



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización *CSA*

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-112457

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

METODOS PARA PREPARAR COMPUESTOS BASADOS EN MIDAZOL

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.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112457- -00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:02:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

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

Domicilio: 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 35.456.344 T.P. 23555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Wenxue WU
53 Zaits Farm Road,
Princeton Junction,
New Jersey 08550,
Estados Unidos de América

3. Jie YAN
195 Binney Street, Apt. 4212,
Cambridge,
Massachusetts 02142,
Estados Unidos de América

2. Haiming ZHANG
3 Coburn Road,
Pennington,
New Jersey 08534,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2008/060032 Fecha: 11 de abril de 2008
Publicación Internacional No. WO 2008/128041 A3 Fecha: 23 de octubre de 2008

6

Título (54)
MÉTODOS PARA PREPARAR COMPUESTOS BASADOS EN IMIDAZOL (61/13914)

7

Clasificación Internacional (51) C07D 233/064

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

12 de abril de 2007

60/923,029

9

Comprobante de pago No.: 09-68,578**Fecha:** 14 de septiembre de 2009**Comprobante de pago No.:** 09-68,594**Fecha:** 14 de septiembre de 2009**Comprobante de pago No.:** 09-70,568**Fecha:** 21 de septiembre de 2009

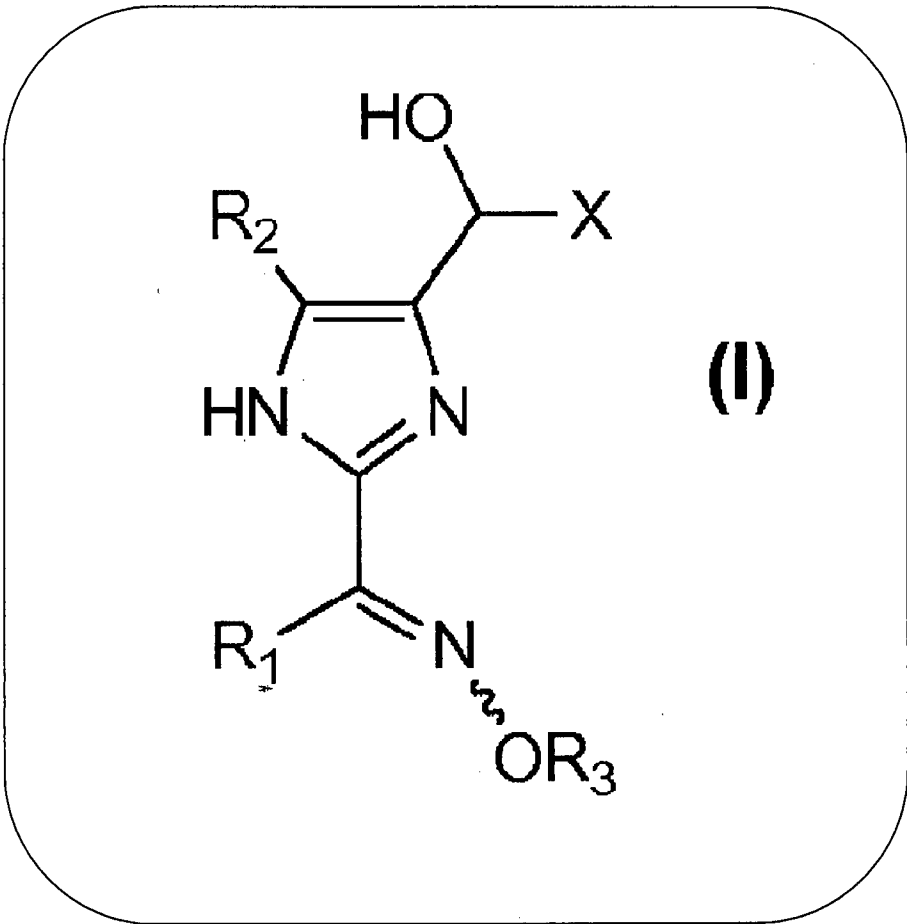
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 33 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$825.000.00.
- ☒ 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 : Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23555

LVP

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/128041 A3

Descripción:

Páginas 15 en el idioma original

Páginas 25 en español

Reivindicaciones: Número (s) 48

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**



4

5

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)

17128
137

1. Country: United States of America
2. This public document 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
7. by the Secretary of State of Texas
8. Certificate No. N-707246
9. Seal

6. on July 2



10. Signature:



Hope Andrade

Hope Andrade
Secretary of State
ST/tl

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 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, 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 become temporarily absent, the following alternate shall take his place. When the principal representative, or the first or second alternate 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. This Power of Attorney shall cease by the first, second or third alternates in their turn, and 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, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following:

a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service

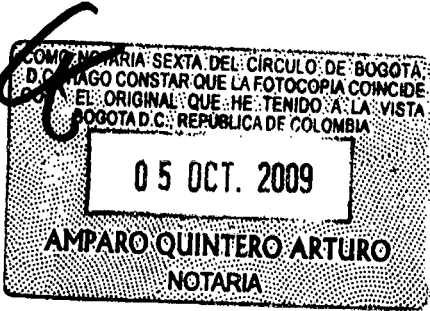
comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones 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 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 OFFICIAL ---

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los _____ días del mes de _____

de 200 _____ compareció(eron) ante mí,

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

Certifico:

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.

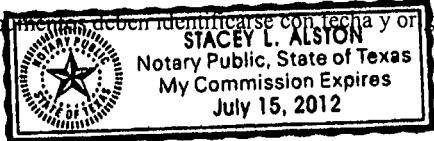
Ciudad _____

Estado _____

Hoy _____ de 200 _____

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

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen



NOTARIAL SEAL

© CAVELIER ABOGADOS

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**, **BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA**, 1160,
United States of America

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of
Attorney is granted are **COMPRA Y VENTA DE BIENES** as 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

Stacey L. Alston
NOTARY PUBLIC

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.

