bound together. Heterocycles include heteroaryls.

5 Examples include, but are not limited to, benzo[1,3]dioxolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, cinnolinyl, furanyl, hydantoinyl, morpholinyl, oxetanyl, oxiranyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl and valerolactamyl.

10 Unless otherwise indicated, the term “heterocyclealkyl” or “heterocycle-alkyl” refers to a heterocycle moiety bound to an alkyl moiety.

Unless otherwise indicated, the term “heterocycloalkyl” refers to a non-aromatic heterocycle.

Unless otherwise indicated, the term “heterocycloalkylalkyl” or “heterocycloalkyl-alkyl” refers to a heterocycloalkyl moiety bound to an alkyl moiety.

15 Unless otherwise indicated, the terms “manage,” “managing” and “management” encompass preventing the recurrence of the specified disease or disorder in a patient who has already suffered from the disease or disorder, and/or lengthening the time that a patient who has suffered from the disease or disorder remains in remission. The terms encompass modulating the threshold, development and/or duration of the disease or disorder, or changing
20 the way that a patient responds to the disease or disorder.

Unless otherwise indicated, the term “pharmaceutically acceptable salts” refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids or bases including inorganic acids and bases and organic acids and bases. Suitable pharmaceutically acceptable base addition salts include, but are not limited to, metallic salts made from aluminum, calcium,
25 lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc or organic salts made from lysine, N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine) and procaine. Suitable non-toxic acids include, but are not limited to, inorganic and organic acids such as acetic, alginic, anthranilic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethenesulfonic, formic, fumaric, furoic, galacturonic,
30 gluconic, glucuronic, glutamic, glycolic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phenylacetic, phosphoric, propionic, salicylic, stearic, succinic, sulfanilic, sulfuric, tartaric acid, and p-toluenesulfonic acid. Specific non-toxic acids include hydrochloric, hydrobromic,

phosphoric, sulfuric, and methanesulfonic acids. Examples of specific salts thus include hydrochloride and mesylate salts. Others are well-known in the art. *See, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences* (18th ed., Mack Publishing, Easton PA: 1990) and *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (19th ed., Mack Publishing, Easton PA: 1995).

5 Unless otherwise indicated, the terms "prevent," "preventing" and "prevention" contemplate an action that occurs before a patient begins to suffer from the specified disease or disorder, which inhibits or reduces the severity of the disease or disorder. In other words, the terms encompass prophylaxis.

10 Unless otherwise indicated, a "prophylactically effective amount" of a compound is an amount sufficient to prevent a disease or condition, or one or more symptoms associated with the disease or condition, or prevent its recurrence. A prophylactically effective amount of a compound means an amount of therapeutic agent, alone or in combination with other agents, which provides a prophylactic benefit in the prevention of the disease. The term "prophylactically effective amount" can encompass an amount that improves overall
15 prophylaxis or enhances the prophylactic efficacy of another prophylactic agent.

Unless otherwise indicated, the term "S1P level enhancing agent" means a compound that has a SLEF of at least about 10-fold.

20 Unless otherwise indicated, the term "S1P level enhancing factor" or "SLEF" means the increase in S1P in the spleens of mice caused by oral administration of a single dose of a compound at 100 mg/kg, as determined by the method described in the Examples, below.

Unless otherwise indicated, the term "stereoisomeric mixture" encompasses racemic mixtures as well as stereomerically enriched mixtures (*e.g.*, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 and 70/30).

25 Unless otherwise indicated, the term "stereomerically pure" means a composition that comprises one stereoisomer of a compound and is substantially free of other stereoisomers of that compound. For example, a stereomerically pure composition of a compound having one stereocenter will be substantially free of the opposite stereoisomer of the compound. A stereomerically pure composition of a compound having two stereocenters will be substantially free of other diastereomers of the compound. A typical stereomerically pure
30 compound comprises greater than about 80% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 20% by weight of other stereoisomers of the compound, greater than about 90% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 10% by weight of the other stereoisomers of the compound, greater than about 95% by weight of one

stereoisomer of the compound and less than about 5% by weight of the other stereoisomers of the compound, greater than about 97% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 3% by weight of the other stereoisomers of the compound, or greater than about 99% by weight of one stereoisomer of the compound and less than about 1% by weight of the other stereoisomers of the compound.

Unless otherwise indicated, the term "substituted," when used to describe a chemical structure or moiety, refers to a derivative of that structure or moiety wherein one or more of its hydrogen atoms is substituted with an atom, chemical moiety or functional group such as, but not limited to, alcohol, aldehyde, alkoxy, alkanoyloxy, alkoxycarbonyl, alkenyl, alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, t-butyl), alkynyl, alkylcarbonyloxy (-OC(O)alkyl), amide (-C(O)NH-alkyl- or -alkylNHC(O)alkyl), amidinyl (-C(NH)NH-alkyl or -C(NR)NH₂), amine (primary, secondary and tertiary such as alkylamino, arylamino, arylalkylamino), aroyl, aryl, aryloxy, azo, carbamoyl (-NHC(O)O-alkyl- or -OC(O)NH-alkyl), carbamyl (e.g., CONH₂, as well as CONH-alkyl, CONH-aryl, and CONH-arylalkyl), carbonyl, carboxyl, carboxylic acid, carboxylic acid anhydride, carboxylic acid chloride, cyano, ester, epoxide, ether (e.g., methoxy, ethoxy), guanidino, halo, haloalkyl (e.g., -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), heteroalkyl, hemiacetal, imine (primary and secondary), isocyanate, isothiocyanate, ketone, nitrile, nitro, oxygen (*i.e.*, to provide an oxo group), phosphodiester, sulfide, sulfonamido (e.g., SO₂NH₂), sulfone, sulfonyl (including alkylsulfonyl, arylsulfonyl and arylalkylsulfonyl), sulfoxide, thiol (e.g., sulfhydryl, thioether) and urea (-NHCONH-alkyl-).

Unless otherwise indicated, a "therapeutically effective amount" of a compound is an amount sufficient to provide a therapeutic benefit in the treatment or management of a disease or condition, or to delay or minimize one or more symptoms associated with the disease or condition. A therapeutically effective amount of a compound means an amount of therapeutic agent, alone or in combination with other therapies, which provides a therapeutic benefit in the treatment or management of the disease or condition. The term "therapeutically effective amount" can encompass an amount that improves overall therapy, reduces or avoids symptoms or causes of a disease or condition, or enhances the therapeutic efficacy of another therapeutic agent.

Unless otherwise indicated, the terms "treat," "treating" and "treatment" contemplate an action that occurs while a patient is suffering from the specified disease or disorder, which reduces the severity of the disease or disorder, or retards or slows the progression of the disease or disorder.

Unless otherwise indicated, the term “include” has the same meaning as “include, but are not limited to,” and the term “includes” has the same meaning as “includes, but is not limited to.” Similarly, the term “such as” has the same meaning as the term “such as, but not limited to.”

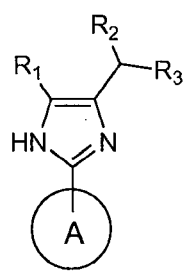
5 Unless otherwise indicated, one or more adjectives immediately preceding a series of nouns is to be construed as applying to each of the nouns. For example, the phrase “optionally substituted alky, aryl, or heteroaryl” has the same meaning as “optionally substituted alky, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl.”

10 It should be noted that a chemical moiety that forms part of a larger compound may be described herein using a name commonly accorded it when it exists as a single molecule or a name commonly accorded its radical. For example, the terms “pyridine” and “pyridyl” are accorded the same meaning when used to describe a moiety attached to other chemical moieties. Thus, the two phrases “XOH, wherein X is pyridyl” and “XOH, wherein X is pyridine” are accorded the same meaning, and encompass the compounds pyridin-2-ol,
15 pyridin-3-ol and pyridin-4-ol.

It should also be noted that if the stereochemistry of a structure or a portion of a structure is not indicated with, for example, bold or dashed lines, the structure or the portion of the structure is to be interpreted as encompassing all stereoisomers of it. Moreover, any atom shown in a drawing with unsatisfied valences is assumed to be attached to enough
20 hydrogen atoms to satisfy the valences. In addition, chemical bonds depicted with one solid line parallel to one dashed line encompass both single and double (*e.g.*, aromatic) bonds, if valences permit.

5.2. Compounds

This invention encompasses compounds of formula I:

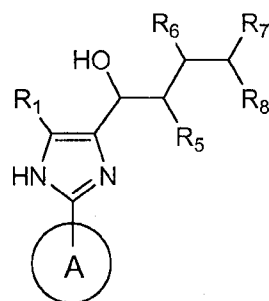


I

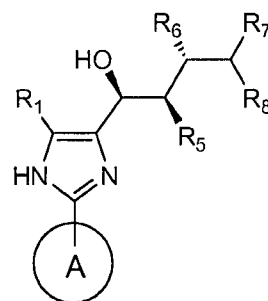
and pharmaceutically acceptable salts and solvates (*e.g.*, hydrates) thereof, wherein: A is an optionally substituted heterocycle; R₁ is OR_{1A}, OC(O)R_{1A}, C(O)OR_{1A}, hydrogen, halogen,

nitrile, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; R_2 is OR_{2A} , $OC(O)R_{2A}$, hydrogen, halogen, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; R_3 is $N(R_{3A})_2$, hydrogen, hydroxy, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; and each of R_{1A} , R_{2A} , and R_{3A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl.

Particular compounds are of formula **I(a)** or **I(b)**:



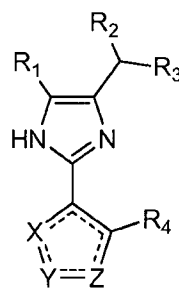
I(a)



I(b)

wherein: R_5 is OR_{5A} , $OC(O)R_{5A}$, $N(R_{5B})_2$, $NHC(O)R_{5B}$, hydrogen, or halogen; R_6 is OR_{6A} , $OC(O)R_{6A}$, $N(R_{6B})_2$, $NHC(O)R_{6B}$, hydrogen, or halogen; R_7 is OR_{7A} , $OC(O)R_{7A}$, $N(R_{7B})_2$, $NHC(O)R_{7B}$, hydrogen, or halogen; R_8 is CH_2OR_{8A} , $CH_2OC(O)R_{8A}$, $N(R_{8B})_2$, $NHC(O)R_{8B}$, hydrogen, or halogen; each of R_{1A} , R_{5A} , R_{6A} , R_{7A} , and R_{8A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; and each of R_{5B} , R_{6B} , R_{7B} and R_{8B} is independently hydrogen or alkyl optionally substituted with one or more hydroxy or halogen groups.

One embodiment of the invention encompasses compounds of formula **II**:

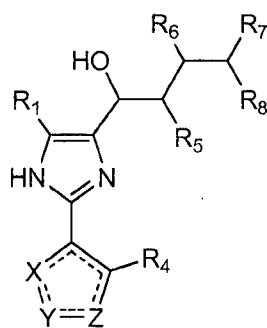


II

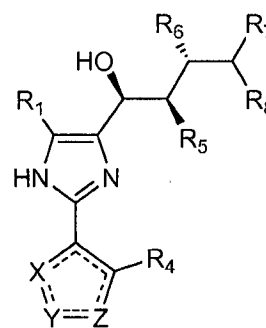
and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, wherein: X is CR_4 , CHR_4 , N , NR_9 , O or S ; Y is CR_4 , CHR_4 , N , NR_9 , O or S ; Z is CR_4 , CHR_4 , N , NR_9 , O or S ; R_1 is OR_{1A} ,

C(O)OR_{1A}, hydrogen, halogen, nitrile, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; R₂ is OR_{2A}, OC(O)R_{2A}, hydrogen, halogen, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; R₃ is N(R_{3A})₂, hydrogen, hydroxy, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; each of R_{1A}, R_{2A}, and R_{3A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; each R₄ is independently OR_{4A}, OC(O)R_{4A}, hydrogen, halogen, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; each R₉ is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; and each of R_{1A}, R_{2A}, R_{3A} and R_{4A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl.

Particular compounds are of formulae **II(a)** or **II(b)**:



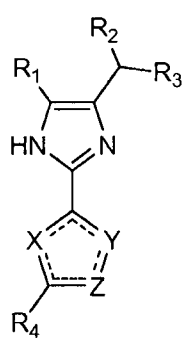
II(a)



II(b)

wherein: R₅ is OR_{5A}, OC(O)R_{5A}, N(R_{5B})₂, NHC(O)R_{5B}, hydrogen, or halogen; R₆ is OR_{6A}, OC(O)R_{6A}, N(R_{6B})₂, NHC(O)R_{6B}, hydrogen, or halogen; R₇ is OR_{7A}, OC(O)R_{7A}, N(R_{7B})₂, NHC(O)R_{7B}, hydrogen, or halogen; R₈ is CH₂OR_{8A}, CH₂OC(O)R_{8A}, N(R_{8B})₂, NHC(O)R_{8B}, hydrogen, or halogen; each of R_{1A}, R_{5A}, R_{6A}, R_{7A}, and R_{8A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; and each of R_{5B}, R_{6B}, R_{7B} and R_{8B} is independently hydrogen or alkyl optionally substituted with one or more hydroxy or halogen groups.

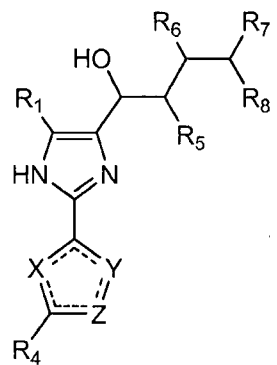
Another embodiment encompasses compounds of formula **III**:



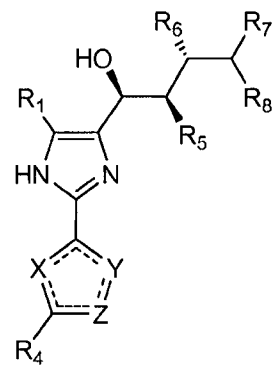
III

and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, wherein: X is CR₄, CHR₄, N, NR₉, O or S; Y is CR₄, CHR₄, N, NR₉, O or S; Z is CR₄, CHR₄, N, NR₉, O or S; R₁ is OR_{1A}, C(O)OR_{1A}, hydrogen, halogen, nitrile, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; R₂ is OR_{2A}, OC(O)R_{2A}, hydrogen, halogen, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; R₃ is N(R_{3A})₂, hydrogen, hydroxy, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; each of R_{1A}, R_{2A}, and R_{3A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; each R₄ is independently OR_{4A}, OC(O)R_{4A}, hydrogen, halogen, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; each R₉ is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; and each of R_{1A}, R_{2A}, R_{3A} and R_{4A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl.

Particular compounds are of formulae III(a) or III(b):



III(a)



III(b)

wherein: R_5 is OR_{5A} , $OC(O)R_{5A}$, $N(R_{5B})_2$, $NHC(O)R_{5B}$, hydrogen, or halogen; R_6 is OR_{6A} , $OC(O)R_{6A}$, $N(R_{6B})_2$, $NHC(O)R_{6B}$, hydrogen, or halogen; R_7 is OR_{7A} , $OC(O)R_{7A}$, $N(R_{7B})_2$, $NHC(O)R_{7B}$, hydrogen, or halogen; R_8 is CH_2OR_{8A} , $CH_2OC(O)R_{8A}$, $N(R_{8B})_2$, $NHC(O)R_{8B}$, hydrogen, or halogen; each of R_{1A} , R_{5A} , R_{6A} , R_{7A} , and R_{8A} is independently hydrogen or
 5 optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; and each of R_{5B} , R_{6B} , R_{7B} and R_{8B} is independently hydrogen or alkyl optionally substituted with one or more hydroxy or halogen groups.

Referring to the various formulae disclosed herein (*e.g.*, formulae **I**, **II** and **III**), as applicable, in some compounds of the invention, A is a 5-membered optionally substituted
 10 heterocycle. Examples include optionally substituted dihydro-imidazole, dihydro-isoxazole, dihydro-pyrazole, dihydro-thiazole, dioxolane, dithiolane, dithiole, imidazole, isoxazole, isoxazolidine, oxathiolane, and pyrazole. In one embodiment, A is not optionally substituted furan, thiophene or pyrrole.

In some compounds, A is a 6-membered optionally substituted heterocycle (*e.g.*,
 15 pyrimidine).

In some, X is CR_4 or CHR_4 . In some, X is N or NR_9 . In some, X is O or S.

In some, Y is CR_4 or CHR_4 . In some, Y is N or NR_9 . In some, Y is O or S.

In some, Z is CR_4 or CHR_4 . In some, Z is N or NR_9 . In some, Z is O or S.

In some, X is N and Y is O. In some, X is N and Y is NR_9 . In some, X is N and Y is
 20 S. In some, X is N and Z is O. In some, X is N and Z is NR_9 . In some, X is N and Z is S. In some, X is N, Y is N, and Z is NR_9 .

In some, R_1 is hydrogen. In some, R_1 is nitrile. In some, R_1 is optionally substituted lower alkyl. In some, R_1 is OR_{1A} or $C(O)OR_{1A}$ and R_{1A} is, for example, hydrogen or optionally substituted lower alkyl.

25 In some, R_2 is OR_{2A} . In some, R_2 is $OC(O)R_{2A}$ and R_{2A} is, for example, hydrogen. In some, R_2 is halogen.

In some, R_3 is optionally substituted alkyl (*e.g.*, alkyl substituted with one or more halogen or OR_{3A} moieties, wherein R_{3A} is, for example, hydrogen or acetate). In some, R_3 is hydrogen. In some, R_3 is hydroxyl. In some, R_3 is optionally substituted heteroalkyl (*e.g.*,
 30 alkoxy). In some, R_3 is heteroalkyl substituted with one or more halogen, hydroxyl or acetate.

In some, R_4 is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl or alkylaryl.

In some, each of R₅, R₆, R₇, and R₈ is hydrogen or halogen. In some, one or more of R₅, R₆, R₇, and R₈ is hydroxyl or acetate. In some, all of R₅, R₆, R₇, and R₈ are hydroxyl.

In some, R₉ is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl or alkylaryl.

Compounds of the invention may contain one or more stereocenters, and can exist as
 5 racemic mixtures of enantiomers or mixtures of diastereomers. This invention encompasses stereomerically pure forms of such compounds, as well as mixtures of those forms. Stereoisomers may be asymmetrically synthesized or resolved using standard techniques such as chiral columns or chiral resolving agents. *See, e.g.,* Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*,
 10 *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); and Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

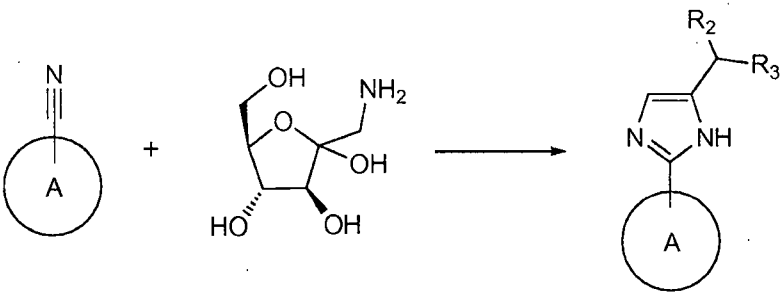
This invention further encompasses stereoisomeric mixtures of compounds disclosed herein. It also encompasses configurational isomers of compounds disclosed herein, either in
 15 admixture or in pure or substantially pure form, such as cis (Z) and trans (E) alkene isomers and syn and anti oxime isomers.

Preferred compounds of the invention are circulating lymphocyte reduction agents. Certain compounds inhibit the amount of circulating lymphocytes, as determined using the method described in the Examples, by greater than about 20, 50, 75, 100, 150 or 200 percent.
 20 In this regard, it has been found that while THI is capable of reducing circulating lymphocytes in mice, many analogues and derivatives of THI, such as 1-(4-methyl-5-((1S,2R,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)thiazol-2-yl)ethanone, have little or no effect on circulating lymphocytes, despite reports to the contrary. *See* WO 97/46543.

Without being limited by theory, compounds of the invention are believed to affect
 25 the S1P metabolic pathway, and may inhibit S1P lyase directly or indirectly *in vivo*. Particular compounds are S1P level enhancing agents. Certain compounds increase the amount of S1P, as determined using the method described below in the Examples, by greater than about 10, 15, 20, 25, or 30-fold.

Compounds of the invention can be prepared by methods known in the art (*e.g.*, by
 30 varying and adding to the approaches described in Pyne, S.G., ACGC Chem. Res. Comm. 11:108-112 (2000); Halweg, K.M. and Büchi, G., J.Org.Chem. 50:1134-1136 (1985)). Compounds can also be made by the methods disclosed below and variants thereof, which will be apparent to those of ordinary skill in the art.

For example, compounds of formula I can be prepared from commercially available, and/or readily prepared nitriles, as shown below:



Scheme 1

5 wherein, for example, the reactants are combined with one equivalent of NaOMe in MeOH at room temperature, followed by the addition of acid (*e.g.*, aqueous HCl).

5.3. Methods of Use

This invention encompasses a method of modulating (*e.g.*, increasing) the amount of SIP in a patient (*e.g.*, a mouse, rat, dog, cat or human) in need thereof, which comprises
10 administering to the patient an effective amount of a compound of the invention (*i.e.*, a compound disclosed herein).

Another embodiment encompasses a method of reducing the number of T-cells in the blood of a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of a compound of the invention.

15 Another embodiment encompasses a method of treating, managing or preventing a disease affected by (or having symptoms affected by) SIP levels, which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically or prophylactically effective amount of a compound of the invention.

Another embodiment encompasses a method of suppressing immune response in a
20 patient, which comprises administering to the patient an effective amount of a compound of the invention.

Another embodiment encompasses a method of treating, managing or preventing an autoimmune or inflammatory disease or disorder, which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically or prophylactically effective amount of a compound of the
25 invention. Examples of diseases and disorders include ankylosing spondylitis, asthma (*e.g.*, bronchial asthma), atopic dermatitis, Behcet's disease, graft-vs-host disease, Kawasaki syndrome, lupus erythematosus, multiple sclerosis, myasthenia gravis, pollinosis, psoriasis,

psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, scleroderma, transplant rejection (e.g., of organ, cell or bone marrow), type 1 diabetes, and uveitis.

Additional diseases and disorders include Addison's Disease, anti-phospholipid syndrome, autoimmune atrophic gastritis, achlorhydra autoimmune, Celiac Disease, Crohn's Disease, Cushing's Syndrome, dermatomyositis, Goodpasture's Syndrome, Grave's Disease, Hashimoto's thyroiditis, idiopathic adrenal atrophy, idiopathic thrombocytopenia, Lambert-Eaton Syndrome, pemphigoid, pemphigus vulgaris, pernicious anemia, polyarteritis nodosa, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, Raynauds, Reiter's Syndrome, relapsing polychondritis, Schmidt's Syndrome, Sjogren's Syndrome, sympathetic ophthalmia, Takayasu's Arteritis, temporal arteritis, thyrotoxicosis, ulcerative colitis, and Wegener's granulomatosis.

The amount, route of administration and dosing schedule of a compound will depend upon factors such as the specific indication to be treated, prevented, or managed, and the age, sex and condition of the patient. The roles played by such factors are well known in the art, and may be accommodated by routine experimentation. In a particular embodiment, a compound of the invention is administered to a human patient in an amount of about 0.5, 1, 2.5 or 5 mpk.

5.4. Pharmaceutical Formulations

This invention encompasses pharmaceutical compositions comprising one or more compounds of the invention. Certain pharmaceutical compositions are single unit dosage forms suitable for oral, mucosal (e.g., nasal, sublingual, vaginal, buccal, or rectal), parenteral (e.g., subcutaneous, intravenous, bolus injection, intramuscular, or intraarterial), or transdermal administration to a patient. Examples of dosage forms include, but are not limited to: tablets; caplets; capsules, such as soft elastic gelatin capsules; cachets; troches; lozenges; dispersions; suppositories; ointments; cataplasms (poultices); pastes; powders; dressings; creams; plasters; solutions; patches; aerosols (e.g., nasal sprays or inhalers); gels; liquid dosage forms suitable for oral or mucosal administration to a patient, including suspensions (e.g., aqueous or non-aqueous liquid suspensions, oil-in-water emulsions, or a water-in-oil liquid emulsions), solutions, and elixirs; liquid dosage forms suitable for parenteral administration to a patient; and sterile solids (e.g., crystalline or amorphous solids) that can be reconstituted to provide liquid dosage forms suitable for parenteral administration to a patient.

The formulation should suit the mode of administration. For example, oral administration requires enteric coatings to protect the compounds of this invention from degradation within the gastrointestinal tract. Similarly, a formulation may contain ingredients that facilitate delivery of the active ingredient(s) to the site of action. For
5 example, compounds may be administered in liposomal formulations, in order to protect them from degradative enzymes, facilitate transport in circulatory system, and effect delivery across cell membranes to intracellular sites.

Similarly, poorly soluble compounds may be incorporated into liquid dosage forms (and dosage forms suitable for reconstitution) with the aid of solubilizing agents, emulsifiers
10 and surfactants such as, but not limited to, cyclodextrins (*e.g.*, α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, Captisol[®], and Encapsin[™] (*see, e.g.*, Davis and Brewster, 2004, Nat. Rev. Drug Disc. 3:1023-1034), Labrasol[®], Labrafil[®], Labrafac[®], cremafor, and non-aqueous solvents, such as, but not limited to, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethyl formamide,
15 dimethyl sulfoxide (DMSO), biocompatible oils (*e.g.*, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor, and sesame oils), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols, fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof (*e.g.*, DMSO:cornoil).

Poorly soluble compounds may also be incorporated into suspensions using other techniques known in the art. For example, nanoparticles of a compound may be suspended in
20 a liquid to provide a nanosuspension (*see, e.g.*, Rabinow, 2004, Nature Rev. Drug Disc. 3:785-796). Nanoparticle forms of compounds described herein may be prepared by the methods described in U.S. Patent Publication Nos. 2004-0164194, 2004-0195413, 2004-0251332, 2005-0042177 A1, 2005-0031691 A1, and U.S. Patent Nos. 5,145,684, 5,510,118, 5,518,187, 5,534,270, 5,543,133, 5,662,883, 5,665,331, 5,718,388, 5,718,919, 5,834,025,
25 5,862,999, 6,431,478, 6,742,734, 6,745,962, the entireties of each of which are incorporated herein by reference. In one embodiment, the nanoparticle form comprises particles having an average particle size of less than about 2000 nm, less than about 1000 nm, or less than about 500 nm.

The composition, shape, and type of a dosage form will vary depending on its use.
30 For example, a dosage form used in the acute treatment of a disease may contain larger amounts of one or more of the active ingredients it comprises than a dosage form used in the chronic treatment of the same disease. Similarly, a parenteral dosage form may contain smaller amounts of one or more of the active ingredients it comprises than an oral dosage

form used to treat the same disease. These and other ways in which specific dosage forms encompassed by this invention will vary from one another will be readily apparent to those skilled in the art. *See, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

5.4.1. Oral Dosage Forms

Pharmaceutical compositions of the invention suitable for oral administration can be presented as discrete dosage forms, such as, but are not limited to, tablets (*e.g.*, chewable tablets), caplets, capsules, and liquids (*e.g.*, flavored syrups). Such dosage forms contain predetermined amounts of active ingredients, and may be prepared by methods of pharmacy well known to those skilled in the art. *See, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Typical oral dosage forms are prepared by combining the active ingredient(s) in an intimate admixture with at least one excipient according to conventional pharmaceutical compounding techniques. Excipients can take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration.

Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit forms. If desired, tablets can be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques. Such dosage forms can be prepared by conventional methods of pharmacy. In general, pharmaceutical compositions and dosage forms are prepared by uniformly and intimately admixing the active ingredients with liquid carriers, finely divided solid carriers, or both, and then shaping the product into the desired presentation if necessary. Disintegrants may be incorporated in solid dosage forms to facility rapid dissolution. Lubricants may also be incorporated to facilitate the manufacture of dosage forms (*e.g.*, tablets).

5.4.2. Parenteral Dosage Forms

Parenteral dosage forms can be administered to patients by various routes including, but not limited to, subcutaneous, intravenous (including bolus injection), intramuscular, and intraarterial. Because their administration typically bypasses patients' natural defenses against contaminants, parenteral dosage forms are specifically sterile or capable of being sterilized prior to administration to a patient. Examples of parenteral dosage forms include, but are not limited to, solutions ready for injection, dry products ready to be dissolved or

suspended in a pharmaceutically acceptable vehicle for injection, suspensions ready for injection, and emulsions.

Suitable vehicles that can be used to provide parenteral dosage forms of the invention are well known to those skilled in the art. Examples include, but are not limited to: Water for Injection USP; aqueous vehicles such as, but not limited to, Sodium Chloride Injection, Ringer's Injection, Dextrose Injection, Dextrose and Sodium Chloride Injection, and Lactated Ringer's Injection; water-miscible vehicles such as, but not limited to, ethyl alcohol, polyethylene glycol, and polypropylene glycol; and non-aqueous vehicles such as, but not limited to, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, ethyl oleate, isopropyl myristate, and benzyl benzoate.

5.4.3. Transdermal, Topical and Mucosal Dosage Forms

Transdermal, topical, and mucosal dosage forms include, but are not limited to, ophthalmic solutions, sprays, aerosols, creams, lotions, ointments, gels, solutions, emulsions, suspensions, or other forms known to one of skill in the art. See, e.g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); and *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Transdermal dosage forms include "reservoir type" or "matrix type" patches, which can be applied to the skin and worn for a specific period of time to permit the penetration of a desired amount of active ingredients.

Suitable excipients (e.g., carriers and diluents) and other materials that can be used to provide transdermal, topical, and mucosal dosage forms are well known to those skilled in the pharmaceutical arts, and depend on the particular tissue to which a given pharmaceutical composition or dosage form will be applied.

Depending on the specific tissue to be treated, additional components may be used prior to, in conjunction with, or subsequent to treatment with active ingredients of the invention. For example, penetration enhancers may be used to assist in delivering active ingredients to the tissue.

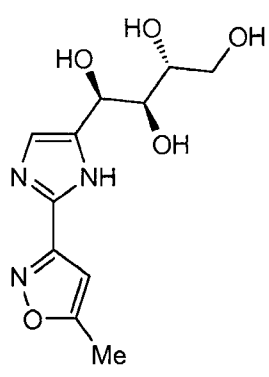
The pH of a pharmaceutical composition or dosage form, or of the tissue to which the pharmaceutical composition or dosage form is applied, may also be adjusted to improve delivery of one or more active ingredients. Similarly, the polarity of a solvent carrier, its ionic strength, or tonicity can be adjusted to improve delivery. Compounds such as stearates may also be added to pharmaceutical compositions or dosage forms to advantageously alter

the hydrophilicity or lipophilicity of one or more active ingredients so as to improve delivery. In this regard, stearates can serve as a lipid vehicle for the formulation, as an emulsifying agent or surfactant, and as a delivery-enhancing or penetration-enhancing agent. Different salts, hydrates or solvates of the active ingredients can be used to further adjust the properties of the resulting composition.

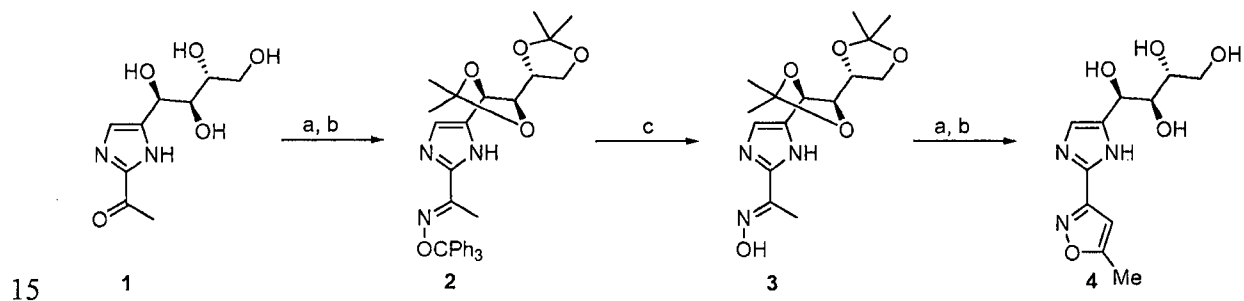
6. EXAMPLES

Aspects of this invention can be understood from the following examples, which do not limit its scope.

6.1. Synthesis of (1R,2S,3R)-1-(2-(5-methylisoxazol-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)butane-1,2,3,4-tetraol



The captioned compound was prepared by General Method A, which is shown below in Scheme 2 :



Scheme 2

wherein: **a** is DCE:(MeO)₂CMe₂ (1:1), *p*-TsOH, 70°C; **b** is Ph₃CONH₂, MeOH, 1N HCl (1.0 equiv.); **c** is 2 N HCl/dioxane; **d** is *n*-BuLi 4.0 equiv, THF, 0°C, then *N*-methyl-*N*-methoxyacetamide 5.0 equiv.; and **e** is 1N HCl:dioxane (1:1).

In particular, to a slurry of **1** (4.34g, 18.87 mmol) in dichloromethane (30 ml) was added 2,2-dimethoxypropane (30 ml) followed by *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (900

mgs, 4.72 mmol). The slurry was heated to 70°C for 16h, then cooled to room temperature, and treated with excess triethylamine (1 ml). The reaction was concentrated and dried by toluene azeotrope to give an amber solid that was carried on immediately without purification.

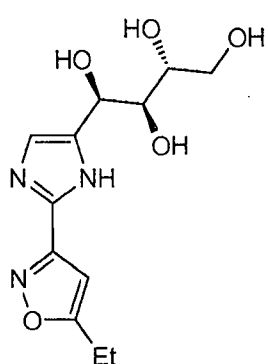
- 5 The amber solid was dissolved in MeOH (100 ml), and then treated with *N*-trityl hydroxylamine (6.75g, 24.53 mmol) and 1N HCl (18.5 ml, 18.5 mmol). The reaction became clear after 1h, and was maintained at room temperature for 18h. At completion, the reaction was neutralized to pH=7 with 10N NaOH solution, then concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by chromatography on silica gel (32-63 μ m, 10% MeOH:CH₂Cl₂ w/ 1% NH₄OH) to provide the protected product **2** (9.8 g, 91% yield, 2 steps) as a white foam.

- 10 Anhydrous 4M dioxane (20 ml) was added to a solution of **2** (3.11g, 5.48 mmol) in anhydrous dioxane (40 ml). After 1h, the reaction was concentrated under vacuum, then redissolved in anhydrous DCM (60 ml), treated with excess triethylamine (5 ml), then concentrated again. The crude product was flashed over silica gel (3-8% MeOH:CH₂Cl₂ w/0.5-1.0% NH₄OH) to provide the oxime **3** (1.05g, 59% yield) as a white foam.

- 15 To a -45°C solution of **3** (500 mgs, 1.54 mmol) in THF (15 ml) was added dropwise a 1.6 M hexane solution of *n*-BuLi (3.85 ml, 6.16 mmol). After 10 min, *N*-methyl-*N*-methoxyacetamide (0.79 ml, 7.69 mmol) was added dropwise and the reaction was allowed to warm to room temperature. After 2 h, the reaction was quenched by addition of NH₄Cl (10 ml) and diluted with water (5 ml) to dissolve solids. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 20 ml). The combined organics were washed with brine (25 ml), then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The resulting foam was purified by flash chromatography over silica gel (60-90% EtOAc:hexane) to provide a white foam solid.

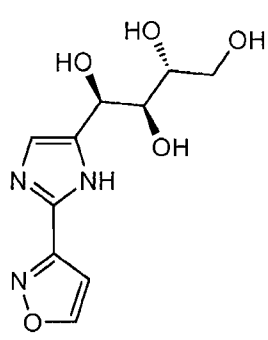
- 20 To a solution of this intermediate white solid in dioxane (5 ml) was added 1N HCl (5 ml). The reaction was heated to 80°C for 2h, and then concentrated under reduced pressure to dryness. The resulting glassy solid was lyophilized from water (8 ml) to provide **4** (224 mgs, 48% yield, 2 steps) as a fluffy white powder. MS *m/z* C₁₁H₁₅N₃O₅ [M + H]⁺ = 270; ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.54 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 5.2 (s, 1H), 3.83-3.59 (m, 4H), 2.49 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, D₂O): δ 174.3, 150.0, 136.6, 135.0, 118.1, 101.0, 73.1, 71.0, 65.0, 63.2.

6.2. Synthesis of (1R,2S,3R)-1-(2-(5-ethylisoxazol-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)butane-1,2,3,4-tetraol



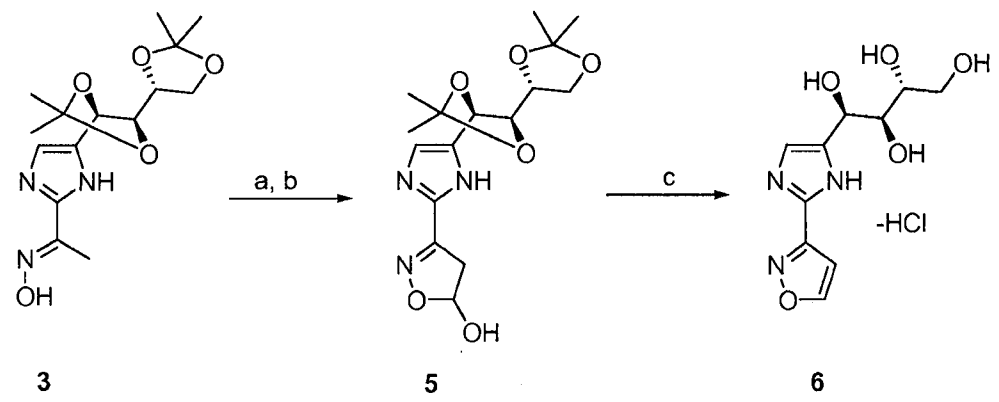
This compound was synthesized by General Method A, by alkylating intermediate 3 with N-methyl-N-methoxy ethyl amide. MS m/z $C_{12}H_{17}N_3O_5$ $[M + H]^+ = 284$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.24 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.84-3.56 (m, 4H), 2.82-2.77 (m, 2H), 1.25 (t, $J=6.0$ Hz, 3H).

6.3. Synthesis of (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)butane-1,2,3,4-tetraol



10

This compound was prepared by modifying General Method A as shown below in Scheme 3:



Scheme 3

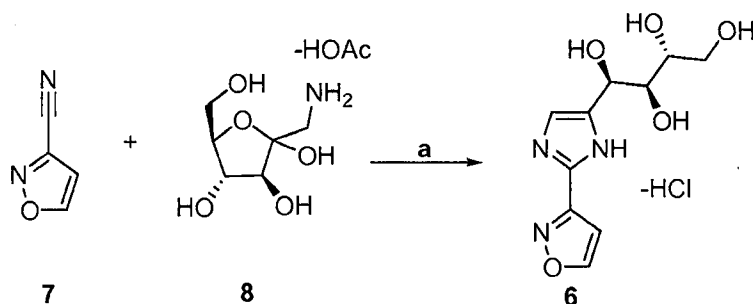
wherein: **a** is *n*-BuLi (4.0 equiv), THF, 0°C, then DMF (5.0 equiv.); **b** is TFAA, pyridine, DCM; and **c** is 1N HCl:dioxane (1:1), 50°C.

In particular, to a -45°C solution of **3** (424 mgs, 1.30 mmol) in THF (15 ml) was added dropwise a 2.5 M hexane solution of *n*-BuLi (2.1 ml, 5.25 mmol). After 10 min, anhydrous DMF (0.505 ml, 6.52 mmol) was added dropwise and the reaction was allowed to warm to room temperature. After 2 h, the reaction was quenched by addition of NH₄Cl (10 ml) and diluted with water (5 ml) to dissolve solids. The layers were separated and the aqueous layer was washed with Et₂O (2 x 20 ml). The combined organics were washed with brine (25 ml), then dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The resulting foam was flashed over silica gel (3-6% MeOH: CH₂Cl₂ with 0.5% NH₄OH) to provide the hemiacetal **5** (220 mgs, 47% yield) as a white foam.

To a 0°C solution of **5** (130 mgs, 0.37 mmol) in THF was sequentially added pyridine (120 µl, 1.48 mmol) and trifluoroacetic acid anhydride. The reaction was warmed to room temperature for 10 min, and then heated to 55°C for 16 h. At completion, the reaction was concentrated under vacuum, then purified by flash chromatography over silica gel (60-90% EtOAc:hexane) to provide the heterobicycle bisketal (60 mgs, 47% yield) as a white foam that was finally deprotected using standard acidic conditions to give Example 3 compound as a white crystalline solid. MS *m/z* C₁₀H₁₃N₃O₅ [M + H]⁺ = 256; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.87 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.75 (m, 3H), 3.63 (m, 2H).

6.4. Alternate Synthesis of (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)butane-1,2,3,4-tetraol

The captioned compound was also prepared by the approach referred to herein as General Method B, which is shown below in Scheme 4:

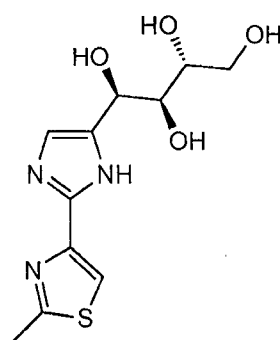


wherein: **a** is 1.0 equiv NaOMe in MeOH, at room temperature, then aq. HCl.