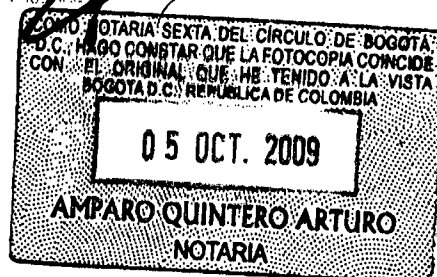
CAVELIER
ABOGADOS 181
Edificio Siski Carrera 4ª. No. 72-35
Bogotá, 8 Colombia.
REPRESENTACION Y PODER
Yo (nosotros), Abajo Firmado(s)

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 Notario 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 JUSTICIA

5



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. 009/019
 HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
 INTERPRETE OFICIAL
 RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

NOTARIA: SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
 HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
 CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
 BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
 05 OCT. 2009
 AMPARO QUINTERO ARTURO
 NOTARIA

11

(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. 029-019
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 OCT. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
23 October 2008 (23.10.2008)



(10) International Publication Number
WO 2008/128041 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 233/64 (2006.01)

[CN/US]; 3 Coburn Road, Pennington, New Jersey 08534 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/060032

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

(22) International Filing Date:
11 April 2008 (11.04.2008)

(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.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/923,029 12 April 2007 (12.04.2007) US

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

(72) Inventors; and

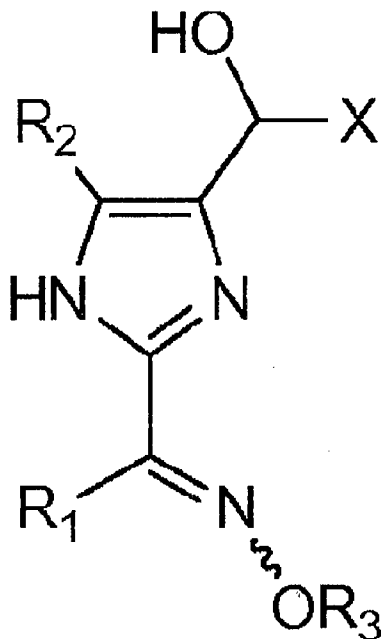
(75) Inventors/Applicants (for US only): **WU, Wenxue** [US/US]; 53 Zaitz Farm Road, Princeton Junction, New Jersey 08550 (US). **YAN, Jie** [CN/US]; 350 Carter Road, Princeton, New Jersey 08540 (US). **ZHANG, Haiming**

(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,

[Continued on next page]

(54) Title: METHODS OF PREPARING 1- (4- (1-HYDROXYALKYL) -1H- IMIDAZOL-2- YL) ETHANONE OXIME COMPOUNDS

(57) Abstract: Methods of preparing imidazole-based compounds are disclosed. Particular compounds are of formula (I).



(I)

WO 2008/128041 A3

13

WO 2008/128041 A3



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).

— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(88) Date of publication of the international search report:
24 September 2009

METHODS OF PREPARING IMIDAZOLE-BASED COMPOUNDS

This application claims priority to U.S. provisional application no. 60/923,029, filed April 12, 2007, the entirety of which is incorporated herein by reference.

1. FIELD OF THE INVENTION

5 This invention relates to methods of synthesizing imidazole-based compounds.

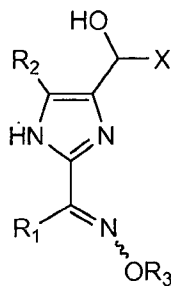
2. BACKGROUND

The compound 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone (THI) is a minor constituent of Carmel Color III, and reportedly lowers circulating lymphocyte counts in rats. Methods of preparing THI have been reported. *See*,
10 *e.g.*, Kröplien, U. and Rosdorfer, J., *J. Org. Chem.* 50:1131-1133 (1985); U.S. Patent 4,567,194 to Kröplien *et al.*; Cliff, M.D. and Pyne, S.G., *Tet. Lett.* 36(33):5969-5972 (1995); Cliff, M.D. and Pyne, S.G., *J. Org. Chem.* 62:1023-1032 (1997). A particular method reportedly provides THI in an overall yield of 46%. *See* Halweg, K.M. and Büchi, G., *J. Org. Chem.* 50:1134-1136, 1135 (1985).

15 It was recently reported that certain imidazole-based compounds are potent inhibitors of immune response, and may be useful in the treatment of diseases such as rheumatoid arthritis and type I diabetes. *See* U.S. patent application 11/698,253 to Augeri *et al.*, filed January 25, 2007. In order to facilitate their testing and use, additional methods of their synthesis are desired.

20 3. SUMMARY OF THE INVENTION

This invention encompasses methods of preparing compounds of formula I:



I

wherein: X is optionally substituted alkyl; R₁ is optionally substituted alkyl; R₂ is hydrogen, halogen, nitrile, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; and R₃ is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl.

This invention also encompasses methods of increasing the major to minor (major:minor) isomer ratios of mixtures of compounds of formula I.

The invention also encompasses methods of preparing 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone.

4. BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURE

Aspects of this invention can be understood with reference to Figure 1, which shows a ¹H NMR spectrum of a mixture of (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime and (Z)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime.

5. DETAILED DESCRIPTION

This invention is based, in part, on the discovery of novel methods of preparing compounds of formula I. Particular methods are well suited for the compounds' large-scale (e.g., kilogram scale) manufacture.

This invention is also based on the discovery of novel methods of making 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone. Particular methods afford the compound in high yield.

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 "alkoxy" means an -O-alkyl group. Examples of alkoxy groups include, but are not limited to, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃,

-O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃, and -O(CH₂)₅CH₃. The term "lower alkoxy" refers to -O-(lower alkyl).

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.

5 Alkyl moieties having from 1 to 4 carbons are referred to as "lower alkyl." Examples of alkyl groups include 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
10 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.

15 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
20 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.

25 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 anthracenyl, azulenyl, biphenyl, fluorenyl, indan, indenyl, naphthyl, phenanthrenyl, phenyl, 1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene, and tolyl.

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

Unless otherwise indicated, the term "E:Z isomer ratio," when referring to a mixture of an E isomer of a compound and its corresponding Z isomer, means the ratio of those

isomers. Such ratios can be determined by various methods known in the art, including chromatographic (*e.g.*, HPLC) and spectroscopic (*e.g.*, NMR, Raman, and infrared absorption) methods.

Unless otherwise indicated, the terms “halogen” and “halo” encompass fluorine,
 5 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).

Unless otherwise indicated, the term “heteroaryl” means an aryl moiety wherein at
 10 least one of its carbon atoms has been replaced with a heteroatom (*e.g.*, N, O or S).

Examples include acridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoisothiazolyl, benzoisoxazolyl, benzoquinazolinyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, furyl, imidazolyl, indolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, phthalazinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, tetrazolyl,
 15 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,
 20 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.

Examples include benzo[1,3]dioxolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, cinnoliny, furanyl, hydantoinyl, morpholinyl, oxetanyl, oxiranyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl,
 25 tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl and valerolactamyl.

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.
 30

Unless otherwise indicated, the term “major:minor isomer ratio,” when referring to a mixture of a two isomers of a compound – the major isomer (*i.e.*, the isomer present in

greater than 50 weight percent) and its corresponding minor isomer (*i.e.*, the isomer present in less than 50 weight percent) – means the ratio of those isomers. Such ratios can be determined by various methods known in the art, including chromatographic (*e.g.*, HPLC) and spectroscopic (*e.g.*, NMR, Raman, and infrared absorption) methods. When used to refer to a compound containing an oxime moiety, the term “major:minor isomer ratio” refers to the oxime geometry. Thus, if a compound comprising an oxime moiety has additional stereocenters, the term refers to the ratio of diastereomers comprising the oxime in one configuration to the diastereomers comprising the oxime in the other.

Unless otherwise indicated, the term “stereomerically enriched composition of” a compound refers to a mixture of the named compound and its stereoisomer(s) that contains more of the named compound than its stereoisomer(s). For example, a stereoisomerically enriched composition of (S)-butan-2-ol encompasses mixtures of (S)-butan-2-ol and (R)-butan-2-ol in ratios of, *e.g.*, about 60/40, 70/30, 80/20, 90/10, 95/5, and 98/2.

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).

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 stereomerically pure composition of a compound that has multiple stereocenters, but which is drawn or named in such a way that the stereochemistries of less than all of its stereocenters are defined, is substantially free of the isomers of the compound that have different stereochemistries at the stereocenters for which stereochemistry is defined. For example, “stereomerically pure ((1R)-1,2-dichloropropyl)benzene” refers to ((1R)-1,2-dichloropropyl)benzene that is substantially free of ((1S)-1,2-dichloropropyl)benzene.

A typical stereomerically pure 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

Unless otherwise indicated, the phrase "greater than X," where X is a number, has the same meaning as "X or greater than X." Similarly, the phrase "greater than about X," where X is a number, has the same meaning as "about X or greater than about X."

5 Unless otherwise indicated, the phrase "less than X," where X is a number, has the same meaning as "X or less than X." Similarly, the phrase "less than about X," where X is a number, has the same meaning as "about X or less than about X."

Unless otherwise indicated, the term "include" has the same meaning as "include" 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."

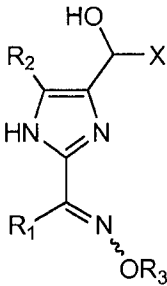
10 Unless otherwise indicated, one or more adjectives immediately preceding a series of nouns is to be construed as applying to each of the nouns. For example, the phrase "optionally substituted alky, aryl, or heteroaryl" has the same meaning as "optionally substituted alky, optionally substituted aryl,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

15 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, pyridin-3-ol and pyridin-4-ol.

20 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. Similarly, names of compounds having one or more chiral centers that do not specify the stereochemistry of those centers encompass pure stereoisomers and mixtures thereof. Moreover, any atom shown in a drawing with unsatisfied valences is assumed to be attached to enough 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.

30 5.2. Methods of Synthesis

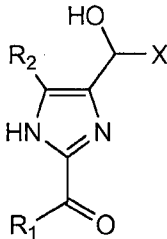
This invention encompasses a method of preparing a compound of formula I:



I

wherein: X is optionally substituted alkyl; R₁ is optionally substituted alkyl; R₂ is hydrogen, halogen, nitrile, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; and R₃ is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; which comprises:

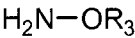
contacting a compound of formula II:



II

10

with a compound of formula III:

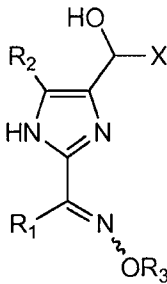


III

under conditions sufficient for the formation of a mixture of E and Z isomers of a compound of formula I; and contacting the mixture of E and Z isomers with a strong acid.

15

Another embodiment encompasses a method of increasing the major:minor isomer ratio in a mixture of compounds of formula I:



I

20 which comprises:

contacting a solution comprising a first mixture of compounds of formula **I** with a strong acid under conditions sufficient to provide a second mixture of compounds of formula **I**, wherein:

the major:minor isomer ratio of the first mixture is less than the major:minor isomer ratio of the second mixture; X is optionally substituted alkyl; R₁ is optionally substituted alkyl; R₂ is hydrogen, halogen, nitrile, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; and R₃ is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl.

10 In the various methods and embodiments disclosed herein, compounds (e.g., compounds of formulae **I**, **II** and/or **III**) may exist or be obtained as solvates and/or salts.

In a particular embodiment, the solution comprises an alcohol (e.g., methanol, ethanol, propanol or isopropanol).

15 In another, the solution is heated to a temperature of greater than about 30°C (e.g., greater than about 40, 50 or 60°C).

In another, the major:minor isomer ratio increases from less than about 5:1 to greater than about 8:1. In another, the major:minor isomer ratio increases from less than about 4:1 to greater than about 10:1. In another, the major:minor isomer ratio increases from about 3:1 to greater than about 13:1.

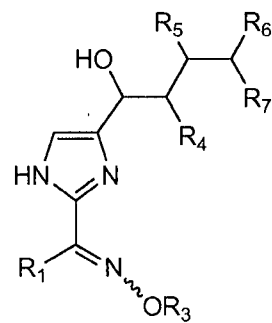
20 In another, the pH of the solution comprising the second mixture is increased. In particular methods, the pH is increased to greater than about 6.0 (e.g., greater than about 7.0 or 8.0).

25 With reference to the various methods disclosed herein, as appropriate, particular embodiments are such that X is alkyl optionally substituted with one or more hydroxyl, acetate or halogen moieties.

In others, R₂ is hydrogen.

In others, R₃ is hydrogen.

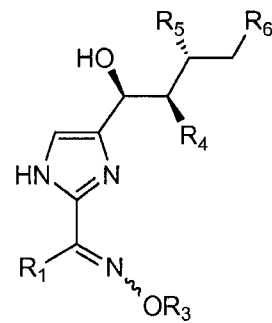
In others, the compound of formula **I** is of formula **I(a)**:



I(a)

wherein: R₄ is OR_{4A}, OC(O)R_{4A}, N(R_{4B})₂, NHC(O)R_{4B}, hydrogen, or halogen; 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 alkyl, CH₂OR_{7A}, CH₂OC(O)R_{7A}, CH₂N(R_{7B})₂, CH₂NHC(O)R_{7B}, hydrogen, or halogen; and each of R_{4A}, R_{5A}, R_{6A}, R_{7A}, R_{4B}, R_{5B}, R_{6B}, and R_{7B} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl.

In others, the compound of formula I(a) is a stereomerically pure compound of formula I(b):

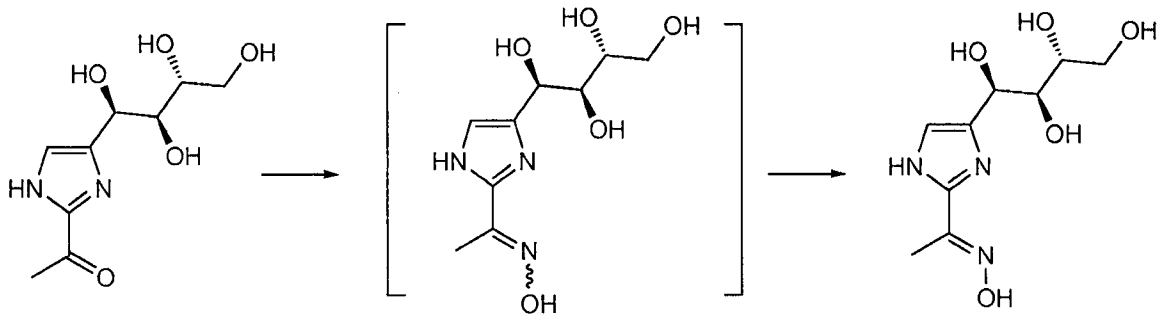


I(b)

Referring to structures I(a) and (b), particular embodiments of the invention are such that one or more of R₄, R₅, and R₆ is hydroxy or halogen. In others, all of R₄, R₅, and R₆ are hydroxyl or acetate.