In particular, to a room temperature solution of the nitrile **7** (600 mgs, 6.38 mmol) in MeOH (10 ml) was added 25% w/v MeONa (0.83 ml, 3.83 mmol). After 3h, fructosamine-

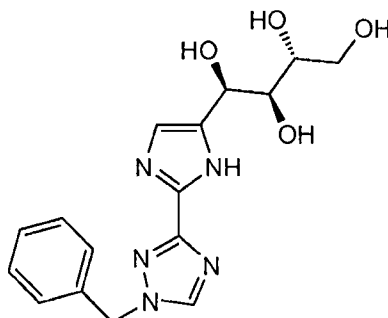
acetate (1.53 g, 6.38 mmol) was added and the solution was maintained at room temperature with vigorous stirring for 5 h. Another portion of 25% w/v MeONa (0.66 ml, 3.19 mmol) was then added to the thick slurry. After 16 h, the reaction was filtered and the cake washed with cold MeOH. The cake was then treated with 1N HCl (20 ml) and filtered. The aqueous solution was concentrated under vacuum to constant weight to provide title compound (1.30g, 66% yield) as a white powder.

6.5. Synthesis of (1R,2S,3R)-1-(2-(2-methylthiazol-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)butane-1,2,3,4-tetraol



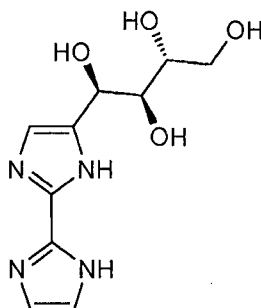
The title compound was prepared by General Method B using 2-methylthiazole-4-carbonitrile (1.023 g, 8.25 mmol), sodium methoxide in methanol (25 wt %, 1.07 ml, 4.95 mmol), methanol (8.25 ml) and compound **8** (2.00g, 8.26 mmol). After 2.5 days, and additional portion of sodium methoxide in methanol (25 wt%, 0.891 ml, 4.125 mmol) was added. After 24 hours, the solid that had formed was collected by filtration and washed with cold methanol to afford the title compound (1.70 g, 5.96 mmol, 72% yield). MS m/z $C_{11}H_{15}N_3O_4S$ [M + H] = 286; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.81 (s, 3H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.77-3.88 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

6.6. Synthesis of (1R,2S,3R)-1-(2-(1-benzyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-imidazol-4-yl)butane-1,2,3,4-tetraol hydrochloride



The captioned compound was prepared by General Method B with the following alterations: 1-benzyl-1H-1,2,4-triazole-3-carbonitrile (2.10 g, 11.4 mmol) was dissolved in methanol (12 ml) and treated with sodium methoxide in methanol (25 wt %, 1.48 ml, 6.8 mmol) and stirred for 18 h and 8 was added and the reaction stirred for 18 h. The resulting solid was isolated by filtration, washed with methanol and dried in vacuo to afford a white solid (3.20 g, 9.28 mmol, 81% yield). This solid was suspended in THF (50 ml), cooled in an ice bath and HCl (4 M in dioxane, 7.5 ml, 30 mmol) was added. The ice bath was removed and the suspension was stirred for 4 h. The solid was isolated by filtration, washed with THF and dried *in vacuo* to afford the title compound (3.50 g, 9.19 mmol, 99% yield) as a white solid. MS *m/z* C₁₆H₁₉N₅O₄ [M + H]⁺ = 346; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.81 (s, 3H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.77-3.88 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

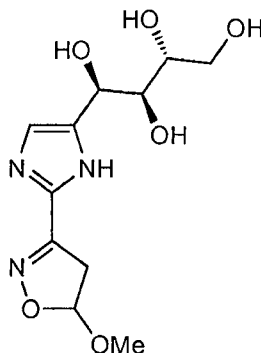
6.7. Synthesis of (1R,2S,3R)-1-(1H,1'H-2,2'-biimidazol-5-yl)butane-1,2,3,4-tetraol



15

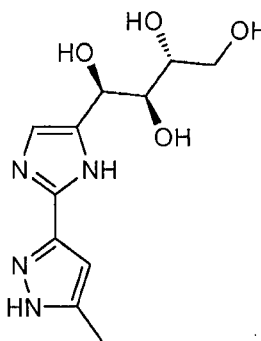
The captioned compound was prepared by General Method B with the following alterations. To a solution of 1H-imidazole-2-carbonitrile (0.39 g, 4.17 mmol) in methanol (4.8 ml) was added a solution of sodium methoxide in methanol (25 wt%, 0.54 g, 0.57 ml, 2.50 mmol), stirred for 16 h and compound 8 (0.964 g, 4.17 mmol) was added in 10 ml of MeOH. A precipitate formed and was filtered and washed with acetone (15 ml). The filtrate was concentrated to dryness, and was purified by preparative HPLC (10 mM aq ammonium acetate/acetonitrile) to give the title compound (0.0141 g, 0.0554 mmol) as an off-white solid. MS *m/z* C₁₀H₁₄N₄O₄ [M + H]⁺ = 255; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.56-3.57 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 7.04 (s, 1H).

6.8. Synthesis of (1R,2S,3R)-1-(2-(5-methoxy-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)butane-1,2,3,4-tetraol



5 A 1M solution of HCl (10 ml) was added to a room temperature solution of the imidazole **5** (Scheme 3, 500 mg, 1.41 mmol) in MeOH (10 ml). The reaction was heated to 50°C for 8h, cooled to room temperature, and concentrated to dryness to provide the title compound (430 mgs, 100% yield) as a slightly yellow powder as a 1:1 mixture of diastereomers. MS m/z $C_{11}H_{17}N_3O_6$ $[M + H]^+ = 288$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.06 (s, 1H), 5.71 (d, $J=7.2$ Hz) and 5.41 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.2-3.4 (m, 3H), 2.98-2.80 (m, 2H).

6.9. Synthesis of (1R,2S,3R)-1-(2-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)butane-1,2,3,4-tetraol



15 The title compound was prepared from 1-(5-((4S,4'R,5R)-2,2,2',2'-tetramethyl-4,4'-bi(1,3-dioxolan)-5-yl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone (compound **9**) as follows. A solution of **9** (975 mg, 3.15 mmol) in THF (15 ml) was added slowly to a -10°C solution of potassium hexamethyldisilazane (15.72 ml of a 0.5 M toluene solution, 7.86 mmol) in THF (15 ml).
20 The reaction was maintained at -10°C for 10 min before the addition of ethyl acetate (1.55 ml, 15.75 mmol). The reaction was warmed to room temperature for 1h, then quenched by the addition of 30 ml NH_4Cl (sat. aq.). The layers were separated, and the aqueous layer was

washed with EtOAc (2 x 30 ml). The combined organics were washed with water (30 ml) and brine (30 ml), then dried over MgSO₄ and concentrated. The resulting tan material was used without further purification.

The crude material was dissolved in EtOH (20 ml) and acidified with 1N HCl (5 ml).
5 The stirred, room temperature solution was then treated with excess hydrazine monohydrate (200 μ l). At completion, the reaction was adjusted to pH=7 with 1 N NaOH, then concentrated to a ~10 ml volume. DCM (30 ml) was added to dissolve the solids which had precipitated from the aqueous solution, and the layers were separated. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated. The crude was flashed over silica (5-10% MeOH:DCM
10 eluent) to provide the protected pyrazole (204 mg, 19% yield) as a clear foam.

A solution of 1N HCl (5 ml) was added to a room temperature solution of the protected heterobicycle (180 mgs, 0.52 mmol), and the reaction was heated to 50°C. After 1.5 h, the reaction was cooled to room temperature, then concentrated to dryness. The foam was re-dissolved in 2 ml MeOH, then triturated with 3 ml Et₂O and cooled to 0°C before
15 decanting the liquids. The solid was washed with Et₂O (2 x 2 ml), then dried under a high vacuum to provide the title compound (130 mgs, 70% yield) as a white powder. MS *m/z* C₁₆H₁₆N₄O₄ [M + H]⁺ = 269; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.28 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.07 (d, J=0.9 Hz, 1H), 3.74-3.54 (m, 4H), 2.22 (s, 1H); ¹³C NMR (D₂O): δ 142.8, 139.1, 136.3, 134.1, 116.0, 104.0, 72.6, 70.6, 64.4, 62.7, 9.6.

20 6.10. Measuring Effects on Lymphocytes in Mice

Compounds were administered by oral gavage or in drinking water. For oral dosing experiments, compounds were resuspended from crystals at 10 mg/ml in vehicle (*e.g.*, water). Mice (F1 hybrids of 129/B6 strain) were gavaged with a single 100 mg/kg dose of compound (equivalent to 100 mpk of the free base for each compound) or a vehicle-only control, and
25 returned to their cages. Mice were anesthetized using isoflurane eighteen hours after dosing and tissues were collected for analysis as described below. For drinking water studies, compounds were dissolved at 50 mg/L in acidified water (pH = 2.8) containing 10 g/L glucose. The mice were allowed free access to compound-containing water (or glucose solution as a control) for 72 hours. At the end of 72 hours, tissues were collected for
30 analysis.

CBC measurements were obtained as follows. Mice were anesthetized with isoflurane and blood was collected from the retroorbital plexus into EDTA blood collection

tubes (Capiject-MQK, Terumo Medical Corp., Elkton, MD). Automated CBC analysis was performed using a Cell-Dyn 3500 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) or a HemaVet 850 (Drew Scientific, Inc., Oxford, CT) instrument.

Flow cytometry (FACS) measurements were obtained as follows. Twenty five μ l whole blood was lysed by hyoptonic shock, washed once in 2 ml FACS wash buffer (FWB: PBS/0.1% BSA/0.1% NaN₃/2mM EDTA) and stained for 30 minutes at 4°C in the dark with a combination of fluorochrome-conjugated antibodies diluted in 50 μ l FWB. After staining, the cells were washed once with 2 ml FWB and resuspended in 300 μ l FWB for acquisition.

Standard procedures for non-sterile removal of spleen and thymus were followed.

Organs were dispersed into single-cell suspensions by forcing the tissue through a 70 μ m cell strainer (Falcon, Becton Dickinson Labware, Bedford, MA). For FACS analysis, RBCs were lysed by hypotonic lysis, washed, and 1×10^6 cells were incubated with 10 μ l anti-CD16/CD32 (Fc Block™, BD-PharMingen, San Diego, CA) (1/10 dilution in FWB) for 15 minutes at 4°C. The cells were stained with a combination of fluorochrome-conjugated antibodies diluted in 50-100 μ l FWB, added directly to the cells in Fc Block, for 30 minutes at 4°C in the dark. After staining the cells were washed once with 1 ml FWB, and resuspended in 300 μ l FWB for acquisition. All antibodies were purchased from BD-PharMingen, San Diego, CA unless otherwise specified. Samples were analyzed using a FACSCalibur flow cytometer and CellQuest Pro software (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, CA).

Antibody mixes used for the thymus were: TCRb APC Cy7; CD4 APC; CD8 PerCP; CD69 FITC; and CD62L PE1. Antibody mixes used for spleen and blood were: B220 PerCP; TCRb APC; CD4 APC Cy7; CD8 PE Cy7; CD69 FITC; and CD62L PE.

6.11. Measuring Effects on S1P Levels in Mice

Levels of S1P in mouse (F1 hybrids of 129/B6 strain) spleen are measured using an adaptation of the radio-receptor binding assay described in Murata, N., *et al.*, Anal. Biochem. 282:115-120 (2000). This method utilizes HEK293F cells overexpressing Edg-1, one of the S1P receptor subtypes, and is based on the competition of labeled S1P with unlabeled S1P in a given sample.

HEK293F cells are transfected with a pEFneo S1P receptor (Edg-1)-expression vector and a G418-resistant cell clone is selected. The Edg-1-expressing HEK293F cells are cultured on 12 multiplates in DMEM containing 5 % (v/v) FBS in a humidified air:CO₂

(19:1) atmosphere. Twenty four hours before the experiment, the medium is changed to fresh DMEM (without serum) containing 0.1% (w/v) BSA.

Eighteen hours after the test compound is administered, mice are sacrificed and their spleens are removed and frozen. S1P is obtained from the frozen tissue using known methods. *See, e.g., Yatomi, Y., et al., FEBS Lett. 404:173-174 (1997).* In particular, 10 mouse spleens in 1 ml ice cold 50 mM phosphate buffer (pH 7.5) containing 1 mM EGTA, 1mM DTT and Roche complete protease inhibitors are homogenized three times at one minute intervals on ice. The result is centrifuged at 2500 rpm and 4°C for 10 minutes to remove cell debris. The supernatant is then ultracentrifuged at 45000 rpm and 4°C in a 70Ti rotor for 1 hour to pull down the membrane-associated proteins. The supernatant is discarded, and the pellet is resuspended in minimal volume (~1 ml) of ice cold 50 mM phosphate buffer (pH 7.5) containing 1 mM EGTA, 1 mM DTT and 33% glycerol with Roche complete protease inhibitors present. The total protein concentration is measured using the Bradford assay.

S1P is extracted into chloroform/KCl/NH₄OH (pH ~ 12), and the upper aqueous phase is kept. It was then extracted in chloroform/methanol/HCl (pH < 1), and the lower organic phase is kept and evaporated to provide S1P, which is stored in a freezer until used. Just before the assay, the dried sample is dissolved by sonication in a binder buffer consisting of 20 mM Tris-HCl (pH 7.5), 100 mM NaCl, 15 mM NaF, and 0.4 % (w/v) BSA.

The S1P content of a sample is measured by a radioreceptor-binding assay based on a competitive binding of [³³P]S1P with S1P in the sample on Edg-1-expressing cells. Edg-1-expressing HEK293F cells in confluent 12 multiplates are washed twice with the ice-cold binding buffer and then incubated with the same buffer containing 1 nM [³³P]S1P (about 18,00 dpm per well) and increasing doses of authentic S1P or test sample in a final volume of 0.4 ml. The plates are kept on ice for 30 minutes, and the cells are washed twice with the same ice-cold binding buffer to remove unbound ligand. The cells are solubilized with a solution composed of 0.1 % SDS, 0.4 % NaOH, and 2 % Na₂CO₃, and the radioactivity is counted by a liquid scintillation counter. The S1P content in the assay well is estimated by extrapolation from the standard displacement curve. The content of S1P in the initial test sample(s) is calculated by multiplying the value obtained from the standard curve by the recovery efficiency of S1P extraction and the dilution factor.

6.12. Compounds' Effects on Lymphocytes in Mice

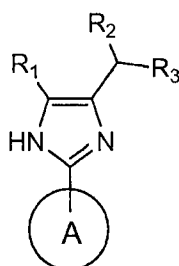
Using the methods described above, the *in vivo* effects of various compounds were determined. The effects of two of the compounds as compared to vehicle controls are shown in Figure 1. The compounds were administered to mice (F1 hybrids of 129/B6 strain) in
5 drinking water. The results were obtained 18 hours after oral dosing of the compounds at 100 mpk.

All cited publications, patents, and patent applications are herein incorporated by
10 reference in their entireties.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

A is an optionally substituted heterocycle;

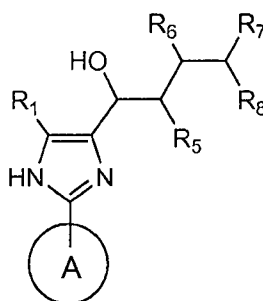
R₁ is OR_{1A}, OC(O)R_{1A}, C(O)OR_{1A}, hydrogen, halogen, nitrile, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl;

R₂ is OR_{2A}, OC(O)R_{2A}, hydrogen, halogen, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl;

R₃ is N(R_{3A})₂, hydrogen, hydroxy, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; and

each of R_{1A}, R_{2A}, and R_{3A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl.

2. A compound of formula I(a):



I(a)

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

A is an optionally substituted heterocycle;

R_1 is OR_{1A} , $OC(O)R_{1A}$, $C(O)OR_{1A}$, hydrogen, halogen, nitrile, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl;

R_5 is OR_{5A} , $OC(O)R_{5A}$, $N(R_{5B})_2$, $NHC(O)R_{5B}$, hydrogen, or halogen;

5 R_6 is OR_{6A} , $OC(O)R_{6A}$, $N(R_{6B})_2$, $NHC(O)R_{6B}$, hydrogen, or halogen;

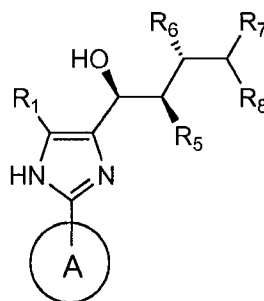
R_7 is OR_{7A} , $OC(O)R_{7A}$, $N(R_{7B})_2$, $NHC(O)R_{7B}$, hydrogen, or halogen;

R_8 is CH_2OR_{8A} , $CH_2OC(O)R_{8A}$, $N(R_{8B})_2$, $NHC(O)R_{8B}$, hydrogen, or halogen;

each of R_{1A} , R_{5A} , R_{6A} , R_{7A} , and R_{8A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or
10 heterocyclealkyl; and

each of R_{5B} , R_{6B} , R_{7B} and R_{8B} is independently hydrogen or alkyl optionally substituted with one or more hydroxy or halogen groups.

3. The compound of claim 2, which is of formula **I(b)**:



I(b)

15

4. The compound of claim 1 or 2, which is a circulating lymphocyte reduction agent.

5. The compound of claim 1 or 2, which is a S1P level enhancing agent.

6. The compound of claim 1 or 2, wherein A is a 5-membered optionally
20 substituted heterocycle.

7. The compound of claim 6, wherein A is optionally substituted dihydro-imidazole, dihydro-isoxazole, dihydro-pyrazole, dihydro-thiazole, dioxolane, dithiolane, dithiole, imidazole, isoxazole, isoxazolidine, oxathiolane, or pyrazole.

8. The compound of claim 1 or 2, wherein A is a 6-membered optionally
25 substituted heterocycle.

9. The compound of claim 1 or 2, wherein R_1 is hydrogen.

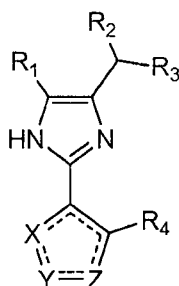
10. The compound of claim 1 or 2, wherein R_1 is nitrile.
11. The compound of claim 1 or 2, wherein R_1 is optionally substituted lower alkyl.
12. The compound of claim 1 or 2, wherein R_1 is OR_{1A} .
- 5 13. The compound of claim 1 or 2, wherein R_1 is $C(O)OR_{1A}$.
14. The compound of claim 12 or 13, wherein R_{1A} is hydrogen or optionally substituted lower alkyl.
15. The compound of claim 1, wherein R_2 is OR_{2A} .
16. The compound of claim 1, wherein R_2 is $OC(O)R_{2A}$.
- 10 17. The compound of claim 15 or 16, wherein R_{2A} is hydrogen.
18. The compound of claim 1, wherein R_2 is halogen.
19. The compound of claim 1, wherein R_3 is optionally substituted alkyl.
20. The compound of claim 19, wherein R_3 is alkyl substituted with one or more halogen or OR_{3A} moieties, wherein R_{3A} is hydrogen or acetate.
- 15 21. The compound of claim 1, wherein R_3 is hydrogen.
22. The compound of claim 1, wherein R_3 is hydroxyl.
23. The compound of claim 1, wherein R_3 is optionally substituted heteroalkyl.
24. The compound of claim 23, wherein R_3 is heteroalkyl substituted with one or more halogen, hydroxyl or acetate.
- 20 25. The compound of claim 2, wherein one or more of R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 is hydrogen or halogen.
26. The compound of claim 2, wherein one or more of R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 is hydroxyl or acetate.
27. The compound of claim 2, wherein all of R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 are hydroxyl.
- 25 28. The compound of claim 2, wherein all of R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 are acetate.
29. The compound of claim 3, wherein one or more of R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 is hydrogen or halogen.

30. The compound of claim 3, wherein one or more of R₅, R₆, R₇, and R₈ is hydroxyl or acetate.

31. The compound of claim 3, wherein all of R₅, R₆, R₇, and R₈ are hydroxyl.

32. The compound of claim 3, wherein all of R₅, R₆, R₇, and R₈ are acetate.

5 33. A compound of formula II:



II

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

X is CR₄, CHR₄, N, NR₉, O or S;

10 Y is CR₄, CHR₄, N, NR₉, O or S;

Z is CR₄, CHR₄, N, NR₉, O or S;

R₁ is OR_{1A}, C(O)OR_{1A}, hydrogen, halogen, nitrile, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl;

15 R₂ is OR_{2A}, OC(O)R_{2A}, hydrogen, halogen, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl;

R₃ is N(R_{3A})₂, hydrogen, hydroxy, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl;

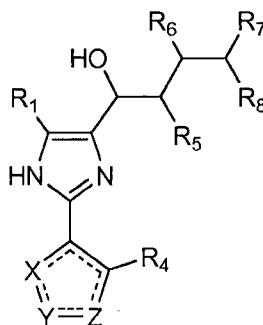
each of R_{1A}, R_{2A}, and R_{3A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl;

20 R₄ is OR_{4A}, OC(O)R_{4A}, hydrogen, halogen, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl;

each R₉ is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; and

25 each of R_{1A}, R_{2A}, R_{3A} and R_{4A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl.