Examples of strong acids include hydroiodic, hydrobromic, hydrochloric, sulfuric, nitric, phosphoric, alkanesulfonic, and arenesulfonic acid.

A specific embodiment of the invention is represented below, in Scheme 1:

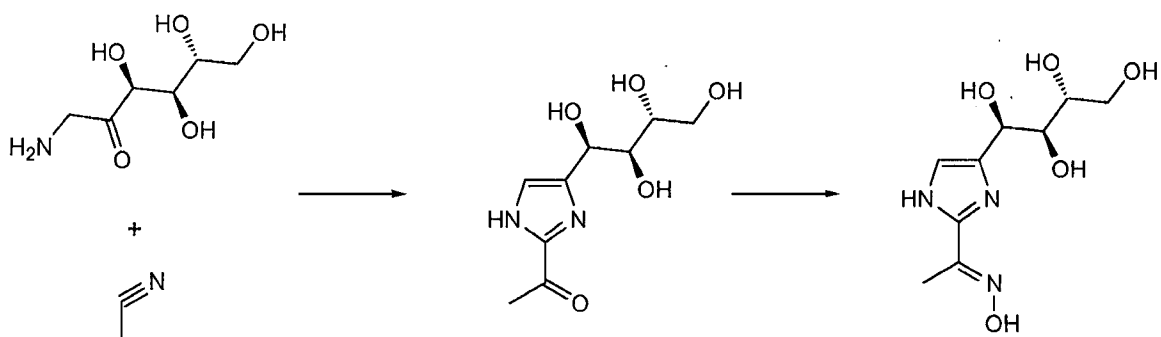


Scheme 1

In this method, the E:Z isomer ratio in a mixture of (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime and (Z)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime is increased.

The method comprises contacting a solution comprising a first mixture of (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime and (Z)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime with a strong acid under conditions sufficient to provide a second mixture of (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime and (Z)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime; wherein the E:Z isomer ratio of the first mixture is less than the E:Z isomer ratio of the second mixture.

In a particular embodiment, the first mixture is prepared by contacting 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone with hydroxylamine under conditions sufficient for the formation of 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime. The 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone can be prepared by contacting l-amino-1-deoxy-D-fructose with 2-ethoxyacrylonitrile under conditions sufficient for the formation of 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone, as shown below in Scheme 2:



Scheme 2

Advantageously, this invention provides novel methods of making 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone.

One embodiment encompasses a method of preparing 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone, which comprises: adding a first portion of sodium methoxide to a solution comprising 2-ethoxyacrylonitrile to provide a first mixture; contacting the first mixture with l-amino-1-deoxy-D-fructose to provide a second mixture; adding a second portion of sodium methoxide to the second mixture to provide a third mixture; adding acetic acid to the third mixture to provide a fourth mixture; and mixing the fourth mixture for a time and at a temperature sufficient for the formation of 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone.

In a particular method, the second mixture is maintained at a temperature of greater than about 5°C (*e.g.*, greater than about 10, 15 or 20°C).

In another, the first mixture is maintained at a temperature of greater than about 5°C (*e.g.*, greater than about 10, 15 or 20°C).

In another, the first portion of sodium methoxide is added as a solution of greater than about 15 weight percent (*e.g.*, greater than about 20 or 25 weight percent) sodium methoxide in methanol.

In another, the second portion of sodium methoxide is added as a solution of greater than about 15 weight percent (*e.g.*, greater than about 20 or 25 weight percent) sodium methoxide in methanol.

In another, the l-amino-1-deoxy-D-fructose is provided in a slurry further comprising its acetic acid salt.

In another, the third mixture is diluted with water before the acetic acid is added to it.

In another, the fourth mixture is heated to a temperature of greater than about 30°C (*e.g.*, greater than about 35, 40, 45, 50, 55, or 60°C).

In another, the fourth mixture is heated for less than about 5 hours (*e.g.*, less than about 4, 3, or 2 hours).

In another, the 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone is isolated with a yield of greater than about 50 percent (*e.g.*, greater than about 55, 60, 65, 70, 75, or 80 percent).

6. EXAMPLES

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

6.1. Example 1: Preparation of Ethoxyacrylonitrile

To a 250 ml jacketed 3-neck round bottom flask with magnetic stir bar, rubber septum with temperature probe, plastic stopper, and pressure-equalized addition funnel with gas bubbler was charged with bromoacetaldehyde diethylacetal (35.33 g/179.28 mmol) and tin (II) chloride (167.1 mg/0.88 mmol/0.5 mol%). The suspension was cooled to 3°C. Then trimethylsilyl cyanide (17.69 g/178.31 mmol) was added over 11 minutes at a temperature below 15°C. The mixture was held at about 10°C for 35 minutes and then at about 20°C for at least 1.75 hours or until GC analysis showed consumption of bromoacetaldehyde diethylacetal.

The above light yellow solution was diluted with 85 ml MTBE. Diethylamine (19.61 g, 268.11 mmol/1.50 equiv.) was added over 6 minutes at a temperature below 35°C. The resulting thick slurry was diluted with additional 25 ml MTBE. The reaction mixture was stirred at about 25 °C for at least 1.75 hours or until reaction completion by GC analysis. The mixture was filtered and the collected solids were washed MTBE (2x30 ml). The combined filtrate was concentrated under vacuum (final vacuum: about 95 torr). The resulting crude ethoxyacrylonitrile (17.46 g) was polish-filtered and vacuum distilled to give a clear liquid (11.2 g, 67% yield). B.p.: 46-49°C/31 mm Hg. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.85 (d, J=3.54 Hz, 1H), 4.75 (d, J=3.28 Hz, 1H), 3.73 (q, J=6.99 Hz, 2H), 1.24 (t, J=6.95 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 136.58, 115.23, 101.11, 65.54, 14.40.

6.2. Example 2: Preparation of 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone

To a 3-neck, 12-L round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a temperature controller was added ethoxyacrylonitrile (100.0 g, 1.03 mol) and methanol (HPLC grade, 1.0 L, 10X). To the above stirred solution was added sodium methoxide in methanol (25 wt%, 140.6 ml, 0.60 equiv) in over 15 minutes. The mixture was stirred at 20°C for at least 3 hours or until ¹H NMR showed at least 95% conversion of the ethoxyacrylonitrile to the corresponding imidate). The above solution was transferred to a slurry of fructosamine acetic acid salt (246.9 g, 1.0 equiv, prepared according to Hodge, J. E.; Fisher, B. E., Methods in Carbohydrate Chemistry 11:99-103 (1963)) in methanol (1.0 L, 10X) over 15 min and the mixture was stirred at 20°C for 6 hours. Another portion of sodium methoxide in methanol (25 wt%, 117.3 ml, 0.50 equiv) was added to the mixture over 10 minutes and the mixture stirred at 20 °C for additional 16 hours.

27

The mixture was then diluted with water (2.0 L, 20X) and treated with acetic acid (118 ml, 2.0 equiv). After stirring at 60°C for 1 h, the solution was concentrated (50°C, 200 mbar – 70 mbar) to 1.2 L total volume. The slurry mixture was cooled to 0°C and stirred for 1h, then filtered and the solids were washed with water (100 ml, x2). The solids were collected and dried under vacuum at 50°C to afford 196.8 g crude product as a pale yellow solid, which was then treated with water (980 ml, 5X) and the resulting slurry was heated to boiling for 15 min, then re-cooled to 0°C and stirred for an additional 1 h. The mixture was again filtered, and the solids were washed with water (100 ml, x2) and dried to constant weight in a vacuum oven at 50°C to provide 194.8 g (82 %) of the title product (THI) as a pale yellow solid (KF = 0.4%). ¹H NMR (D₂O w/ a drop of DCl in D₂O) 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.9H), 7.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.1H), 5.09 (s, 0.9H), 4.98 (s, 0.1H), 3.40-3.70 (m, 4H), 2.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (D₂O w/ a drop of DCl in D₂O) 185.0, 139.4, 138.0, 119.5, 73.0, 70.9, 65.0, 63.2, 26.7; MH⁺ = 231.2.

6.3. **Example 3: Preparation of (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone Oxime Dihydrate**

To a 3-neck, 3-L round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a temperature controller and a condenser were charged with 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone (100.0 g, 434.4 mmol), hydroxylamine hydrochloric acid salt (45.2 g, 1.5 equiv), sodium acetate (53.4 g, 1.5 equiv) and methanol (HPLC grade, 1.0L, 10X). The above solution was heated at 65°C with stirring for 2 h.

To the mixture was then added a solution of HCl in isopropanol (freshly prepared by slow addition of 92.7 ml acetyl chloride to 200 ml isopropanol at 0°C, 3.0 equiv) over 15 min and resulting mixture stirred at 65°C for 3 h. The mixture was diluted with MeOH (1.0L, 10X) and cooled to room temperature and the precipitated sodium chloride was removed by filtration. The solids were washed with MeOH (100 ml, 1X) and the solution was concentrated at 40°C under vacuum until solids started to form (about 200 ml). Water (1.0 L, 10X) was then added and the residual organic solvents were removed at 40°C under vacuum. A polish filtration was performed to afford a clear yellow solution. To this solution was slowly added 50% NaOH aqueous solution at room temperature so that the temperature of the mixture did not exceed 40°C, until the pH reached 7.2 (7.0 – 7.5). The resulting solution was then heated to 65°C to form a homogeneous solution, and concentrated under vacuum at 65°C (60-70°C) until the solution reached about 500 ml (5X) overall volume. The mixture was then cooled to room temperature slowly, further cooled to 0°C, and stirred at 0°C for 1 h.

The solids were collected by filtration and washed with water (0°C, 100 ml, 1X x2) to afford a white crystalline solid.

To the above wet solid was added water (400 ml) and the resulting mixture was heated to 70-80°C until all dissolved. The solution was cooled to room temperature and then stirred at 0°C for 1 h. The solids were collected by filtration and washed with water (0°C, 100 ml, 1X x2) and then dried under vacuum at 30°C overnight to afford 99.4 g of the title compound. NMR analysis showed that the material contained about 3% of the Z isomer.

6.4. Example 4: Preparation of Anhydrous (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-Tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone Oxime

The solid from Example 3 was slurried with EtOH (800 ml, 8X) and heated at 75°C for 1h. The resulting mixture was cooled to 0°C and stirred at 0°C for 1h. The white solid was collected by filtration and washed with EtOH (0°C, 100 ml, 1X, x2) and dried at 50°C under vacuum to constant weight to give the title compound. NMR analysis showed about 2% of the Z isomer. ¹H NMR (D₂O) 7.05 (s, 1H), 4.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.60-3.80 (m, 3H), 3.50 (dd, J = 11.6, 6.8 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 4.0 Hz, 3H); ¹H NMR (D₂O w/ a drop of DCl in D₂O) 7.30 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.45-3.75 (m, 4H), 2.13 (s, 3H); ¹³C NMR (D₂O w/ a drop of DCl in D₂O) 143.8, 140.9, 135.0, 116.9, 72.5, 70.6, 64.4, 62.7, 10.5; MH⁺ = 246.1.

6.5. Example 5: Determination of E:Z Isomers Ratios

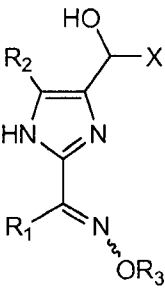
The relative amounts of E and Z isomers of compounds of Formula I can be determined by a variety of techniques known in the art. For example, the relative amounts of (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime and (Z)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime in a mixture of the two can be readily determined by NMR, as shown in Figure 1.

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

CLAIMS

What is claimed is:

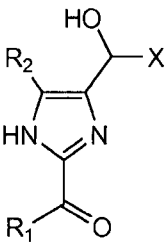
1. A method of preparing a compound of formula I:



I

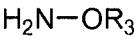
wherein: X is optionally substituted alkyl; R₁ is optionally substituted alkyl; R₂ is hydrogen, halogen, nitrile, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; and R₃ is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; which comprises:

contacting a compound of formula II:



II

with a compound of formula III:



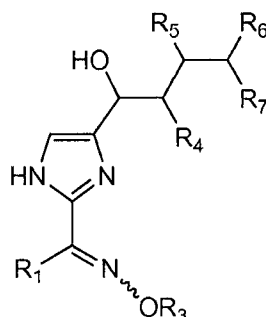
III

under conditions sufficient for the formation of a mixture of E and Z isomers of a compound of formula I; and

contacting the mixture of E and Z isomers with a strong acid.

2. The method of claim 1, wherein X is alkyl optionally substituted with one or more hydroxyl, acetate or halogen moieties.