34. The compound of claim 33, which is of formula **II(a)**:

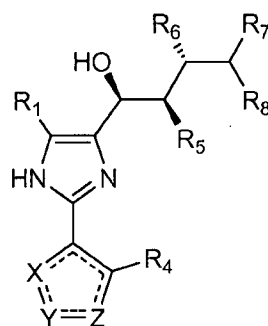


II(a)

wherein:

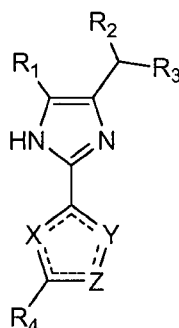
- 5 R_5 is OR_{5A} , $OC(O)R_{5A}$, $N(R_{5B})_2$, $NHC(O)R_{5B}$, hydrogen, or halogen;
 R_6 is OR_{6A} , $OC(O)R_{6A}$, $N(R_{6B})_2$, $NHC(O)R_{6B}$, hydrogen, or halogen;
 R_7 is OR_{7A} , $OC(O)R_{7A}$, $N(R_{7B})_2$, $NHC(O)R_{7B}$, hydrogen, or halogen;
 R_8 is CH_2OR_{8A} , $CH_2OC(O)R_{8A}$, $N(R_{8B})_2$, $NHC(O)R_{8B}$, hydrogen, or halogen;
each of R_{1A} , R_{5A} , R_{6A} , R_{7A} , and R_{8A} is independently hydrogen or optionally
10 substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or
heterocyclealkyl; and
each of R_{5B} , R_{6B} , R_{7B} and R_{8B} is independently hydrogen or alkyl optionally
substituted with one or more hydroxy or halogen groups.

35. The compound of claim 34, which is of formula **II(b)**:



II(b)

36. A compound of formula **III**:



III

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

5 X is CR₄, CHR₄, N, NR₉, O or S;

Y is CR₄, CHR₄, N, NR₉, O or S;

Z is CR₄, CHR₄, N, NR₉, O or S;

R₁ is OR_{1A}, C(O)OR_{1A}, hydrogen, halogen, nitrile, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl;

10 R₂ is OR_{2A}, OC(O)R_{2A}, hydrogen, halogen, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl;

R₃ is N(R_{3A})₂, hydrogen, hydroxy, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl;

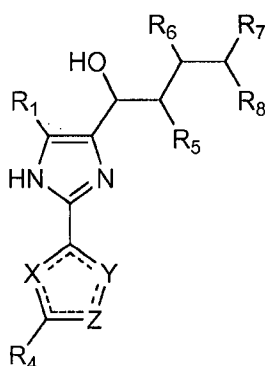
each of R_{1A}, R_{2A}, and R_{3A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, 15 alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl;

R₄ is OR_{4A}, OC(O)R_{4A}, hydrogen, halogen, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl;

each R₉ is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; and

20 each of R_{1A}, R_{2A}, R_{3A} and R_{4A} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl.

37. The compound of claim 36, which is of formula **III(a)**:

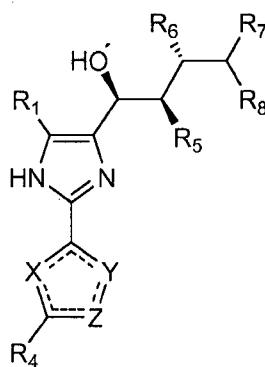


III(a)

wherein:

- 5 R_5 is OR_{5A} , $OC(O)R_{5A}$, $N(R_{5B})_2$, $NHC(O)R_{5B}$, hydrogen, or halogen;
 R_6 is OR_{6A} , $OC(O)R_{6A}$, $N(R_{6B})_2$, $NHC(O)R_{6B}$, hydrogen, or halogen;
 R_7 is OR_{7A} , $OC(O)R_{7A}$, $N(R_{7B})_2$, $NHC(O)R_{7B}$, hydrogen, or halogen;
 R_8 is CH_2OR_{8A} , $CH_2OC(O)R_{8A}$, $N(R_{8B})_2$, $NHC(O)R_{8B}$, hydrogen, or halogen;
each of R_{1A} , R_{5A} , R_{6A} , R_{7A} , and R_{8A} is independently hydrogen or optionally
10 substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or
heterocyclealkyl; and
each of R_{5B} , R_{6B} , R_{7B} and R_{8B} is independently hydrogen or alkyl optionally
substituted with one or more hydroxy or halogen groups.

38. The compound of claim 37, which is of formula **III(b)**:



III(b)

15

39. The compound of claim 33 or 36, which is a circulating lymphocyte reduction agent.
40. The compound of claim 33 or 36, which is a S1P level enhancing agent.
41. The compound of claim 33 or 36, wherein X is CR₄ or CHR₄.
- 5 42. The compound of claim 41, wherein R₄ is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl or alkylaryl.
43. The compound of claim 33 or 36, wherein X is N or NR₉.
44. The compound of claim 43, wherein R₉ is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl or alkylaryl.
- 10 45. The compound of claim 33 or 36, wherein X is O.
46. The compound of claim 33 or 36, wherein X is S.
47. The compound of claim 33 or 36, wherein Y is CR₄ or CHR₄.
48. The compound of claim 47, wherein R₄ is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl or alkylaryl.
- 15 49. The compound of claim 33 or 36, wherein Y is N or NR₉.
50. The compound of claim 49, wherein R₉ is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl or alkylaryl.
51. The compound of claim 33 or 36, wherein Y is O.
52. The compound of claim 33 or 36, wherein Y is S.
- 20 53. The compound of claim 33 or 36, wherein Z is CR₄ or CHR₄.
54. The compound of claim 53, wherein R₄ is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl or alkylaryl.
55. The compound of claim 33 or 36, wherein Z is N or NR₉.
56. The compound of claim 43, wherein R₉ is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl or alkylaryl.
- 25 57. The compound of claim 33 or 36, wherein Z is O.
58. The compound of claim 33 or 36, wherein Z is S.

- 59. The compound of claim 33 or 36, wherein X is N and Y is O.
- 60. The compound of claim 33 or 36, wherein X is N and Y is NR₉.
- 61. The compound of claim 60, wherein R₉ is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl or alkylaryl.
- 5 62. The compound of claim 33 or 36, wherein X is N and Y is S.
- 63. The compound of claim 33 or 36, wherein X is N and Z is O.
- 64. The compound of claim 33 or 36, wherein X is N and Z is NR₉.
- 65. The compound of claim 64, wherein R₉ is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl or alkylaryl.
- 10 66. The compound of claim 33 or 36, wherein X is N and Z is S.
- 67. The compound of claim 33 or 36, wherein X is N, Y is N, and Z is NR₉.
- 68. The compound of claim 67, wherein R₉ is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl or alkylaryl.
- 69. The compound of claim 33 or 36, wherein R₁ is hydrogen.
- 15 70. The compound of claim 33 or 36, wherein R₁ is nitrile.
- 71. The compound of claim 33 or 36, wherein R₁ is optionally substituted lower alkyl.
- 72. The compound of claim 33 or 36, wherein R₁ is OR_{1A}.
- 73. The compound of claim 33 or 36, wherein R₁ is C(O)OR_{1A}.
- 20 74. The compound of claim 72 or 73, wherein R_{1A} is hydrogen or optionally substituted lower alkyl.
- 75. The compound of claim 33 or 36, wherein R₂ is OR_{2A}.
- 76. The compound of claim 33 or 36, wherein R₂ is OC(O)R_{2A}.
- 77. The compound of claim 75 or 76, wherein R_{2A} is hydrogen.
- 25 78. The compound of claim 33 or 36, wherein R₂ is halogen.
- 79. The compound of claim 33 or 36, wherein R₃ is optionally substituted alkyl.

51

80. The compound of claim 79, wherein R₃ is alkyl substituted with one or more halogen or OR_{3A} moieties, wherein R_{3A} is hydrogen or acetate.
81. The compound of claim 33 or 36, wherein R₃ is hydrogen.
82. The compound of claim 33 or 36, wherein R₃ is hydroxyl.
- 5 83. The compound of claim 33 or 36, wherein R₃ is optionally substituted heteroalkyl.
84. The compound of claim 83, wherein R₃ is heteroalkyl substituted with one or more halogen, hydroxyl or acetate.
85. The compound of claim 34 or 37, wherein one or more of R₅, R₆, R₇, and R₈ is
10 hydrogen or halogen.
86. The compound of claim 34 or 37, wherein one or more of R₅, R₆, R₇, and R₈ is hydroxyl or acetate.
87. The compound of claim 34 or 37, wherein all of R₅, R₆, R₇, and R₈ are hydroxyl.
- 15 88. The compound of claim 34 or 37, wherein all of R₅, R₆, R₇, and R₈ are acetate.
89. The compound of claim 35 or 38, wherein one or more of R₅, R₆, R₇, and R₈ is hydrogen or halogen.
90. The compound of claim 35 or 38, wherein one or more of R₅, R₆, R₇, and R₈ is hydroxyl or acetate.
- 20 91. The compound of claim 35 or 38, wherein all of R₅, R₆, R₇, and R₈ are hydroxyl.
92. The compound of claim 35 or 38, wherein all of R₅, R₆, R₇, and R₈ are acetate.
93. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein the compound is:
- 25 (1R,2S,3R)-1-(2-(5-methylisoxazol-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)butane-1,2,3,4-tetraol;
(1R,2S,3R)-1-(2-(5-ethylisoxazol-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)butane-1,2,3,4-tetraol;
(1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)butane-1,2,3,4-tetraol;
(1R,2S,3R)-1-(2-(2-methylthiazol-4-yl)-1H-imidazol-4-yl)butane-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2S,3R)-1-(2-(1-benzyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-imidazol-4-yl)butane-1,2,3,4-tetraol hydrochloride;

(1R,2S,3R)-1-(1H,1'H-2,2'-biimidazol-5-yl)butane-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2S,3R)-1-(2-(5-methoxy-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)butane-1,2,3,4-tetraol; or
 (1R,2S,3R)-1-(2-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-imidazol-5-yl)butane-1,2,3,4-tetraol.

94. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1, 33 or 36 and a pharmaceutically acceptable excipient or diluent.

95. A method of reducing the number of circulating lymphocytes in a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of a compound of claim 1, 33 or 36.

96. A method of modulating the amount of S1P in a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of a compound of claim 1, 33 or 36.

97. A method of suppressing immune response in a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of a compound of claim 1, 33 or 36.

98. A method of treating, managing or preventing a disease or disorder, which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically or prophylactically effective amount of a compound of claim 1, 33 or 36, wherein the disease or disorder is ankylosing spondylitis, asthma (e.g., bronchial asthma), atopic dermatitis, Behcet's disease, graft-vs-host disease, Kawasaki syndrome, lupus erythematosus, multiple sclerosis, myasthenia gravis, pollinosis, psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, scleroderma, transplant rejection (e.g., of organ, cell or bone marrow), type 1 diabetes, or uveitis.

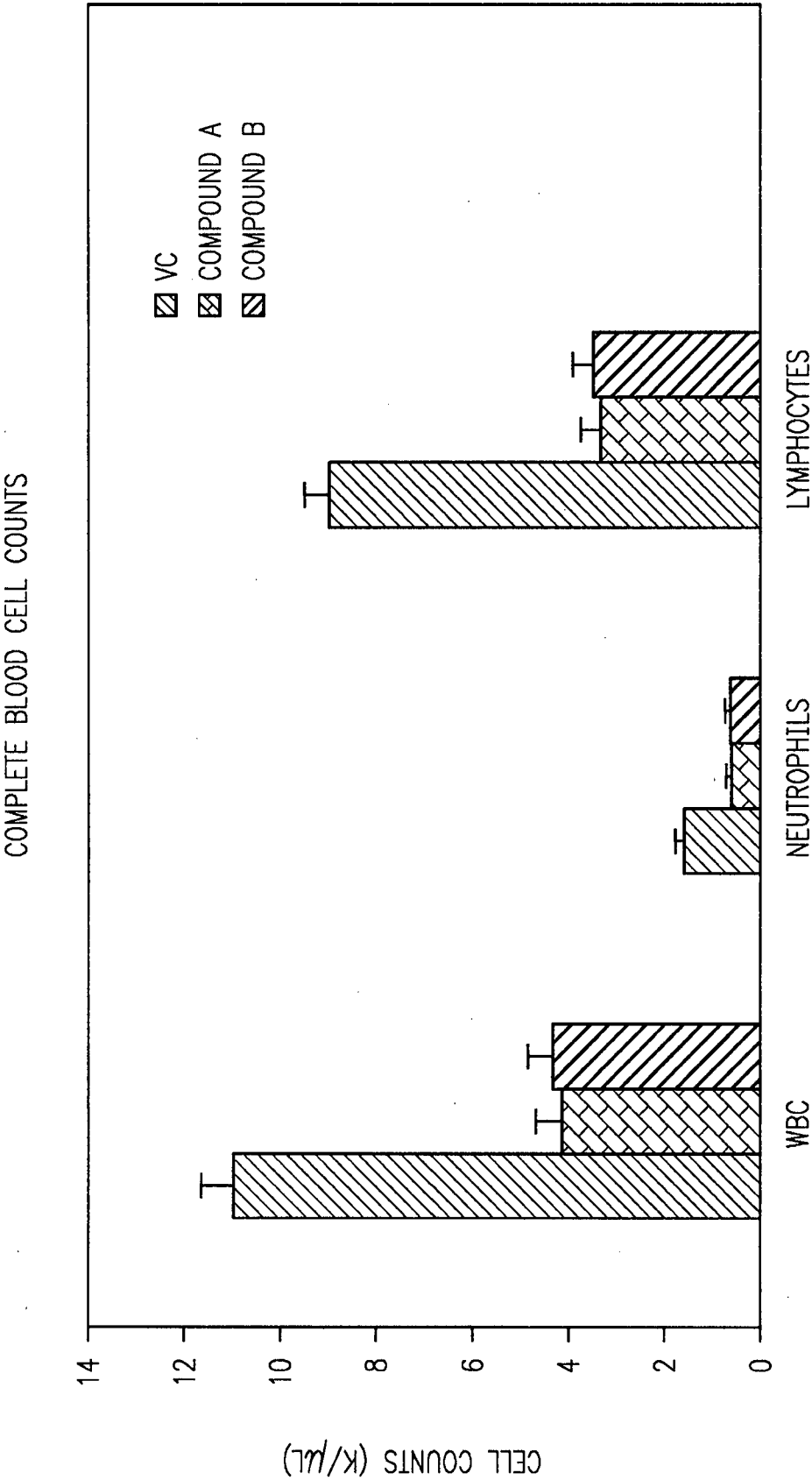


FIG. 1

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS, COMPOSICIONES QUE LOS
COMPRENDEN Y MÉTODOS PARA SU USO

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud provisional Estadounidense no. 5 60/904,357, presentada en Marzo 1, 2007, la totalidad de la cual se incorpora aquí como referencia.

1. CAMPO DE LA INVENCION

10 Esta invención se relaciona con compuestos basados en imidazol, y métodos para su uso para el tratamiento, prevención y manejo de varias enfermedades y trastornos.

2. ANTECEDENTE

15

La esfingosina-1-fosfato (S1P) es una molécula bioactiva con efectos potentes en múltiples sistemas de órganos. Saba, J.D. y Hla, T. Circ. Res. 94:724-734 (2004).

Aunque algunos consideran que el compuesto es un mensajero secundario intracelular, su modo de acción es todavía objeto de debate. Id. De hecho, aún su metabolismo se entiende pobremente. Hla, T., Science 309:1682-3 (2005). Los 20 investigadores consideran actualmente que el S1P se forma mediante la fosforilación de esfingosina, y se degrada por desfosforilación o división. Su división en fosfato de etanolamina y un aldehído de cadena larga se reporta catalizada por liasa S1P. Id.; Pyne & Pyne, Biochem J. 349:385-402 (2000).

25

La liasa de esfingosina-1 -fosfato es una enzima dependiente de vitamina B₆ localizada en la membrana del retículo endoplasmático. Van Veldhoven y

SS

Mannaerts, J. Biol. Chem. 266:12502-12507 (1991); Van Veldhoven y Mannaerts. Adv. Lipid. Res. 26:69 (1993). El polinucleótido y las secuencias de aminoácido de liasa SP1 humana y sus productos de gen se describen en la solicitud de patente PCT No. WO 99/16888.

5

Recientemente, Schwab y colegas concluyen que un componente del color caramelo III, 2-acetil-4-tetrahidroxibutilimidazol (THI), inhibe la actividad de liasa S1P cuando se administra a ratones. Schwab, S. et al, Science 309:1735-1739 (2005). Aunque otros han postulado que el THI ejerce sus efectos mediante un

10 mecanismo diferente (ver, por ejemplo, Pyne, S. G., ACGC Chem. Res. Comm. 11: 108-112 (2000)), es claro que la administración del compuesto a las ratas y ratones induce linfopenia y origina la acumulación de células T maduras en el timo. Ver, por ejemplo, Schwab, supra; Pyne, S.G., ACGC Chem. Res. Comm. 11:108-112 (2000); Gugsyan, R., et al, Immunology 93(3):398-404 (1998); Halweg,

15 K.M. y Büchi, G., J.Org.Chem. 50:1134-1136 (1985); Patente Estadounidense 4,567,194 otorgada a Kroeplien y Rosdorfer. Todavía, no se conocen reportes de THI que tiene un efecto inmunológico en animales diferentes a ratones y ratas.

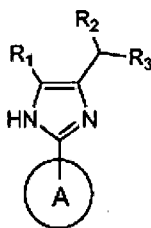
Aunque la Patente Estadounidense 4,567,194 pretende que el THI y algunos compuestos relacionados puedan ser útiles como agentes medicinales

20 inmunosupresores, estudios del compuesto en humanos no encuentran efectos inmunológicos. Ver Thuvander, A. y Oskarsson, A., Fd. Chem. Toxic. 32(1):7-13 (1994); Houben, G.F., et al, Fd. Chem. Toxic. 30(9):749-757 (1992).

3. RESUMEN DE LA INVENCION

25

Esta invención se dirige, en parte, a compuestos de la fórmula I:



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), en donde: A es un heterociclo opcionalmente sustituido; R₁ es OR_{1A}, OC(O)R_{1A}, C(O)OR_{1A}, hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; R₂ es OR_{2A}, OC(O)R_{2A}, hidrógeno, halógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; R₃ es N(R_{3A})₂, hidrógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y cada uno de R_{1A}, R_{2A}, y R_{3A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la fórmula I, y métodos para tratar enfermedades y trastornos inflamatorios utilizando compuestos de la fórmula I.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

Ciertos aspectos de esta invención se pueden entender con referencia a la Figura 1, que muestra el efecto de dos compuestos de la invención en el número de glóbulos blancos (WBC), neutrófilos y linfocitos cuando se mide 18 horas después

de dosificación oral a 100 mpk cuando se compara con un vehículo de control (VC).

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

5

Esta invención se dirige, en parte, a compuestos considerados que son útiles en el tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunes. La invención resulta de una investigación llevada, en parte, mediante estudios de ratones transgénicos de liasa S1P. Ver Solicitud de Patente

10 Estadounidense no. 11/698,253, presentada en Enero 25, 2007.

5.1. Definiciones

A menos que se indique otra cosa, el término "alquenilo" significa un hidrocarburo
15 cíclico y/o ramificado, de cadena recta que tiene de 2 a 20 (por ejemplo, 2 a 10 o 2 a 6) átomos de carbono, y que incluye por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Grupos funcionales alquenilo representativos incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-
20 heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.

A menos que se indique otra cosa, el término "alquilo" significa un hidrocarburo cíclico de cadena recta y/o ramificada ("cicloalquilo") que tiene de 1 a 20 (por
25 ejemplo, 1 a 10 o 1 a 4) átomos de carbono. Los grupos funcionales alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos se refieren como "alquilo inferior." Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-

butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Los grupos funcionales cicloalquilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos, y ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y adamantilo.

5

Ejemplos adicionales de los grupos funcionales alquilo tienen porciones cíclicas, lineales y/o ramificadas (por ejemplo, 1-etil-4-metil-ciclohexilo). El término "alquilo" incluye hidrocarburos saturados así como también grupos funcionales alquenilo y alquinilo.

10

A menos que se indique otra cosa, el término "alquilarilo" o "alquil-arilo" significa un grupo funcional alquilo unido a un grupo funcional arilo.

15

A menos que se indique otra cosa, el término "alquilheteroarilo" o "alquil-heteroarilo" significa un grupo funcional alquilo unido a un grupo funcional heteroarilo.

20

A menos que se indique otra cosa, el término "alquilheterociclo" o "alquil-heterociclo" significa un grupo funcional alquilo unido a un grupo funcional heterociclo.

25

A menos que se indique otra cosa, el término "alquinilo" significa un hidrocarburo cíclico, de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 20 (por ejemplo, 2 a 20 o 2 a 6) átomos de carbono, y que incluyen por lo menos un enlace triple carbono-carbono. Grupos funcionales alquinilo representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-

octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo y 9-decinilo.

A menos que se indique otra cosa, el término "alcoxi" significa un grupo -O-alquilo.

- 5 Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃, y -O(CH₂)₅CH₃.

- 10 A menos que se indique otra cosa, el término "arilo" significa un anillo aromático o un sistema de anillo aromático o parcialmente aromático compuesto de átomos de hidrógeno y carbono. Un grupo funcional arilo puede comprender múltiples anillos unidos o fusionados. Ejemplos de grupos funcionales arilo incluyen, pero no se limitan a, antracenilo, azulenilo, biphenilo, fluorenilo, indan, indenilo, naftilo, fenantrenilo, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, y un lilo.

- 15 A menos que se indique otra cosa, el término "arilalquilo" o "aril-alquilo" significa un grupo funcional arilo unido a un grupo funcional alquilo.

- 20 A menos que se indique otra cosa, el término "agente de reducción de linfocito circulante" significa un compuesto que tiene un CLRF de más de aproximadamente 20 por ciento.

- A menos que se indique otra cosa, el término "factor de reducción de linfocito circulante" o "CLRF" significa *la reducción* en el número de linfocitos circulantes en ratones originada por la administración oral de una dosis única de un compuesto a
- 25 100 mg/kg, como se determina por el método descrito en los Ejemplos, adelante.

A menos que se indique otra cosa, los términos "halógeno" y "halo" abarcan flúor, cloro, bromo, y yodo.

A menos que se indique otra cosa, el término "heteroalquilo" se refiere a un grupo funcional alquilo (por ejemplo, cíclico, lineal o ramificado) en el que por lo menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). A menos que se indique otra cosa, el término "heteroarilo" significa un grupo funcional arilo en donde por lo menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S).

Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, phthalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, y triazinilo.

A menos que se indique otra cosa, el término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalquilo" significa un grupo funcional heteroarilo unido a un grupo funcional alquilo.

A menos que se indique otra cosa, el término "heterociclo" se refiere a un anillo monocíclico o policíclico aromático, parcialmente aromático o no aromático o anillo policíclico o sistema de anillo comprendido de carbono, hidrógeno y por lo menos un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). Un heterociclo puede comprender múltiples anillos (es decir, dos o más) fusionados o unidos. Los heterociclos incluyen heteroarilos. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cinnolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo,

tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrothiofenilo, tetrahidrothiopiranilo y valerolactamilo.

5 A menos que se indique otra cosa, el término "heterocicloalquilo" o "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo funcional heterociclo unido a un grupo funcional alquilo.

A menos que se indique otra cosa, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un heterociclo no aromático.

10

A menos que se indique otra cosa, el término "heterocicloalquilalquilo" o "heterocicloalquil-alquilo" se refiere a un grupo funcional heterocicloalquilo unido a un grupo funcional alquilo.

15 A menos que se indique otra cosa, los términos "manejo," "manejar" y "manejado" abarcan prevenir la recurrencia de la enfermedad especificada o trastorno en un paciente quien ya sufre de la enfermedad o trastorno, y/o la extensión del tiempo que un paciente que ha sufrido de la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan modular el umbral, desarrollo y/o duración de la
20 enfermedad o trastorno, o cambio de la forma en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

A menos que se indique otra cosa, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas de ácidos o bases no tóxicas
25 farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos y bases inorgánicas y ácidos y bases orgánicas. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptable adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas hechas de aluminio,

calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas hechas de lisina, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenediamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos orgánicos e inorgánicos tal como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, y p-toluenosulfónico. Ácidos no tóxicos específicos incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, y metanosulfónico. Ejemplos de sales específicas así incluyen sales mesilato y clorhidrato. Otras son bien conocidas en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing, Easton PA: 1990) y Remington: *The Science y Practice of Pharmacy* (19th ed., Mack Publishing, Easton PA: 1995).

A menos que se indique otra cosa, los términos "previene," "prevenir" y "prevención" contemplan una acción que ocurre antes que un paciente sufra de la enfermedad o trastorno específico, que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o trastorno. En otras palabras, los términos abarcan profilaxis.

A menos que se indique otra cosa, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección, o evitar su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término

b

"cantidad profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

A menos que se indique otra cosa, el término "agente que mejora el nivel SIP" significa un compuesto que tiene un SLEF de por lo menos aproximadamente 10 veces.

A menos que se indique otra cosa, el término "factor que mejora el nivel S1P" o "SLEF" significa el incremento en S1P en los bazos de ratones originado por administración oral de una dosis única de un compuesto a 100 mg/kg, como se determina por el método descrito en los Ejemplos, adelante.

A menos que se indique otra cosa, el término "mezcla estereoisomérica" abarca mezclas racémicas así como también mezclas enriquecidas estereoméricamente (por ejemplo, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 y 70/30).

A menos que se indique otra cosa, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un estereocentro será sustancialmente libre del estereoisómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos estereocentros será sustancialmente libre de otros diastereoméros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos

de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 99% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 1% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

- 10 A menos que se indique otra cosa, el término "sustituido," cuando se utiliza para describir una estructura química o grupo funcional, que se refiere a un derivado de la estructura o grupo funcional en donde uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituye con un átomo, grupo funcional químico o grupo funcional tal como, pero no limitado a, alcohol, aldehído, alcoxi, alcanoiloxi, alcoxycarbonilo, alquenilo, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, t-butilo), alquinilo, alquilcarboniloxi (-OC(O)alquil), amida (-C(O)NH-alquil-o -alquilNHC(O)alquil), amidinilo (-C(NH)NH-alquilo o -C(NR)NH₂), amina (primaria, secundaria y terciaria tal como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroilo, arilo, ariloxi, azo, carbamoilo (-NHC(O)O-alquil-o -OC(O)NH-alquil), carbamilo (por ejemplo, CONH₂, así como también CONH-alquilo, CONH-arilo, y CONH-arilalquilo), carbonilo, carboxilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (por ejemplo, metoxi, etoxi), guanidino, halo, haloalquilo (por ejemplo, -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), heteroalquilo, hemiacetal, imina (primaria y secundaria), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, oxígeno (es decir, para proporcionar un grupo oxo), fosfodiéster, sulfidea sulfonamido (por ejemplo, SO₂NH₂), sulfona, sulfonilo (que incluye alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo), sulfóxido, tiol (por ejemplo, sulfhidrilo, tioéter) y urea (-NHCONH-alquil-).

A menos que se indique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de una enfermedad o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad o afección. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia en general, reduce o evita los síntomas u origen de una enfermedad o afección, o que mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico. A menos que se indique otra cosa, los términos "trata," "tratar" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras un paciente sufre de la enfermedad o trastorno específico, que reduce la severidad de la enfermedad o trastorno, o retarda o hace más lenta la progresión de la enfermedad o trastorno.

A menos que se indique otra cosa, el término "incluyen" tiene el mismo significado como "incluyen, pero no se limitan a," y el término "incluye" tiene el mismo significado como "incluye, pero no se limita a". De forma similar, el término "tal como" tiene el mismo significado como el término "tal como, pero no limitado a."

A menos que se indique otra cosa, uno o más adjetivos que preceden inmediatamente una serie de sustantivos deben interpretarse como aplicables a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la frase "alquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido" tiene el mismo significado como "alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido."

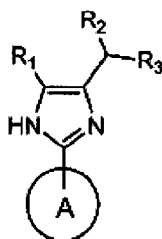
Cabe notar que un grupo funcional químico que forma parte de un compuesto más grande se puede describir aquí utilizando un nombre comúnmente acordado cuando este existe como una molécula única o un nombre comúnmente acordado como su radical. Por ejemplo, los términos "piridina" y "piridilo" acuerdan el mismo significado cuando se utiliza para describir un grupo funcional adherido a otros grupos funcionales químicos. Así, las dos frases "XOH, en donde X es piridilo" y "XOH, en donde X es piridina" acuerdan el mismo significado, y abarcan los compuestos piridin-2-ol, piridin-3-ol y piridin-4-ol.

- 10 También cabe notar que si la estereoquímica de una estructura o una porción de estructura no se indica con, por ejemplo, líneas punteadas o en negrilla, la estructura o la porción de la estructura se interpreta como que abarca todos los estereoisómeros de este. Más aún, cualquier átomo mostrado en un dibujo con valencias no satisfechas se asume que se adhiere suficientemente a los átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Adicionalmente, los enlaces químicos se describen con un paralelo de línea sólida en una línea punteada que abarca los enlaces únicos o dobles (por ejemplo, aromáticos), si las valencias lo permiten.

5.2. Compuestos

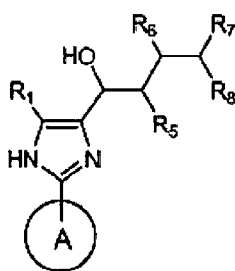
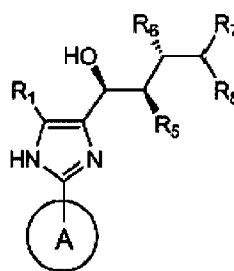
20

Esta invención abarca compuestos de la fórmula I:

**I**

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), en donde: A es un heterociclo opcionalmente sustituido; R_1 es OR_{1A} , $OC(O)R_{1A}$, $C(O)OR_{1A}$, hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; R_2 es OR_{2A} , $OC(O)R_{2A}$, hidrógeno, halógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; R_3 es $N(R_{3A})_2$, hidrógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y cada uno de R_{1A} , R_{2A} , y R_{3A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo.

Los compuestos particulares son de la fórmula I(a) o I(b):

**I(a)****I(b)**

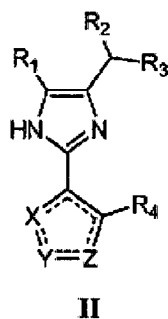
en donde: R_5 es OR_{5A} , $OC(O)R_{5A}$, $N(R_{5B})_2$, $NHC(O)R_{5B}$, hidrógeno, o halógeno; R_6 es OR_{6A} , $OC(O)R_{6A}$, $N(R_{6B})_2$, $NHC(O)R_{6B}$, hidrógeno, o halógeno; R_7 es OR_{7A} , $OC(O)R_{7A}$, $N(R_{7B})_2$, $NHC(O)R_{7B}$, hidrógeno, o halógeno; R_8 es CH_2OR_{8A} , $CH_2OC(O)R_{8A}$, $N(R_{8B})_2$, $NHC(O)R_{8B}$, hidrógeno, o halógeno; cada uno de R_{1A} , R_{5A} , R_{6A} , R_{7A} , y R_{8A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y cada uno de R_{5B} , R_{6B} , R_{7B} y R_{8B} es independientemente

68

hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o halógeno.

Una modalidad de la invención abarca compuestos de la fórmula II:

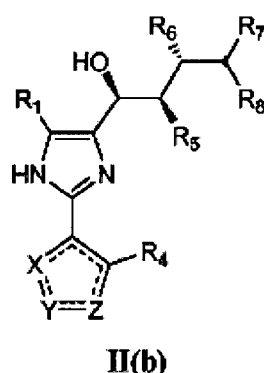
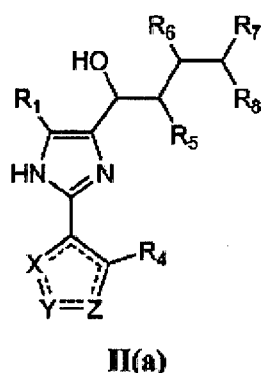
5



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde: X es CR₄, CHR₄, N, NR₉, O o S; Y es CR₄, CHR₄, N, NR₉, O o S; Z es CR₄, CHR₄, N, NR₉, O o S; R₁ es OR_{1A}, C(O)OR_{1A}, hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; R₂ es OR_{2A}, OC(O)R_{2A}, hidrógeno, halógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; R₃ es N(R_{3A})₂, hidrógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; cada uno de R_{1A}, R_{2A}, y R_{3A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; cada R₄ es independientemente OR_{4A}, OC(O)R_{4A}, hidrógeno, halógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; cada R₈ es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y cada uno de R_{1A}, R_{2A}, R_{3A} y

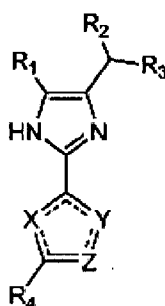
R_{4A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo.

5 Los compuestos particulares son de las Fórmulas II(a) o II(b):



en donde: R_5 es OR_{5A} , $OC(O)R_{5A}$, $N(R_{5B})_2$, $NHC(O)R_{5B}$, hidrógeno, o halógeno; R_6
 10 es OR_{6A} , $OC(O)R_{6A}$, $N(R_{6B})_2$, $NHC(O)R_{6B}$, hidrógeno, o halógeno; R_7 es OR_{7A} ,
 $OC(O)R_{7A}$, $N(R_{7B})_2$, $NHC(O)R_{7B}$, hidrógeno, o halógeno; R_8 es CH_2OR_{8A} ,
 $CH_2OC(O)R_{8A}$, $N(R_{8B})_2$, $NHC(O)R_{8B}$, hidrógeno, o halógeno; cada uno de R_{1A} , R_{5A} ,
 R_{6A} , R_{7A} , y R_{8A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente
 15 sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o
 heterocicloalquilo; y cada uno de R_{5B} , R_{6B} , R_{7B} y R_{8B} es independientemente
 hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxí o
 halógeno.

Otra modalidad abarca compuestos de la fórmula III:

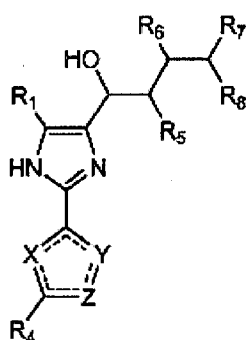


III

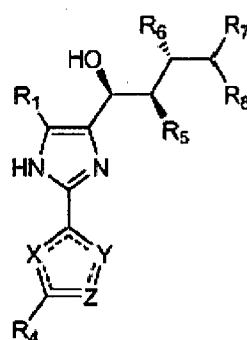
y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde: X es CR₄, CHR₄, N, NR₉, O o S; Y es CR₄, CHR₄, N, NR₉, O o S; Z es CR₄, CHR₄, N, NR₉, O o S; R₁ es OR_{1A}, C(O)OR_{1A}, hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; R₂ es OR_{2A}, OC(O)R_{2A}, hidrógeno, halógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; R₃ es N(R_{3A})₂, hidrógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; cada uno de R_{1A}, R_{2A}, y R_{3A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; cada R₄ es independientemente OR_{4A}, OC(O)R_{4A}, hidrógeno, halógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; cada R₉ es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y cada uno de R_{1A}, R_{2A}, R_{3A} y R_{4A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo.

Los compuestos particulares son de las Fórmulas III(a) o III(b):

f1



III(a)



III(b)

en donde: R₅ es OR_{5A}, OC(O)R_{5A}, N(R_{5B})₂, NHC(O)R_{5B}, hidrógeno, o halógeno; R₆
5 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 CH₂OR_{8A},
CH₂OC(O)R_{8A}, N(R_{8B})₂, NHC(O)R_{8B}, hidrógeno, o halógeno; cada uno de R_{1A},
R_{5A}, R_{6A}, R_{7A}, y R_{8A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente
sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o
10 heterocicloalquilo; y cada uno de R_{5B}, R_{6B}, R_{7B} y R_{8B} es independientemente
hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o
halógeno.

Con referencia a las varias Fórmulas descritas aquí (por ejemplo, fórmulas I, II y
15 III), cuando es aplicable, en algunos compuestos de la invención, A es un
heterociclo opcionalmente sustituido de 5 miembros. Ejemplos incluyen dihidro-
imidazol opcionalmente sustituido, dihidro-isoxazol, dihidro-pirazol, dihidro-tiazol,
dioxolano, ditiolano, ditiol, imidazol, isoxazol, isoxazolidina, oxatolano, y pirazol.
En una modalidad, A no es furano opcionalmente sustituido, tiofeno o pirrol.

20

En algunos compuestos, A es un heterociclo opcionalmente sustituido de 6
miembros (por ejemplo, pirimidina).

En algunos, X es CR_4 o CHR_4 . En algunos, X es N o NR_9 . En algunos, X es O o S.

En algunos, Y es CR_4 o CHR_4 . En algunos, Y es N o NR_9 . En algunos, Y es O o S.

5

En algunos, Z es CR_4 o CHR_4 . En algunos, Z es N o NR_9 . En algunos, Z es O o S.

En algunos, X es N y Y es O. En algunos, X es N y Y es NR_9 . En algunos, X es N y Y es S.

10

En algunos, X es N y Z es O. En algunos, X es N y Z es NR_9 .

En algunos, X es N y Z es S. En algunos, X es N, Y es N, y Z es NR_9 .

15

En algunos, R_1 es hidrógeno. En algunos, R_1 es Nitrilo.

En algunos, R_1 es alquilo inferior opcionalmente sustituido. En algunos, R_1 es OR_{1A} o $C(O)OR_{1A}$ y R_{1A} es, por ejemplo, hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

20

En algunos, R_2 es OR_{2A} . En algunos, R_2 es $OC(O)R_{2A}$ y R_{2A} es, por ejemplo, hidrógeno. En algunos, R_2 es halógeno.

25

En algunos, R_3 es alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo sustituido con uno o más halógeno o grupos funcionales OR_{3A} , en donde R_{3A} es, por ejemplo, hidrógeno o acetato). En algunos, R_3 es hidrógeno. En algunos, R_3 es hidroxilo. En algunos, R_3 es heteroalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo,

alcoxi). En algunos, R_3 es heteroalquilo sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo o acetato.

En algunos, R_4 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo o alquilarilo.

5

En algunos, cada uno de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 es hidrógeno o halógeno. En algunos, uno o más de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 es hidroxilo o acetato. En algunos, todos de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 son hidroxilo.

10 En algunos, R_9 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo o alquilarilo.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más estereocentros, y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros o mezclas de diastereómeros. Esta invención abarca formas estereoméricamente puras de tales compuestos, así como también mezclas de aquellas formas. Los estereoisómeros se pueden sintetizar asimétricamente o resolver utilizando técnicas estándar tal como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Ver, por ejemplo, Jacques, J., et al, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2125 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents y Optical Resolutions, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Esta invención abarca adicionalmente mezcla éstereoisoméricas de los compuestos descritos aquí. Esta también abarca isómeros configuracionales de los compuestos descritos aquí, en mezcla o forma pura o sustancialmente pura, tal como isómeros alqueno cis (Z) y trans (E) e isómeros oxima syn y anti.

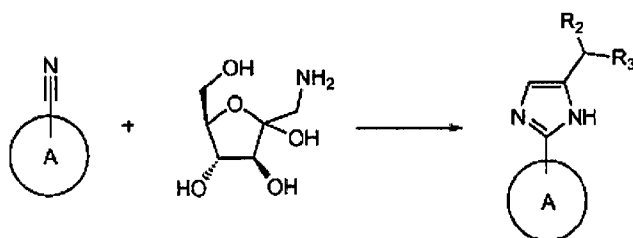
Los compuestos preferidos de la invención son agentes de reducción de linfocito circulantes. Ciertos compuestos inhiben la cantidad de linfocitos circulantes, como se determina utilizando el método descrito en los Ejemplos, en más de
5 aproximadamente 20, 50, 75, 100, 150 o 200 por ciento. En este respecto, se ha encontrado que mientras el THI es capaz de reducir linfocitos circulantes en ratones, muchos análogos y derivados de THI, tal como 1-(4-metil-5-((1S,2R,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)tiazol-2-il)etanona, tiene poco o no tiene efecto en los linfocitos circulantes, a pesar de los reportes en contrario. Ver WO 97/46543.

10

Sin estar limitado por la teoría, los compuestos de la invención se consideran que afectan la ruta metabólica S1P, y pueden inhibir la liasa S1P directamente o indirectamente in vivo. Los compuestos particulares son agentes que mejora el nivel SIP. Ciertos compuestos incrementan la cantidad de S1P, como se determina
15 utilizando el método descrito adelante en los Ejemplos, en más de aproximadamente 10, 15, 20, 25, o 30 veces.

Se pueden preparar compuestos de la invención por métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, al variar y agregar a los métodos descritos en Pyne, S. G.,
20 ACGC Chem. Res. Comm. 11:108-112 (2000); Halweg, K.M. y Büchi, G., J.Org.Chem. 50:1134-1136 (1985)). También se pueden hacer compuestos por los métodos descritos adelante y sus variantes, que serán evidentes para aquellos medianamente versados en la técnica.