3. The method of claim 1, wherein R_2 is hydrogen.
4. The method of claim 1, wherein R_3 is hydrogen.
5. The method of claim 1, wherein the compound of formula **I** is of formula **I(a)**:

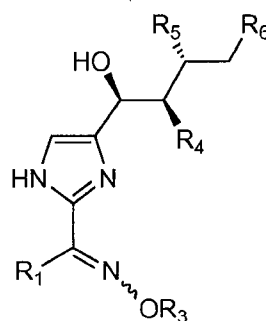
**I(a)**

wherein:

- R_4 is OR_{4A} , $OC(O)R_{4A}$, $N(R_{4B})_2$, $NHC(O)R_{4B}$, hydrogen, or halogen;
- 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;
- 10 R_7 is alkyl, CH_2OR_{7A} , $CH_2OC(O)R_{7A}$, $CH_2N(R_{7B})_2$, $CH_2NHC(O)R_{7B}$, hydrogen, or halogen; and

each of R_{4A} , R_{5A} , R_{6A} , R_{7A} , R_{4B} , R_{5B} , R_{6B} , and R_{7B} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl.

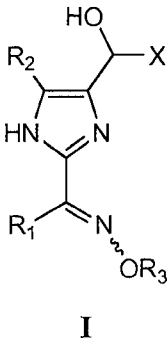
- 15 6. The method of claim 5, wherein the compound of formula **I(a)** is a stereomerically pure compound of formula **I(b)**:

**I(b)**

7. The method of claim 5, wherein one or more of R_4 , R_5 , and R_6 is hydroxy or halogen.
- 20 8. The method of claim 5, wherein all of R_4 , R_5 , and R_6 are hydroxyl or acetate.

9. The method of claim 1, wherein the strong acid is hydroiodic, hydrobromic, hydrochloric, sulfuric, nitric, phosphoric, alkanesulfonic, or arenesulfonic acid.

10. A method of increasing the major:minor isomer ratio in a mixture of compounds of formula **I**:



which comprises:

contacting a solution comprising a first mixture of compounds of formula **I** with a strong acid under conditions sufficient to provide a second mixture of compounds of formula **I**, wherein:

the major:minor isomer ratio of the first mixture is less than the major:minor isomer ratio of the second mixture;*

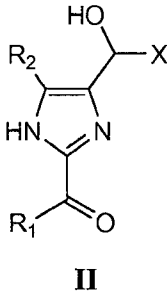
X is optionally substituted alkyl;

R₁ is optionally substituted alkyl;

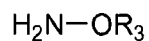
R₂ is hydrogen, halogen, nitrile, or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl; and

R₃ is hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle, alkylheterocycle, or heterocyclealkyl.

11. The method of claim 10, wherein the compound of formula **I** is prepared by contacting a compound of formula **II**:



with a compound of formula **III**:

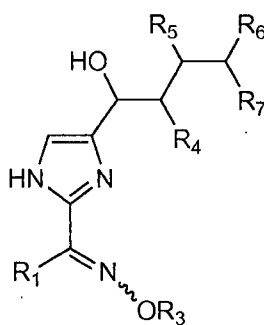


III

under conditions sufficient for the formation of the compound of formula I.

12. The method of claim 10, wherein X is alkyl optionally substituted with one or more hydroxyl, acetate or halogen moieties.
13. The method of claim 10, wherein R_2 is hydrogen.
14. The method of claim 10, wherein R_3 is hydrogen.
15. The method of claim 10, wherein the compound of formula I is of formula

I(a):

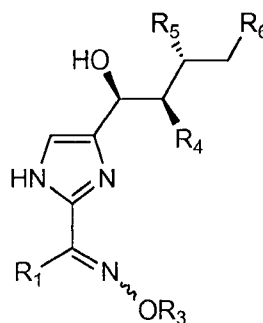


I(a)

wherein:

- R_4 is OR_{4A} , $\text{OC(O)}\text{R}_{4A}$, $\text{N}(\text{R}_{4B})_2$, $\text{NHC(O)}\text{R}_{4B}$, hydrogen, or halogen;
- R_5 is OR_{5A} , $\text{OC(O)}\text{R}_{5A}$, $\text{N}(\text{R}_{5B})_2$, $\text{NHC(O)}\text{R}_{5B}$, hydrogen, or halogen;
- 15 R_6 is OR_{6A} , $\text{OC(O)}\text{R}_{6A}$, $\text{N}(\text{R}_{6B})_2$, $\text{NHC(O)}\text{R}_{6B}$, hydrogen, or halogen;
- R_7 is alkyl, $\text{CH}_2\text{OR}_{7A}$, $\text{CH}_2\text{OC(O)}\text{R}_{7A}$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{7B})_2$, $\text{CH}_2\text{NHC(O)}\text{R}_{7B}$, hydrogen, or halogen; and
- each of R_{4A} , R_{5A} , R_{6A} , R_{7A} , R_{4B} , R_{5B} , R_{6B} , and R_{7B} is independently hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroalkyl, heterocycle,
- 20 alkylheterocycle, or heterocyclealkyl.

16. The method of claim 15, wherein the compound of formula **I(a)** is a stereomerically pure compound of formula **I(b)**:



I(b)

- 5 17. The method of claim 15, wherein one or more of R_4 , R_5 , R_6 , is hydroxy or halogen.
18. The method of claim 15, wherein all of R_4 , R_5 , R_6 , are hydroxyl or acetate.
19. The method of claim 10, wherein the solution comprises an alcohol.
20. The method of claim 19, wherein the alcohol is methanol, ethanol, propanol or
- 10 isopropanol.
21. The method of claim 10, wherein the strong acid is hydroiodic, hydrobromic, hydrochloric, sulfuric, nitric, phosphoric, alkanesulfonic, or arenesulfonic acid.
22. The method of claim 10, which further comprises heating the solution to a temperature of greater than about 30°C (*e.g.*, greater than about 40 , 50 or 60°C).
- 15 23. The method of claim 10, wherein the major:minor isomer ratio increases from less than about 5:1 to greater than about 8:1.
24. The method of claim 23, wherein the major:minor isomer ratio increases from less than about 4:1 to greater than about 10:1.
25. The method of claim 24, wherein the major:minor isomer ratio increases from
- 20 about 3:1 to greater than about 13:1.
26. The method of claim 10, which further comprises increasing the pH of the solution comprising the second mixture.
27. The method of claim 26, wherein the pH is increased to greater than about 6.0 (*e.g.*, greater than about 7.0 or 8.0).

28. A method of increasing the E:Z isomer ratio in a mixture of (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime and (Z)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime, which comprises:

5 contacting a solution comprising a first mixture of (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime and (Z)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime, with a strong acid under conditions sufficient to provide a second mixture of (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime and (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime;
10 imidazol-2-yl)-ethanone oxime;

 wherein the E:Z isomer ratio of the first mixture is less than the E:Z isomer ratio of the second mixture.