25 Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I se pueden preparar de nitrilo preparados fácilmente y/o disponibles comercialmente, como se muestra adelante:



Esquema 1

en donde, por ejemplo, los reactivos se combinan con un equivalente de NaOMe en MeOH a temperatura ambiente, seguido por la adición de ácido (por ejemplo, HCl acuoso).

5.3. Métodos de Uso

Esta invención abarca un método para modular (por ejemplo, incrementar) la cantidad de S1P en un paciente (por ejemplo, un ratón, rata, perro, gato o humano) en necesidad de este, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención (es decir, un compuesto descrito aquí).

Otra modalidad abarca un método para reducir el número de células T en la sangre de un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

Otra modalidad abarca un método para tratar, manejar o prevenir una enfermedad afectada por (o que tiene síntomas afectados por) los niveles S1P, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención.

Otra modalidad abarca un método para suprimir la respuesta inmune en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

- 5 Otra modalidad abarca un método para tratar, manejar o prevenir una enfermedad o trastorno autoinmune o inflamatorio, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención. Ejemplos de enfermedades y trastornos incluyen espondilitis anquilosante, asma (por ejemplo, asma bronquial), dermatitis atópica,
- 10 Enfermedad de Behcet, enfermedad de anfitrión vs injerto, Síndrome Kawasaki, lupus eritomatoso, esclerosis múltiple, miastenia gravis, catarro, soriasis, artritis soriática, artritis reumatoide, escleroderma, rechazo de trasplante (por ejemplo, de órgano, célula o médula ósea), diabetes tipo 1, y uveitis.
- 15 Enfermedades y trastornos adicionales incluyen Enfermedad de Addison, síndrome anti-fosfolípido, gastritis atrófica autoinmune, aclorhidra autoinmune, enfermedad Celiaca, enfermedad de Crohn, síndrome de Cushing, dermatomiositis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, atrofia adrenal idiopática, trombocitopenia idopática, síndrome de
- 20 Lambert-Eaton, pemfigoide ampolloso, penfigoide vulgar, anemia perniciosa, poliarteritis Nodosa, cirrosis biliar, colangitis esclerosante, Raynauds, síndrome de Reiter, policondritis de recaída, síndrome de Schmidt, síndrome de Sjogren, oftalmia simpatética, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, tirotoxicosis, colitis ulcerativa, y granulomatosis de Wegener.

25

La cantidad, ruta de dosificación y calendario de dosificación de un compuesto dependerá de factores tal como la indicación específica a ser tratada, prevenida, o

manejada, y la edad, sexo y afección del paciente. Los papeles jugados por tales factores son bien conocidos en la técnica, y se pueden acomodar mediante experimentación de rutina. En una modalidad particular, un compuesto de la invención se administra a un paciente humano en una cantidad de

5 aproximadamente 0.5, 1, 2.5 o 5 mpk.

5.4. Formulaciones Farmacéuticas

Esta invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más

10 compuestos de la invención. Ciertas composiciones farmacéuticas son formas de dosificación unitaria única adecuadas para administración oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección por bolo, intramuscular, o intraarterial), o transdérmica a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no

15 se limitan a: comprimidos; capsuletas; cápsulas, tal como cápsulas de gelatina blanda elásticas; sobres; pastillas; pastas; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (poultice); pastas; polvos; vendajes; cremas; esparadrapo; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquida adecuadas para administración

20 oral o mucosal a un paciente, que incluyen suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones agua en aceite, o emulsiones líquidas aceite en agua), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquida adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se puede reconstituir para

25 proporcionar formas de dosificación líquida adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La formulación se debe adecuar al modo de administración. Por ejemplo, la administración oral requiere recubrimientos entéricos para proteger los compuestos de esta invención de la degradación dentro del tubo gastrointestinal. De forma similar, una formulación puede contener ingredientes que facilitan el suministro de los ingredientes activos al sitio de acción. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar en formulaciones liposomales, con el fin de protegerlos de enzimas degradativas, que facilita el transporte en el sistema circulatorio, y afecta el suministro a través de las membranas de la célula en los sitios intracelulares.

De forma similar, los compuestos pobremente solubles se puede incorporar en formas de dosificación líquida (y formas de dosificación adecuadas para reconstitución) con la ayuda de agentes solubilizantes, emulsificantes y tensoactivos tal como, pero no limitado a, ciclodextrinas (por ejemplo, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, Captisol[®], y Encapsin[™] (ver, por ejemplo, Davis y Brewster, 2004, Nat. Rev. Drug Disc. 3:1023-1034), Labrasol[®], Labrafil[®], Labrafac[®], cremafor, y disolventes no acuosos, tal como, pero no limitado a, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), aceites biocompatibles (por ejemplo, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles, ésteres de ácido graso de sorbitan, y sus mezclas (por ejemplo, DMSO:aceite de maíz).

Los compuestos pobremente solubles también se pueden incorporar en suspensiones utilizando otras técnicas conocidos en el arte. Por ejemplo, nanopartículas de un compuesto se pueden suspender en un líquido para

proporcionar una nanosuspensión (ver, por ejemplo, Rabinow, 2004, Nature Rev. Drug Disc. 3:785-796). Las formas de Nanopartícula de los compuestos descritos aquí se pueden preparar mediante los métodos descritos en la Publicación de Patente Estadounidense Nos. 2004-0164194, 2004-0195413, 2004-0251332, 5 2005-0042177 AI, 2005-0031691 AI, y Patente Estadounidense Nos. 5,145,684, 5,510,118, 5,518,187, 5,534,270, 5,543,133, 5,662,883, 5,665,331, 5,718,388, 5,718,919, 5,834,025, 5,862,999, 6,431,478, 6,742,734, 6,745,962, cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad. En una modalidad, la forma de nanopartícula comprende partículas que tiene un tamaño promedio de 10 partícula de menos de aproximadamente 2000 nm, menos de aproximadamente 1000 nm, o menos de aproximadamente 500 nm.

La composición, forma, y tipo de una forma de dosificación variará dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento 15 agudo de una enfermedad puede contener grandes cantidades de uno o más los ingredientes activos está comprendido de una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral pueden contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprende una forma de dosificación oral se utiliza 20 para tratar la misma enfermedad. Estas y otras vías en las que las formas de dosificación específicas abarcadas por esta invención variarán una de la otra serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington 's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

25

5.4.1. Formas de Dosificación Oral

Las Composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como formas de dosificación discretas, tal como, pero no se limitan a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), capsuletas, cápsulas, y líquidos (por ejemplo, jarabes saborizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de los ingredientes activos, y se pueden preparar por métodos de farmacia bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington 's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

10 Las formas de dosificación oral típicas se preparan al combinar los ingredientes activos en una mezcla íntima con por lo menos un excipiente de acuerdo con técnicas de compuesto farmacéutico convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas que dependen de la forma de preparación deseada para administración.

15

Debido a su caso de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales formas de dosificación se pueden preparar por métodos convencionales de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mediante los ingredientes activos mezclados uniformemente e íntimamente con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego formar el producto en la presentación deseada si es necesario. Se pueden incorporar desintegrantes en formas de dosificación sólida para facilitar la rápida disolución. También se pueden incorporar lubricantes para facilitar la fabricación de las formas de dosificación (por ejemplo, comprimidos).

25

5.4.2. Formas de dosificación Parenteral

Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a los pacientes en varias rutas que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (que incluye inyección por bolo), intramuscular, y intraarterial. Debido a la administración típicamente pasa a las defensas naturales de paciente contra contaminantes, las formas de dosificación parenteral son específicamente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de administración a un paciente. Ejemplos de las formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden utilizar para proporcionar las formas de dosificación parenteral de la invención son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tal como, pero no limitado a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de Dextrosa, inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e inyección de Ringer Lactada; vehículos miscibles en agua tal como, pero no limitado a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tal como, pero no limitado a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato bencilo.

25

5.4.3. Formas de dosificación Transdérmica, Tópica y por Mucosa

82

Las formas de dosificación transérmica, tópica y por mucosa incluyen, pero no se limitan a, soluciones oftálmicas, pulverizadores, aerosoles, cremas, lociones, ungüentos, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas por aquellos expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington's
5 Pharmaceutical Sciences, 16th y 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); and *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación transdérmicas incluyen parches "tipo reservorio" o "tipo matriz", que se pueden aplicar a la piel y usar durante un periodo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de los
10 ingredientes activos. Los excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que se pueden utilizar para proporcionar las formas de dosificación transdérmica, tópica, y de mucosa son bien conocidos por aquellos expertos en las técnicas farmacéuticas, y que depende del tejido particular al cual se aplicará una composición farmacéutica dada o forma de dosificación.

15

Dependiendo del tejido específico a ser tratado, se pueden utilizar componentes adicionales antes de, en conjunto con, o posterior a tratamiento con los ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, se pueden utilizar mejoradores de la penetración para ayudar en el suministro de los ingredientes activos al tejido.

20

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al cual se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. De forma similar, la polaridad de un portador disolvente, su resistencia iónica, o tonicidad se
25 puede ajustar para mejorar el suministro. Compuestos tal como estearatos también se pueden agregar a las composiciones farmacéuticas o las formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o

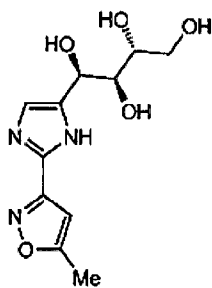
más ingredientes activos para mejorar el suministro. En este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lípido para la formulación, como un agente emulsificante o tensoactivo, y como un agente que mejora el suministro o que mejora la penetración. Diferentes sales, hidratos o solvatos de los
5 ingredientes activos se pueden utilizar para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

6. EJEMPLOS

10 Se pueden entender los aspectos de esta invención a partir de los siguientes ejemplos, que no limitan su alcance.

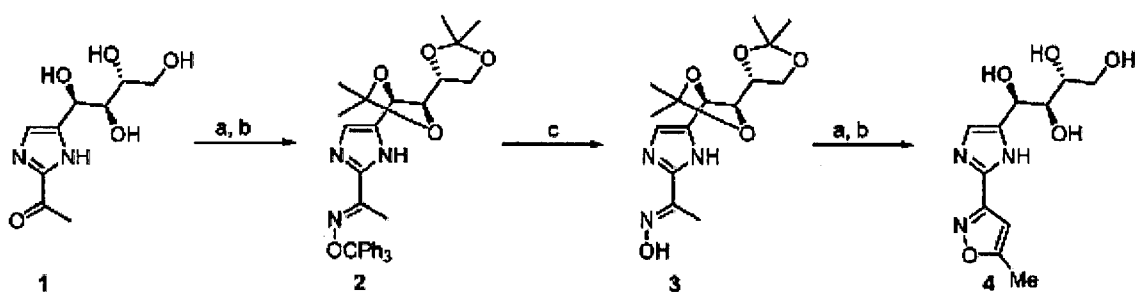
6.1. Síntesis de (1R,2S,3R)-1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol

15



El compuesto captado se prepara mediante el Método General A, que se muestra adelante en el Esquema 2:

20



Esquema 2

en donde: a es $\text{DCEi}(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$ (1:1), p-TsOH, 70 °C; b es Ph_3CONH_2 , MeOH, 1N HCl (1.0 equiv.); c es 2 N HCl/° C; d es N-BuLi 4.0 equiv, THF, 0° C, luego N-metil-N-metoxiacetamida 5.0 equiv.; y e es 1N HCl:dioxano C (1:1).

En particular, a una suspensión de 1 (4.34g, 18.87 mmol) en diclorometano (30 ml) se agrega 2,2-dimetoxipropano (30 ml) seguido por monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (900 mgs, 4.72 mmol). La suspensión se calienta a 70° C durante 16h, luego se enfría a temperatura ambiente, y se trata con exceso de trietilamina (1 ml). La reacción se concentra y se seca por azeotropía de tolueno para dar un sólido ámbar que se lleva inmediatamente sin purificación.

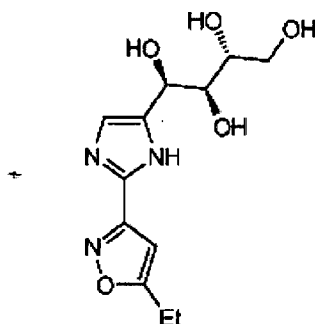
El sólido ámbar se disuelve en MeOH (100 ml), y entonces se trata con N-tritil hidroxilamina (6.75g, 24.53 mmol) y 1N HCl (18.5 ml, 18.5 mmol). La reacción llega a ser clara después de 1h, y se mantiene a temperatura ambiente durante 18h. En la terminación, la reacción se neutraliza a pH=7 con 10N solución de NaOH, luego se concentra bajo presión reducida. El material crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (32-63 μm , 10% MeOH: CH_2Cl_2 p/1% NH_4OH) para proporcionar el producto protegido 2 (9.8 g, 91% de rendimiento, 2 etapas) como una espuma blanca.

Se agrega 4M de dioxano anhidro (20 ml) a una solución de 2 (3.11 g, 5.48 mmol) en dioxano anhidro (40 ml). Después de 1h, la reacción se concentra bajo vacío, luego se redisuelve en DCM anhidro (60 ml), se trata con exceso de trietilamina (5 ml), luego se concentra de nuevo. El producto crudo se flamea sobre gel de sílice (3-8% MeOH:CH₂Cl₂ p/0.5-1.0% NH₄OH) para proporcionar la oxima 3 (1.05g, 59% de rendimiento) como una espuma blanca.

A una solución de -45°C de 3 (500 mgs, 1.54 mmol) en THF (15 ml) se agrega en forma de gotas a 1.6 M de solución de hexano de n-BuLi (3.85 ml, 6.16 mmol). Después de 10 min, se agrega N-metil-N-metoxiacetamida (0.79 ml, 7.69 mmol) en forma de gotas y la reacción se le permite calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se apaga mediante la adición de NH₄Cl (10 ml) y se diluye con agua (5 ml) para disolver los sólidos. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con Et₂O (2 x 20 ml). Los orgánicos combinados se lavan con solución salina (25 ml), luego se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo vacío. La espuma resultante se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (60-90% EtOAc:hexano) para proporcionar un sólido espumoso blanco.

A una solución de este sólido blanco intermedio en dioxano (5 ml) se agrega IN HCl (5 ml). La reacción se calienta a 80° C durante 2h, y entonces se concentra bajo presión reducida hasta secado. El sólido vidrioso resultante se liofiliza del agua (8 ml) para proporcionar 4 (224 mgs, 48% de rendimiento, 2 etapas) como un polvo blanco esponjoso. MS m/z C₁₁H₁₅N₃O₅ [M + H]⁺ = 270; ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7.54 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 5.2 (s, 1H), 3.83-3.59 (m, 4H), 2.49 (s, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, D₂O): 5174.3, 150.0, 136.6, 135.0, 118.1, 101.0, 73.1, 71.0, 65.0, 63.2.

6.2. Síntesis de (1R,2S,3R)-1-(2-(5-etilisoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol

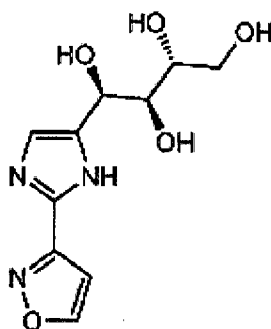


5

Este compuesto se sintetiza por el Método General A, mediante el intermedio alquilante 3 con N-metil-N-metoxi etil amida. MS m/z $C_{12}H_{17}N_3O_5$ $[M + H]^+ = 284$; ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 7.24 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.84-3.56 (m, 4H), 2.82-2.77 (m, 2H), 1.25 (t, J=6.0 Hz, 3H).

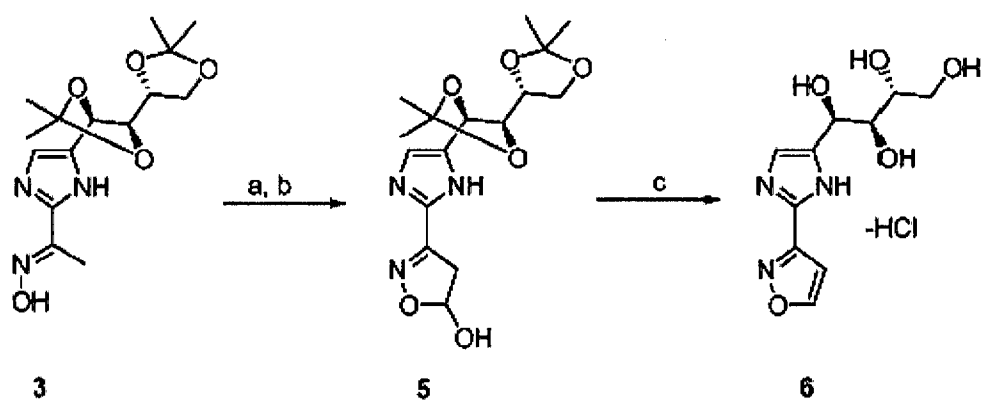
10

6.3. Síntesis de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol



15

Este compuesto se prepara al modificar el Método General A como se muestra adelante en el Esquema 3:



Esquema 3

5 en donde: a es N-BuLi (4.0 equiv), THF, 0° C, luego DMF (5.0 equiv.); b es TFAA, piridina, DCM; y c es 1N HCl:dioxano(1:1), 50° C.

En particular, a una solución de -45°C de 3 (424 mgs, 1.30 mmol) en THF (15 ml) se agrega en forma de gotas a 2.5 M de solución de hexano de n-BuLi (2.1 ml, 5.25 mmol). Después de 10 min, se agrega DMF anhidro (0.505 ml, 6.52 mmol) en forma de gotas y la reacción se le permite calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se apaga mediante la adición de NH₄Cl (10 ml) y se diluye con agua (5 ml) para disolver los sólidos. Las capas se separan y la capa acuosa se lava con Et₂O (2 x 20 ml). Los orgánicos combinados se lavan con solución salina (25 ml), luego se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo vacío. La espuma resultante se flamea sobre gel de sílice (3-6% MeOH: CH₂Cl₂ con 0.5% NH₄OH) para proporcionar el hemiacetal 5 (220 mgs, 47% de rendimiento) como una espuma blanca.

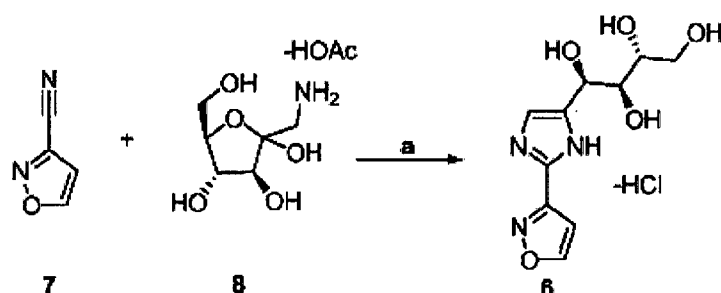
A una solución de 0° C de 5 (130 mgs, 0.37 mmol) en THF se agrega secuencialmente piridina (120 µl, 1.48 mmol) y anhídrido de ácido trifluoroacético. La reacción se calienta a temperatura ambiente durante 10 min, y entonces se calienta a 55°C durante 16 h. En la terminación, la reacción se concentra bajo

88

vacío, luego se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (60-90% EtOAc:hexano) para proporcionar el biscetal heterobíciclo (60 mgs, 47% de rendimiento) como una espuma blanca que se desprotege finalmente utilizando condiciones ácidas estándar para dar el compuesto del Ejemplo 3 como un sólido cristalino blanco. MS m/z $C_{10}H_{13}N_3O_5$ $[M + H]^+ = 256$; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8.87 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.75 (m, 3H), 3.63 (m, 2H).

6.4. Síntesis alterna de (1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol

El compuesto captado también se prepara por el método referido aquí como el Método General B, que se muestra adelante en el Esquema 4:

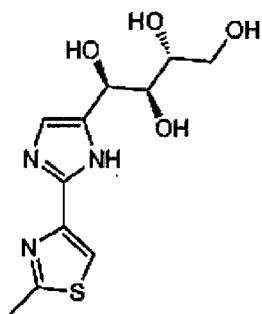


en donde: a es 1.0 equiv NaOMe en MeOH, a temperatura ambiente, luego HCl ac.

En particular, en una solución de temperatura ambiente del nitrilo 7 (600 mgs, 6.38 mmol) en MeOH (10 ml) se agrega 25% p/v MeONa (0.83 ml, 3.83 mmol). Después de 3h, se agrega fructosamina-acetato (1.53 g, 6.38 mmol) y la solución se mantiene a temperatura ambiente con agitación vigorosa durante 5 h. Otra

porción de 25% p/v de MeONa (0.66 ml, 3.19 mmol) luego se agrega a la suspensión pegajosa. Después de 16 h, la reacción se filtra y la torta se lava con MeOH frío. La torta entonces se trata con 1N HCl (20 ml) y se filtra. La solución acuosa se concentra bajo vacío en peso constante para proporcionar el
5 compuesto del título (1.30g, 66% de rendimiento) como un polvo blanco.

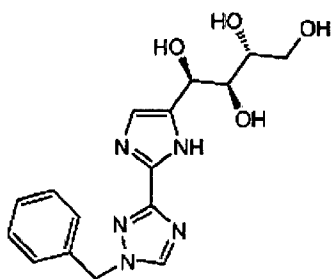
6.5. Síntesis de (1R,2S,3R)-1-(2-(2-metiltiazol-4-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol



10

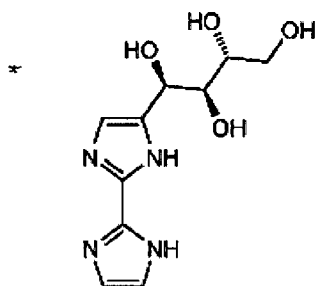
El compuesto del título se prepara mediante el método General B utilizando 2-metiltiazol-4-carbonitrilo (1.023 g, 8.25 mmol), metóxido de sodio en metanol (25 % en peso, 1.07 ml, 4.95 mmol), metanol (8.25 ml) y compuesto 8 (2.00g, 8.26
15 mmol). Después de 2.5 días, se agrega la porción adicional de metóxido de sodio en metanol (25 wt%, 0.891 ml, 4.125 mmol). Después de 24 horas, el sólido que se ha formado se recolecta mediante filtración y se lava con metanol frío para proporcionar el compuesto del título (1.70 g, 5.96 mmol, 72% de rendimiento). MS
m/z $C_{11}H_{15}N_3O_4S$ $[M + H] = 286$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 2.81 (s, 3H), 3.67-
20 3.75 (m, 2H), 3.77-3.88 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

6.6. Síntesis de clorhidrato de (1R,2S,3R)-1-(2-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol



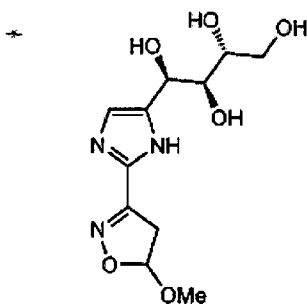
El compuesto captado se prepara mediante el Método General B con las
5 siguientes alteraciones: 1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (2.10 g, 11.4 mmol)
se disuelve en metanol (12 ml) y se trata con metóxido de sodio en metanol (25 %
en peso, 1.48 ml, 6.8 mmol) y se agita durante 18 h y 8 se agrega y la reacción se
agita durante 18 h. El sólido resultante se aísla mediante filtración, se lava con
metanol y se seca in vacuo para proporcionar un sólido blanco (3.20 g, 9.28 mmol,
10 81% de rendimiento). Este sólido se suspende en THF (50 ml), se enfría en un
baño de hielo y se agrega HCl (4 M en dioxano, 7.5 ml, 30 mmol). El baño helado
se remueve y la suspensión se agita durante 4 h. El sólido se aísla mediante
filtración, se lava con THF y se seca in vacuo para proporcionar el compuesto del
título (3.50 g, 9.19 mmol, 99% de rendimiento) como un sólido brillante. MS m/z
15 $C_{16}H_{19}N_5O_4$ $[M + H]^+ = 346$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 2.81 (s, 3H), 3.67-3.75
(m, 2H), 3.77-3.88 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

6.7. Síntesis de (1R,2S,3R)-1-(1H,1'H-2,2'-biimidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol



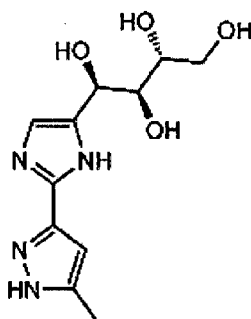
El compuesto captado se prepara mediante el Método General B con las siguientes alteraciones. A una solución de 1H-imidazol-2-carbonitrilo (0.39 g, 4.17 mmol) en metanol (4.8 ml) se agrega una solución de metóxido de sodio en metanol (25 % en peso, 0.54 g, 0.57 ml, 2.50 mmol), se agita durante 16 h y se agrega el compuesto 8 (0.964 g, 4.17 mmol) en 10 ml de MeOH. Se forma un precipitado y se filtra y se lava con acetona (15 ml). El filtrado se concentra hasta secado, y se purifica mediante HPLC preparativo (10 mM acetato de amonio ac./acetonitrilo) para dar el compuesto del título (0.0141 g, 0.0554 mmol) como un sólido blancuzco. MS m/z $C_{10}H_{14}N_4O_4$ $[M + H]^+ = 255$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 3.56-3.57 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 7.04 (s, 1H).

6.8. Síntesis de (1R,2S,3R)-1-(2-(5-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol



Una solución 1M de HCl (10 ml) se agrega en una solución de temperatura ambiente del imidazol 5 (Esquema 3, 500 mg, 1.41 mmol) en MeOH (10 ml). La reacción se calienta a 50° C durante 8 h, se enfría a temperatura ambiente, y se concentra hasta secado para proporcionar el compuesto del título (430 mgs, 100% de rendimiento) como un polvo amarillo brillante como una mezcla 1: 1 de diastereómeros. MS m/z $C_{11}H_{17}N_3O_6$ $[M + H]^+ = 288$; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.06 (s, 1H), 5.71 (d, $J=1.2$ Hz) y 5.41 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.2-3.4 (m, 3H), 2.98-2.80 (m, 2H).

10 **6.9. Síntesis de (1R,2S,3R)-1-(2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol**



15 El compuesto del título se prepara a partir de 1-(5-((4S,4'R,5R)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bi(1,3-dioxolan)-5-il)-1H-imidazol-2-il)etanona (compuesto 9) como sigue. Una solución de 9 (975 mg, 3.15 mmol) en THF (15 ml) se agrega lentamente a una solución de -10° C de hexametildisilazano de potasio (15.72 ml de 0.5 M de solución de tolueno, 7.86 mmol) en THF (15 ml). La reacción se mantiene a -10° C
20 durante 10 min antes de la adición de acetato de etilo (1.55 ml, 15.75 mmol). La reacción se calienta a temperatura ambiente durante 1h, luego se apaga mediante la adición de 30 ml NH_4Cl (ac. sat). Las capas se separan, y la capa acuosa se lava con EtOAc (2 x 30 ml). Los orgánicos combinados se lavan con agua (30 ml)

y solución salina (30 ml), luego se seca sobre MgSO_4 y se concentra. El material tostado resultante se utiliza sin purificación adicional.

El material crudo se disuelve en EtOH (20 ml) y se acidifica con 1N HCl (5 ml). La
5 solución agitada, a temperatura ambiente entonces se trata con exceso de monohidrato de hidrazina (200 μl). En la terminación, la reacción se ajusta a $\text{pH}=7$ con 1 N NaOH, luego se concentra en un volumen ~ 10 ml. Se agrega DCM (30 ml) para disolver los sólidos que se han precipitado de la solución acuosa, y las capas se separan. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra. El crudo se
10 flamea sobre sílice (5-10% de eluyente MeOH:DCM) para proporcionar el pirazol protegido (204 mg, 19% de rendimiento) como una espuma clara.

Una solución de 1N HCl (5 ml) se agrega en una solución de temperatura ambiente del heterobicyclo protegido (180 mgs, 0.52 mmol), y la reacción se
15 calienta a 50°C . Después de 1.5 h, la reacción se enfría a temperatura ambiente, luego se concentra hasta secado. La espuma se redissuelve en 2 ml de MeOH, luego se tritura con 3 ml de Et_2O y se enfría a 0°C antes de decantar los líquidos. El sólido se lava con Et_2O (2 x 2 ml), luego se seca bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (130 mgs, 70% de rendimiento) como un
20 polvo blanco. MS m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 269$; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.28 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.07 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 3.74-3.54 (m, 4H), 2.22 (s, 1H); ^{13}C RMN (D_2O): δ 142.8, 139.1, 136.3, 134.1, 116.0, 104.0, 72.6, 70.6, 64.4, 62.7, 9.6.

6.10. Medición de los Efectos en Linfocitos en Ratones

25

Se administran compuestos mediante alimentación forzada oral o en el agua de bebida. Para experimentos de dosificación oral, se resuspenden los compuestos

de los cristales en 10 mg/ml en el vehículo (por ejemplo, agua). Los ratones (híbridos F1 de la cepa 129/B6) se alimentan forzosamente con una dosis única de 100 mg/kg del compuesto (equivalente a 100 mpk de la base libre para cada compuesto) o un control solo de vehículo, y se regresan a sus jaulas. Los ratones se anestesian utilizando isofluorano dieciocho horas después de dosificación y los tejidos se recolectan para análisis como se describe adelante. Para los estudios del agua de bebida, se disuelven compuestos en 50 mg/L en agua acidificada (pH = 2.8) que contiene 10 g/L de glucosa. Los ratones se les permiten libre acceso al agua que contiene el compuesto (o solución de glucosa como un control) durante 72 horas. Al final de las 72 horas, se recolectan los tejidos para análisis.

Se obtienen mediciones CBC como sigue. Se anestesian ratones con isofluorano y la sangre se recolecta del plexo retroorbital en tubos para recolección de sangre EDTA (Capiject-MQK, Terumo Medical Corp., Elkton, MD). Se desarrolla análisis CBC automático utilizando una Célula-Dyn 3500 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) o un instrumento HemaVet 850 (Drew Scientific, Inc., Oxford, CT).

Se obtienen mediciones de citometría de flujo (FACS) como sigue. Se lisan veinticinco μ l de sangre completa mediante choque hioptónico, se lava una vez en 2 ml de amortiguador de lavado FACS r (FWB: PBS/0.1% BSA/0.1% NaN_3 /2mM EDTA) y se tiñe durante 30 minutos a 4°C en la oscuridad con una combinación de anticuerpos conjugados fluorocromo se diluye en 50 μ l FWB. Después de teñido, las células se lavan una vez con 2 ml FWB y se resuspenden en 300 μ l de FWB para adquisición. Se siguen procedimientos estándar para remoción no estéril de bazo y timo. Se dispersan los órganos en suspensiones de célula únicas al forzar el tejido a través de 70 μ m de célula teñida (Falcon, Becton Dickinson Labware, Bedford, MA). Para análisis FACS, los RBC se lisan mediante lisis hipotónica, se

lavan, y 1×10^6 células se incuban con 10 μ l anti-CD16/CD32 (Fc Block™, BD-PharMingen, San Diego, CA) (1/10 dilución en FWB) durante 15 minutos a 4°C. Las células se tiñen con una combinación de anticuerpos conjugados fluorocromo se diluye en 50-100 μ l FWB, se agregan directamente a las células en Bloque Fc, durante 30 minutos a 4°C en la oscuridad. Después de teñido las células se lavan una vez con 1 ml FWB, y se resuspenden en 300 μ l de FWB para adquisición. Todos los anticuerpos se compran de BD-PharMingen, San Diego, CA a menos que se especifique otra cosa. Se analizan las muestras utilizando un citómetro de flujo FACSCalibur y Software CellQuestPro (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, CA).

La mezcla de anticuerpo utilizada para el timo es: TCRb APC Cy7; CD4 APC; CD8 PerCP; CD69 FITC; y CD62L PE. Las mezclas de anticuerpo utilizadas para bazo y sangre son: B220 PerCP; TCRb APC; CD4 APC Cy7; CD8 PE Cy7; CD69 FITC; y CD62L PE.

6.11. Medición de los Efectos en Niveles S1P en Ratones

Los niveles de bazo S1P en ratones (híbridos F1 de la cepa 129/B6) se miden utilizando una adaptación del ensayo de unión de radio-receptor descrito en Murata, N., et al, Anal. Biochem. 282:115-120 (2000). Este método utiliza células HEK293F que sobreexpresan Edg-1, uno de los subtipos del receptor S1P, y se basa en la competición del S1P marcado con el S1P no marcado en una muestra dada.

Se transfectan células HEK293F con un vector de expresión del receptor pEFneo S1P (Edg-1) y se selecciona un clon de célula resistente G418. Las células

HEK293F que expresan Edg-1 se cultivan en 12 multiplacas en DMEM que contiene 5 % (v/v) FBS en una atmósfera de aire humidificada:CO₂ (19:1). Veinticuatro horas antes del experimento, el medio se cambia a DMEM fresco (sin suero) que contiene 0.1% (p/v) BSA.

5

Dieciocho horas después de administrar el compuesto de prueba, se sacrifican los ratones y sus bazos se remueven y se congelan. El S1P se obtiene del tejido congelado utilizando métodos conocidos. Ver, por ejemplo, Yatomi, Y., et al, FEBS Lett. 404:173-174 (1997). En particular, 10 bazos de ratones en 1 ml 50 mM de amortiguador de fosfato enfriado con hielo (pH 7.5) que contiene 1 mM EGTA, 1mM DTT y los inhibidores de proteasa completa Roche se homogenizan tres veces en intervalos de un minuto en hielo. El resultado se centrifuga a 2500 rpm y 4°C durante 10 minutos para remover los residuos celulares. El sobrenadante luego se ultracentrifuga a 45000 rpm y 4°C en un rotor 70Ti o durante 1 hora para sacar las proteínas asociadas con membrana. El sobrenadante se descarga, y la pílora se resuspende en volumen mínimo (~1 ml) de 50 mM de amortiguador de fosfato enfriado con hielo (pH 7.5) que contiene 1 mM EGTA, 1 mM DTT y 33% de glicerol con inhibidores de proteasa completa Roche presentes. La concentración de proteína total se mide utilizando el ensayo Bradford.

20

Se extrae el S1P en cloroformo/KCl/NH₄OH (pH ~ 12), y se mantiene la fase acuosa superior. Esta entonces se extrae en cloroformo/metanol/HCl (pH < 1), y se mantiene la fase orgánica inferior y se evapora para proporcionar S1P, que se almacena en un congelador hasta uso. Justo antes del ensayo, la muestra seca se disuelve mediante sonicación en un amortiguador de unión que consiste de 20 mM Tris-HCl (pH 7.5), 100 mM NaCl, 15 mM NaF, y 0.4 % (p/v) BSA.

25

El contenido de S1P de una muestra se mide por un ensayo de unión de radioreceptor con base en una unión competitiva de [^{33}P]SIP con S1P en la muestra en las células que expresan Edg-1. Las células HEK293F que expresan Edg-1 en 12 multiplacas confluentes se lavan dos veces con el amortiguador de unión enfriado con hielo y entonces se incuban con el mismo amortiguador que contiene 1 nM [^{33}P]SIP (aproximadamente 18,00 dpm por pozo) y se incrementan las dosis de S1P auténtico o las muestra de prueba en un volumen final de 0.4 ml. Las placas se mantienen en hielo durante 30 minutos, y las células se lavan dos veces con el mismo amortiguador de ligado enfriado con hielo para remover el ligado no unido. Las células se solubilizan con una solución compuesta de 0.1 % SDS, 0.4 % NaOH, y 2 % Na_2CO_3 , y la radioactividad se cuenta por un contador de cintilleo líquido. El contenido de S1P en el pozo del ensayo se estima mediante extrapolación de la curva de desplazamiento estándar. El contenido de SIP en las muestras de prueba iniciales se calcula al multiplicar el valor obtenido de la curva estándar mediante la eficiencia de recuperación de la extracción S1P y el factor de dilución.

6.12. Efectos de los Compuestos en Linfocitos en Ratones

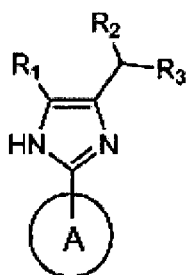
Utilizando los métodos descritos anteriormente, se determinan los efectos in vivo de varios compuestos. Los efectos de dos de los compuestos cuando se compara con los controles de vehículo se muestran en la Figura 1. Los compuestos se administran a los ratones (híbridos F1 de la cepa 129/B6) en el agua de bebida. Los resultados se obtienen 18 horas después de dosificación oral de los compuestos en 100 mpk.

Todas las publicaciones citadas, patentes, y solicitudes de patente se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

- 5 1. Un compuesto de la fórmula I:



I

o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en donde:

10

A es un heterociclo opcionalmente sustituido;

R_1 es OR_{1A} , $OC(O)R_{1A}$, $C(O)OR_{1A}$, hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo
opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo,
15 alquilheterociclo, o heterocicloalquilo;

R_2 es OR_{2A} , $OC(O)R_{2A}$, hidrógeno, halógeno, o alquilo opcionalmente sustituido,
arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o
heterocicloalquilo;

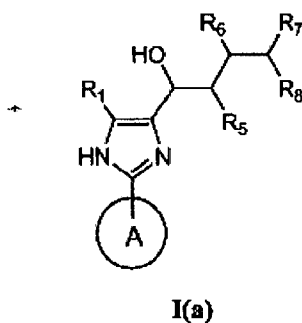
20

R_3 es $N(R_{3A})_2$, hidrógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo,
alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o
heterocicloalquilo; y cada uno de R_{1A} , R_{2A} , y R_{3A} es independientemente hidrógeno

o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo.

2. Un compuesto de la fórmula I(a):

5



o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en donde: A es un heterociclo opcionalmente sustituido;

10

R_1 es OR_{1A} , $OC(O)R_{1A}$, $C(O)OR_{1A}$, hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo;

15 R_5 es OR_{5A} , $OC(O)R_{5A}$, $N(R_{5B})_2$, $NHC(O)R_{5B}$, hidrógeno, o halógeno;

R_6 es OR_{6A} , $OC(O)R_{6A}$, $N(R_{6B})_2$, $NHC(O)R_{6B}$, hidrógeno, o halógeno;

R_7 es OR_{7A} , $OC(O)R_{7A}$, $N(R_{7B})_2$, $NHC(O)R_{7B}$, hidrógeno, o halógeno;

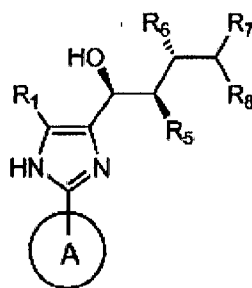
R_8 es CH_2OR_{8A} , $CH_2OC(O)R_{8A}$, $N(R_{8B})_2$, $NHC(O)R_{8B}$, hidrógeno, o halógeno;

20 cada uno de R_{1A} , R_{5A} , R_{6A} , R_{7A} , y R_{8A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y cada uno de R_{5B} , R_{6B} , R_{7B} y R_{8B} es

independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o halógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 2, que es de la fórmula I(b):

5

**I(b)**

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que es un agente de reducción de linfocito circulante.

10

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que es un agente que mejora el nivel de S1P.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde A es un heterociclo opcionalmente sustituido de 5 miembros.

15

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es Dihidro-imidazol, dihidro-isoxazol, dihidro-pirazol, dihidro-tiazol, dioxolano, ditiolano, ditiol, imidazol, isoxazol, isoxazolidina, oxatolano, o pirazol opcionalmente sustituido.

20

8. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde A es un heterociclo opcionalmente sustituido de 6 miembros.

9. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R_1 es hidrógeno.
10. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R_1 es Nitrilo.
- 5 11. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R_1 es alquilo inferior opcionalmente sustituido.
12. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R_1 es OR_{1A} .
- 10 13. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R_1 es $C(O)OR_{1A}$.
14. El compuesto de la reivindicación 12 o 13, en donde R_{1A} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido.
- 15 15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_2 es OR_{2A} .
16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_2 es $OC(O)R_{2A}$.
- 20 17. El compuesto de la reivindicación 15 o 16, en donde R_{2A} es hidrógeno.
18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_2 es halógeno.
19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_3 es alquilo opcionalmente sustituido.
- 25

20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde R_3 es alquilo sustituido con uno o más halógeno o grupos funcionales OR_{3A} , en donde R_{3A} es hidrógeno o acetato.

5 21. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_3 es hidrógeno.

22. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_3 es hidroxilo.

10 23. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_3 es heteroalquilo opcionalmente sustituido.

24. El compuesto de la reivindicación 23, en donde R_3 es heteroalquilo sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo o acetato.

15 25. El compuesto de la reivindicación 2, en donde uno o más de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 es hidrógeno o halógeno.

20 26. El compuesto de la reivindicación 2, en donde uno o más de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 es hidroxilo o acetato.

27. El compuesto de la reivindicación 2, en donde todos de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 son hidroxilo.

25 28. El compuesto de la reivindicación 2, en donde todos de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 son acetato.

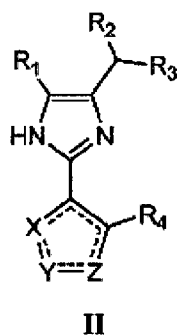
29. El compuesto de la reivindicación 3, en donde uno o más de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 es hidrógeno o halógeno.