29. The method of claim 28, wherein the first mixture is prepared by contacting 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone with hydroxylamine
15 under conditions sufficient for the formation of 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime.

30. The method of claim 29, wherein the 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone is prepared by contacting l-amino-l-deoxy-D-fructose with 2-ethoxyacrylonitrile under conditions sufficient for the formation of 1-(4-
20 ((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone.

31. The method of claim 28, wherein the solution comprises an alcohol.

32. The method of claim 31, wherein the alcohol is methanol, ethanol, propanol or isopropanol.

33. The method of claim 28, wherein the strong acid is hydroiodic, hydrobromic,
25 hydrochloric, sulfuric, nitric, phosphoric, alkanesulfonic, or arenesulfonic acid.

34. The method of claim 28, which further comprises heating the solution at a temperature greater than about 30°C (*e.g.*, greater than about 40, 50 or 60°C).

35. The method of claim 28, wherein the E:Z isomer ratio increases from less than about 5:1 to greater than about 8:1.

30 36. The method of claim 35, wherein the E:Z isomer ratio increases from less than about 4:1 to greater than about 10:1.

35

37. The method of claim 36, wherein the E:Z isomer ratio increases from about 3:1 to greater than about 13:1.

38. The method of claim 28, which further comprises increasing the pH of the solution comprising the second mixture.

5 39. The method of claim 38, wherein the pH is increased to greater than about 6.0 (e.g., greater than about 7.0 or 8.0).

40. A method of preparing 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone, which comprises:

adding a first portion of sodium methoxide to a solution comprising 2-
10 ethoxyacrylonitrile to provide a first mixture;
contacting the first mixture with l-amino-l-deoxy-D-fructose to provide a second mixture;
adding a second portion of sodium methoxide to the second mixture to provide a third mixture;
15 adding acetic acid to the third mixture to provide a fourth mixture; and
mixing the fourth mixture for a time and at a temperature sufficient for the formation of 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone;
wherein the second mixture is maintained at a temperature of greater than about 5°C (e.g., greater than about 10, 15 or 20°C).

20 41. The method of claim 40, wherein the first mixture is maintained at a temperature of greater than about 5°C (e.g., greater than about 10, 15 or 20°C).

42. The method of claim 40, wherein the first portion of sodium methoxide is added as a solution of greater than about 15 weight percent (e.g., greater than about 20 or 25 weight percent) sodium methoxide in methanol.

25 43. The method of claim 40, wherein the second portion of sodium methoxide is added as a solution of greater than about 15 weight percent (e.g., greater than about 20 or 25 weight percent) sodium methoxide in methanol.

44. The method of claim 40, wherein the l-amino-l-deoxy-D-fructose is provided in a slurry further comprising its acetic acid salt.

30 45. The method of claim 40, wherein the third mixture is diluted with water before the acetic acid is added to it.

46. The method of claim 40, wherein the fourth mixture is heated to a temperature of greater than about 30°C (e.g., greater than about 35, 40, 45, 50, 55, or 60 °C).

WO 2008/128041

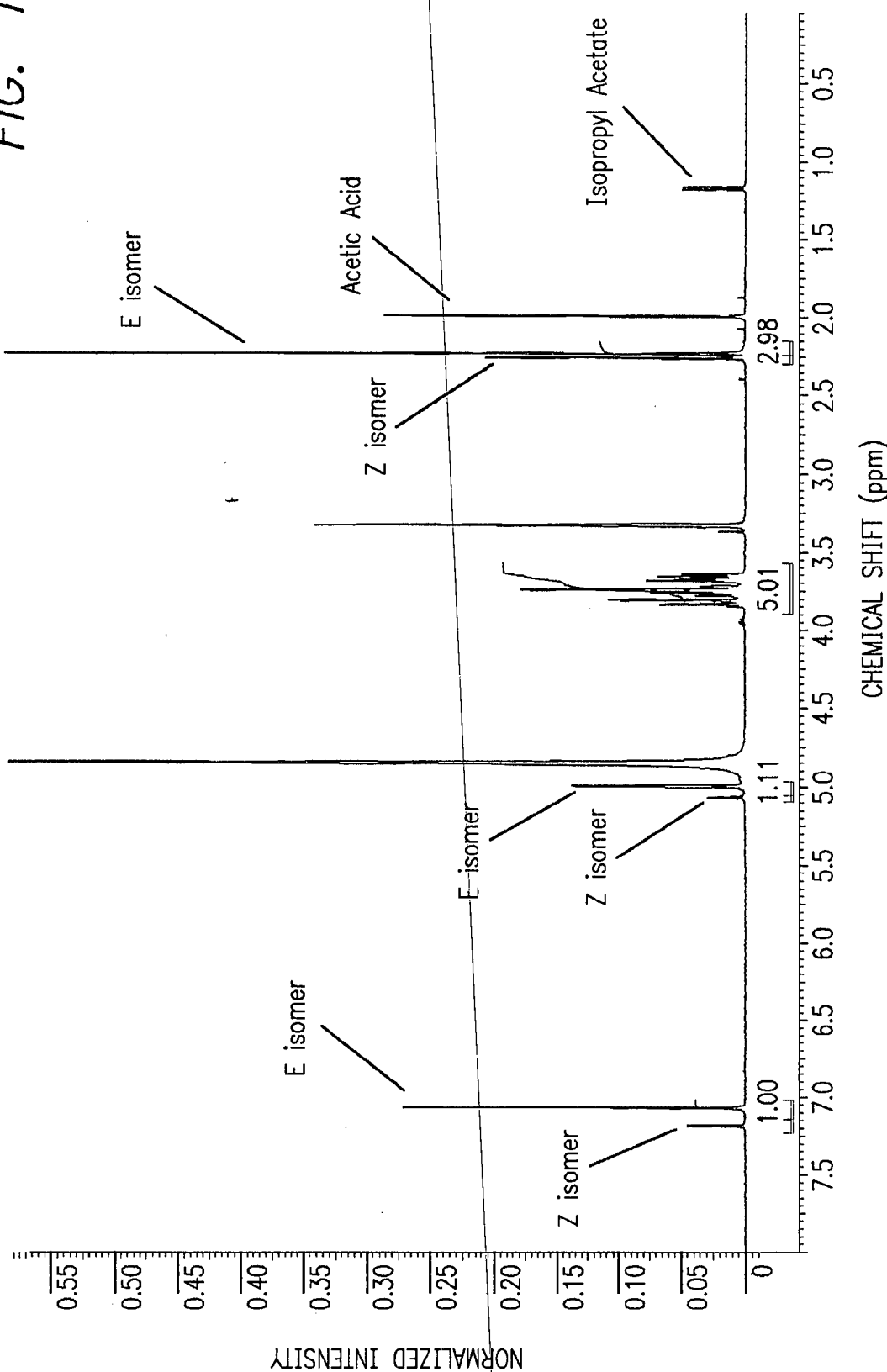
PCT/US2008/060032

47. The method of claim 45, wherein the fourth mixture is heated for less than about 5 hours (*e.g.*, less than about 4, 3, or 2 hours).