30. El compuesto de la reivindicación 3, en donde uno o más de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 es hidroxilo o acetato.

31. El compuesto de la reivindicación 3, en donde todos de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 son hidroxilo.

32. El compuesto de la reivindicación 3, en donde todos de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 son acetato.

33. Un compuesto de la fórmula II:



o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es CR₄, CHR₄, N, NR₉, O o S;

Y es CR₄, CHR₄, N, NR₉, O o S;

Z es CR₄, CHR₄, N, NR₉, O o S;

R_1 es OR_{1A} , $C(O)OR_{1A}$, hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo;

5

R_2 es OR_{2A} , $OC(O)R_{2A}$, hidrógeno, halógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo;

10 R_3 es $N(R_{3A})_2$, hidrógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo;

15 cada uno de R_{1A} , R_{2A} , y R_{3A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo;

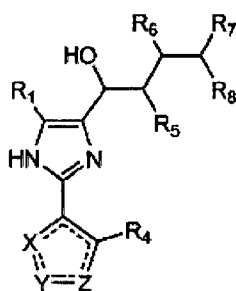
20 R_4 es OR_{4A} , $OC(O)R_{4A}$, hidrógeno, halógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo;

cada R_9 es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y

25

cada uno de R_{1A} , R_{2A} , R_{3A} y R_{4A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo.

- 5 34. El compuesto de la reivindicación 33, que es de la fórmula II(a):



II(a)

en donde: R_5 es OR_{5A} , $OC(O)R_{5A}$, $N(R_{5B})_2$, $NHC(O)R_{5B}$, hidrógeno, o halógeno;

10

R_6 es OR_{6A} , $OC(O)R_{6A}$, $N(R_{6B})_2$, $NHC(O)R_{6B}$, hidrógeno, o halógeno;

R_7 es OR_{7A} , $OC(O)R_{7A}$, $N(R_{7B})_2$, $NHC(O)R_{7B}$, hidrógeno, o halógeno;

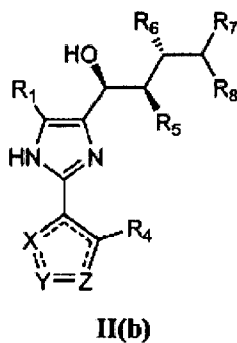
- 15 R_8 es CH_2OR_{8A} , $CH_2OC(O)R_{8A}$, $N(R_{8B})_2$, $NHC(O)R_{8B}$, hidrógeno, o halógeno;

cada uno de R_{1A} , R_{5A} , R_{6A} , R_{7A} , y R_{8A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y

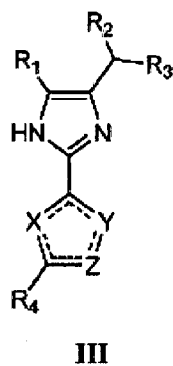
20

cada uno de R_{5B} , R_{6B} , R_{7B} y R_{8B} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o halógeno.

35. El compuesto de la reivindicación 34, que es de la fórmula II(b):



5 36. Un compuesto de la fórmula III:



o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en donde:

10

X es CR₄, CHR₄, N, NR₉, O o S;

Y es CR₄, CHR₄, N, NR₉, O o S; Z es CR₄, CHR₄, N, NR₉, O o S;

15 R₁ es OR_{1A}, C(O)OR_{1A}, hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo;

107

R_2 es OR_{2A} , $OC(O)R_{2A}$, hidrógeno, halógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo;

5 R_3 es $N(R_{3A})_2$, hidrógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo;

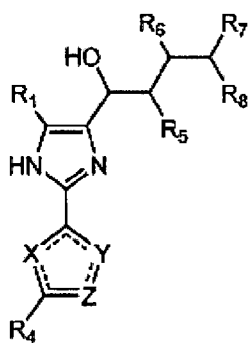
10 cada uno de R_{1A} , R_{2A} , y R_{3A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo;

15 R_4 es OR_{4A} , $OC(O)R_{4A}$, hidrógeno, halógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo;

20 cada R_9 es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y

cada uno de R_{1A} , R_{2A} , R_{3A} y R_{4A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo.

25 37. El compuesto de la reivindicación 36, que es de la fórmula III(a):

**III(a)**

en donde:

5 R_5 es OR_{5A} , $OC(O)R_{5A}$, $N(R_{5B})_2$, $NHC(O)R_{5B}$, hidrógeno, o halógeno;

R_6 es OR_{6A} , $OC(O)R_{6A}$, $N(R_{6B})_2$, $NHC(O)R_{6B}$, hidrógeno, o halógeno;

R_7 es OR_{7A} , $OC(O)R_{7A}$, $N(R_{7B})_2$, $NHC(O)R_{7B}$, hidrógeno, o halógeno;

10

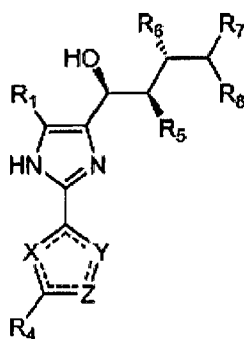
R_8 es CH_2OR_{8A} , $CH_2OC(O)R_{8A}$, $N(R_{8B})_2$, $NHC(O)R_{8B}$, hidrógeno, o halógeno;

cada uno de R_{1A} , R_{5A} , R_{6A} , R_{7A} , y R_{8A} es independientemente hidrógeno o alquilo
opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo,

15 alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y

cada uno de R_{5B} , R_{6B} , R_{7B} y R_{8B} es independientemente hidrógeno o alquilo
opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o halógeno.

20 38. El compuesto de la reivindicación 37, que es de la fórmula III(b):



III(b)

39. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, que es un agente de reducción de linfocito circulante.

5

40. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, que es un agente que mejora el nivel de S1P.

41. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde X es CR₄ o CHR₄.

10

42. El compuesto de la reivindicación 41, en donde R₄ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo o alquilarilo.

43. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde X es N o NR₉.

15

44. El compuesto de la reivindicación 43, en donde R₉ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo o alquilarilo.

45. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde X es O.

20

46. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde X es S.

47. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde Y es CR_4 o CHR_4 .

48. El compuesto de la reivindicación 47, en donde R_4 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo o alquilarilo.

5

49. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde Y es N o NR_9 .

50. El compuesto de la reivindicación 49, en donde R_9 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo o alquilarilo.

10

51. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde Y es O.

52. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde Y es S.

15 53. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde Z es CR_4 o CHR_4 .

54. El compuesto de la reivindicación 53, en donde R_4 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo o alquilarilo.

20 55. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde Z es N o NR_9 .

56. El compuesto de la reivindicación 43, en donde R_9 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo o alquilarilo.

25 57. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde Z es O.

58. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde Z es S.

J J A

59. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde X es N y Y es O.

60. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde X es N y Y es NR₉.

5

61. El compuesto de la reivindicación 60, en donde R₉ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo o alquilarilo.

62. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde X es N y Y es S.

10

63. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde X es N y Z es O.

64. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde X es N y Z es NR₉.

15 65. El compuesto de la reivindicación 64, en donde R₉ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo o alquilarilo.

66. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde X es N y Z es S.

20 67. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde X es N, Y es N, y Z es NR₉.

68. El compuesto de la reivindicación 67, en donde R₉ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo o alquilarilo.

25

69. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde R₁ es hidrógeno.

70. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde R_1 es Nitrilo.

71. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde R_1 es alquilo inferior opcionalmente sustituido.

5

72. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde R_1 es OR_{1A} .

73. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde R_1 es $C(O)OR_{1A}$.

10 74. El compuesto de la reivindicación 72 o 73, en donde R_{1A} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

75. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde R_2 es OR_{2A} .

15 76. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde R_2 es $OC(O)R_{2A}$.

77. El compuesto de la reivindicación 75 o 76, en donde R_{2A} es hidrógeno.

78. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde R_2 es halógeno.

20

79. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde R_3 es alquilo opcionalmente sustituido.

80. El compuesto de la reivindicación 79, en donde R_3 es alquilo sustituido con uno o más halógeno o grupos funcionales OR_{3A} , en donde R_{3A} es hidrógeno o acetato.

25

81. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde R_3 es hidrógeno.

82. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde R_3 es hidroxilo.

5 83. El compuesto de la reivindicación 33 o 36, en donde R_3 es heteroalquilo opcionalmente sustituido.

84. El compuesto de la reivindicación 83, en donde R_3 es heteroalquilo sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo o acetato.

10

85. El compuesto de la reivindicación 34 o 37, en donde uno o más de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 es hidrógeno o halógeno.

15

86. El compuesto de la reivindicación 34 o 37, en donde uno o más de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 es hidroxilo o acetato.

87. El compuesto de la reivindicación 34 o 37, en donde todos de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 son hidroxilo.

20

88. El compuesto de la reivindicación 34 o 37, en donde todos de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 son acetato.

89. El compuesto de la reivindicación 35 o 38, en donde uno o más de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 es hidrógeno o halógeno.

25

90. El compuesto de la reivindicación 35 o 38, en donde uno o más de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 es hidroxilo o acetato.

91. El compuesto de la reivindicación 35 o 38, en donde todos de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 son hidroxilo.

5 92. El compuesto de la reivindicación 35 o 38, en donde todos de R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 son acetato.

93. Un compuesto, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto es:

10

(1R,2S,3R)-1-(2-(5-metilisoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2S,3R)-1-(2-(5-etilisoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2S,3R)-1-(2-(isoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2S,3R)-1-(2-(2-metiltiazol-4-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol;

15 clorhidrato de (1R,2S,3R)-1-(2-(1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-imidazol-4-il)butano-1,2,3,4-tetraol;

(1R,2S,3R)-1-(1H, 1'H-2,2'-biimidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol; (1R,2S,3R)-1-(2-

(5-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol; o

(1R,2S,3R)-1-(2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-imidazol-5-il)butano-1,2,3,4-tetraol.

20

94. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, 33 o 36 y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 95. Un método para reducir el número de linfocitos circulantes en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, 33 o 36.

96. Un método para modular la cantidad de S1P en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, 33 o 36.

5

97. Un método para suprimir la respuesta inmune en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, 33 o 36.

10 98. Un método para tratar, manejar o prevenir una enfermedad o trastorno, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, 33 o 36, en donde la enfermedad o trastorno es espondilitis anquilosante, asma (por ejemplo, asma bronquial), dermatitis atópica, Enfermedad de Behcet, enfermedad de anfitrión vs injerto, síndrome
15 Kawasaki, lupus eritomatoso, esclerosis múltiples, miastenia gravis, catarro, soriasis, artritis soriática, artritis reumatoide, escleroderma, rechazo de trasplante (por ejemplo, de órgano, célula o médula ósea), diabetes tipo 1, o uveitis.

20

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS, COMPOSICIONES QUE LOS
COMPRENDEN Y MÉTODOS PARA SU USO

RESUMEN

5

Se describen compuestos heterocíclicos, composiciones que los comprenden, y métodos para su uso para el tratamiento, prevención y manejo de enfermedades y trastornos inflamatorios y autoinmunes.

CONTEOS DE CÉLULA SANGÜÍNEA COMPLETA

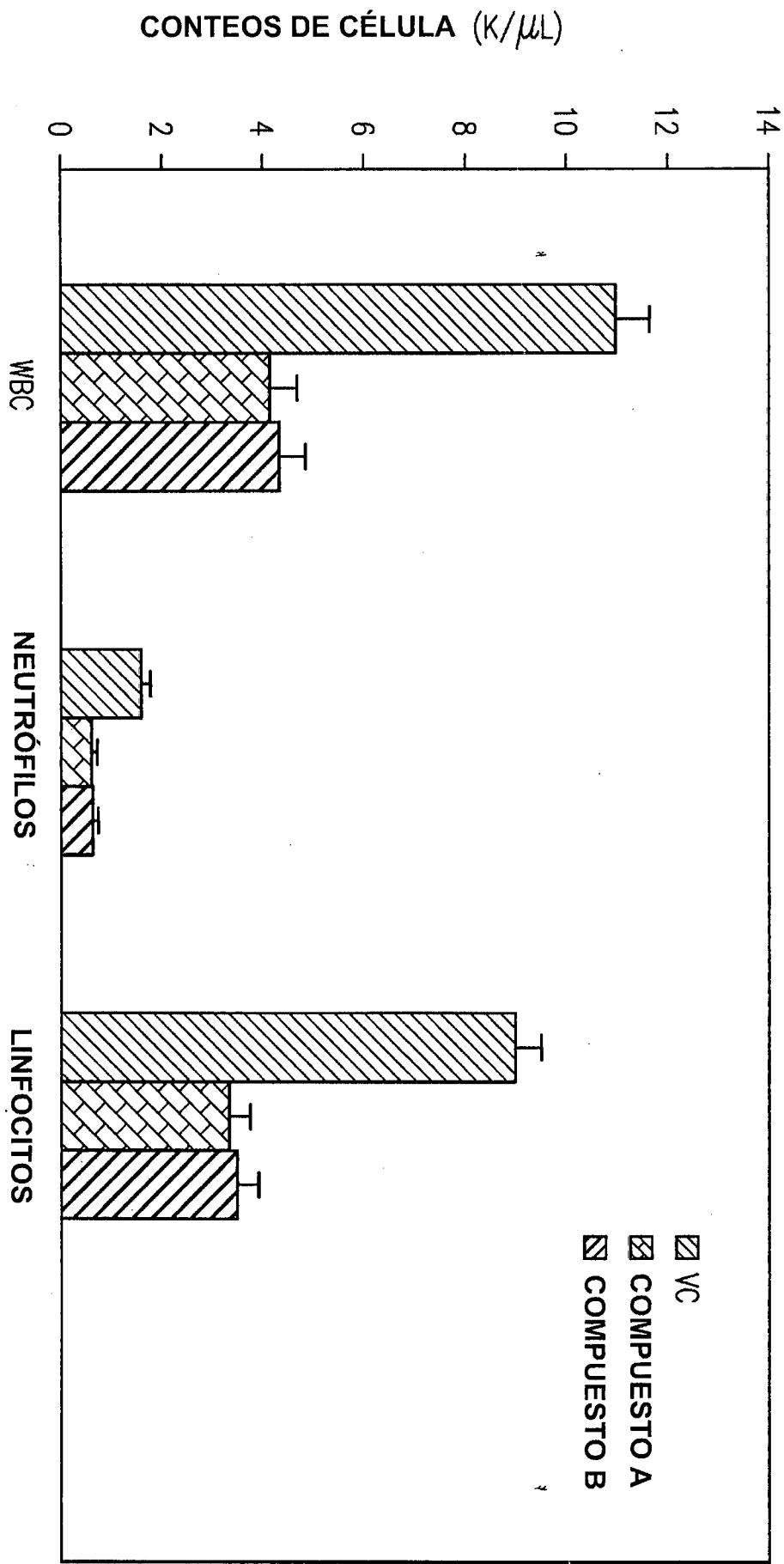


FIG. 1

118

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/055210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D403/04 C07D413/04 C07D417/04 A61K31/4196 A61K31/422 A61K31/427 A61P29/00 A61P37/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, 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	SWEENEY J. G. ET AL.: "Synthesis of 2-acetyl-4-(1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)imidazole" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 50, no. 7, 1985, pages 1133-1134, XP002487552 scheme 2, compound 6	1-33, 36, 39-92, 94
X	WO 2007/002458 A (MERCK & CO INC [US]; WOLKENBERG SCOTT E [US]; LINDSLEY CRAIG W [US]; Z) 4 January 2007 (2007-01-04) example 18	1-33, 36, 39-92, 94
A	WO 97/46543 A (UNIV WOLLONGONG [AU]; PYNE STEPHEN GEOFFREY [AU]; UNG ALISON THAVARY []) 11 December 1997 (1997-12-11) claim 1	1
☐ 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. *8* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
15 July 2008		29/07/2008
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 Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/055210

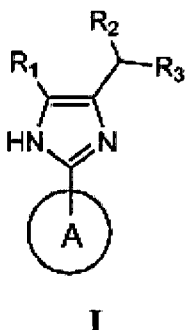
Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2007002458	A	04-01-2007	AU	2006261931 A1	04-01-2007
			CA	2612592 A1	04-01-2007
			EP	1898928 A2	19-03-2008
WO 9746543	A	11-12-1997	AU	2881797 A	05-01-1998
			ZA	9704811 A	30-12-1997

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 60/904,357 01/03/2007 US	(51) Int Cl: C07D 403/004 (71) Solicitante(s) LEXICON PHARMACEUTICALS, INC (72) Inventor(es) DAVID J. AUGERI Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 01/10/2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 28/02/2008 No. de solicitud PCT/US2008/055210	(87) Publicación internacional Fecha: 12/09/2008 N° publicación: WO 2008/109314 A1
(54) Título: COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS, COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN Y MÉTODOS PARA SU USO	

Reivindicación(es):

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de la fórmula I:



o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en donde:

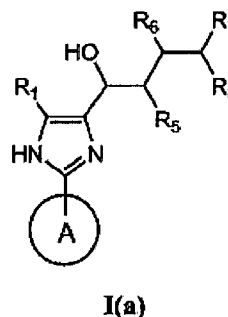
A es un heterociclo opcionalmente sustituido;

R₁ es OR_{1A}, OC(O)R_{1A}, C(O)OR_{1A}, hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo;

R₂ es OR_{2A}, OC(O)R_{2A}, hidrógeno, halógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo;

R₃ es N(R_{3A})₂, hidrógeno, hidroxi, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y cada uno de R_{1A}, R_{2A}, y R_{3A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo.

2. Un compuesto de la fórmula I(a):



o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en donde: A es un heterociclo opcionalmente sustituido;

R₁ es OR_{1A}, OC(O)R_{1A}, C(O)OR_{1A}, hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo;

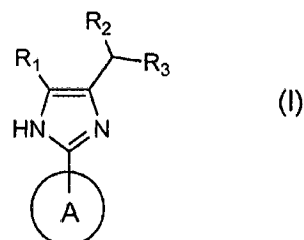
R₅ es OR_{5A}, OC(O)R_{5A}, N(R_{5B})₂, NHC(O)R_{5B}, hidrógeno, o halógeno:

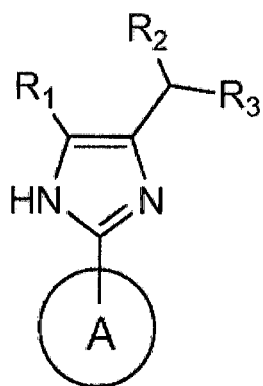
R₆ es OR_{6A}, OC(O)R_{6A}, N(R_{6B})₂, NHC(O)R_{6B}, hidrógeno, o halógeno:

R₇ es OR_{7A}, OC(O)R_{7A}, N(R_{7B})₂, NHC(O)R_{7B}, hidrógeno, o halógeno:

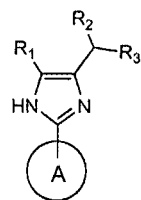
R₈ es CH₂OR_{8A}, CH₂OC(O)R_{8A}, N(R_{8B})₂, NHC(O)R_{8B},
hidrógeno, o halógeno;

cada uno de R_{1A}, R_{5A}, R_{6A}, R_{7A}, y R_{8A} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y cada uno de R_{5B}, R_{6B}, R_{7B} y R_{8B} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o halógeno.

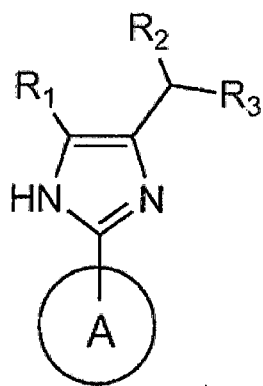




(I)



(I)



(I)

122

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 70,603
FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107325- -00000-0000

Fecha: 2009-09-30 16:50:15 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854550	21/09/2009	45,108,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANT	872,000.00

TOTAL : \$ 872,000.00

SON: OCHOCIENTOS SETENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

000: 17128 - 841 - 003-7.

123.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 70,604
FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107325- -00000-0000

Fecha: 2009-09-30 16:50:15 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854550	21/09/2009	45,108,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANT	872,000.00

TOTAL : \$ 872,000.00

SON: OCHOCIENTOS SETENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010.17128-841-003-7.

924

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 70,605
FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107325- -00000-0000

Fecha: 2009-09-30 16:50:15 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854550	21/09/2009	45,108,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANT	872,000.00

TOTAL : \$ 872,000.00

SON: OCHOCIENTOS SETENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:27128-841-003-7.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[x]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M. Navarro
Firma Responsable

Fecha_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107325-00000-0000

Fecha: 2009-09-30 16:50:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

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

126

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
LEXICON PHARMACEUTICALS, INC

REFERENCIA	Radicación No.	9 107325
	Solicitud internacional	PCT/US2008/055210
	Fecha inicio fase nacional	01/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

11595

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 16 OCT. 2009
adpall