48. The method of claim 40, wherein the 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone is isolated with a yield of greater than about
5 50 percent (*e.g.*, greater than about 55, 60, 65, 70, 75, or 80 percent).

31

FIG. 1



38

MÉTODOS PARA PREPARAR COMPUESTOS BASADOS EN IMIDAZOL

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional U.S. No. 60/923,029, presentada en Abril 12, 2007, la totalidad de la cual se incorpora aquí
5 como referencia.

1. CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se relaciona con métodos para sintetizar compuestos
10 basados en imidazol.

2. ANTECEDENTE

El compuesto 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-
15 il)etanona (THI) es un menor constituyente del Color Caramelo III, y se dice que disminuye el recuento de linfocitos circulantes en ratas. Se han reportado los métodos para preparar THI. Ver, por ejemplo, Kröplien, U. and Rosdorfer, J., J. Org. Chem. 50:1131-1133 (1985); Patente U.S. 4,567,194 a Kröplien *et al.*; Cliff, M.D. and Pyne, S.G., Tet. Lett. 36(33):5969-5972 (1995); Cliff, M.D. and Pyne, S.G., J. Org. Chem. 62:1023-1032 (1997). Un método particular según se dice
20 proporciona THI en un rendimiento total de 46%. Ver Halweg, K.M. and Büchi, G., J. Org. Chem. 50:1134-1136. 1135 (1985).

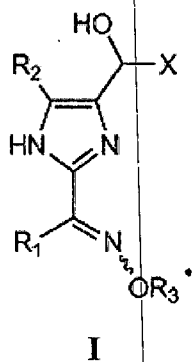
Se ha reportado recientemente que ciertos compuestos basados en
25 imidazol son potentes inhibidores de respuesta inmune, y pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades tales como artritis reumatoide y diabetes tipo I. Ver solicitud de patente U.S. 11/698,253 a Augeri *et al.*, presentada en Enero 25,

2007. Con el fin de facilitar su prueba y uso, se desean métodos adicionales para su síntesis.

3. RESUMEN DE LA INVENCION

5

Esta invención abarca métodos para preparar compuestos de fórmula I:



en donde: X es alquilo opcionalmente sustituido; R₁ es alquilo opcionalmente sustituido; R₂ es hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y R₃ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo.

15

Esta invención también abarca métodos para incrementar las proporciones de isómero mayor a menor (mayor: menor) de mezclas de los compuestos de fórmula I.

20

La invención también abarca métodos para preparar 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona.

4. BREVE DESCRIPCION DE LA FIGURA

Aspectos de esta invención se pueden entender con referencia a la Figura 1, que muestra un espectro ^1H RMN de una mezcla de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima y (Z)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta invención se basa en parte, en el descubrimiento de métodos novedosos para preparar compuestos de fórmula I. Los métodos particulares están bien adaptados para la fabricación a gran escala de compuestos (*por ejemplo*, escala kilogramo).

Esta invención también se basa en el descubrimiento de métodos novedosos para elaborar 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona. Los métodos particulares proporcionan el compuesto en alto rendimiento.

5.1. Definiciones

A menos que se indique otra cosa, el término "alquenilo" significa un hidrocarburo de cadena recta, ramificada y/o cíclico 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 de 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-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 "alcoxi" significa un grupo -O-
5 alquilo. 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. El término "alcoxi inferior" se refiere a -O-(alquilo inferior).

A menos que se indique otra cosa, el término "alquilo" significa un
10 hidrocarburo de cadena recta, ramificada y/o cíclica ("cicloalquilo") que tiene de 1 a 20 (*por 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 metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-
15 trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Los grupos funcionales cicloalquilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos, y ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y adamantilo. Ejemplos adicionales de grupos funcionales alquilo tienen porciones lineales, ramificadas y/o cíclicas (*por ejemplo*, 1-etil-4-metil-ciclohexilo). El término "alquilo" incluye hidrocarburos
20 saturados así como también grupos funcionales alquenilo y alquinilo.

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

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

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

5

A menos que se indique otra cosa, el término "alquinilo" significa un hidrocarburo de cadena recta, ramificada o cíclica que tiene de 2 a 20 (*por ejemplo*, 2 a 20 o 2 a 6) átomos de carbono, y que incluye 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.

15

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 carbono e hidrógeno. Un grupo funcional arilo puede comprender anillos múltiples unidos o fusionados juntos. Ejemplos de grupos funcionales arilo incluyen antracenilo, azulenilo, bifenilo, fluorenilo, indan, indenilo, naftilo, fenantrenilo, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, y tolilo.

20

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

25

A menos que se indique otra cosa, el término "proporción de isómero E:Z," cuando se refiere a una mezcla de un isómero E de un compuesto y su isómero Z correspondiente, significa la proporción de aquellos isómeros. Se pueden

determinar tales proporciones mediante varios métodos conocidos en la técnica, que incluyen métodos cromatográficos (*por ejemplo*, HPLC) y espectroscópicos (*por ejemplo*, RMN, Raman, y absorción infrarroja).

5 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*, lineal, ramificado o cíclico) en el que por lo
10 menos se ha reemplazado uno de sus átomos de carbono 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 se ha reemplazado uno de sus átomos de
15 carbono con un heteroátomo (*por ejemplo*, N, O o S). Ejemplos incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo,
20 tetrazolilo, tiazolilo, y triazinilo.

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

25

A menos que se indique otra cosa, el término "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillo aromático, parcialmente aromático o no aromático

monocíclico o policíclico comprendido de carbono, hidrógeno y por lo menos un heteroátomo (*por ejemplo*, N, O o S). Un heterociclo puede comprender anillos múltiples (*es decir*, dos o más) fusionados o unidos juntos. Los heterociclos incluyen heteroarilos. Ejemplos incluyen benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-
5 benzo[1,4]dioxinilo, cinnolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y valerolactamilo.

10 A menos que se indique otra cosa, el término "heterocicloalquilo" o "heterociclo-alquilo" 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
15 a un heterociclo no aromático.

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.

20 A menos que se indique otra cosa, el término "proporción de isómero mayor:menor," cuando se refiere a una mezcla de dos isómeros de un compuesto – el isómero mayor (*es decir*, el isómero presente en más de 50 por ciento en peso) y su isómero menor correspondiente (*es decir*, el isómero presente en
25 menos de 50 por ciento en peso) - significa la proporción de aquellos isómeros. Tales proporciones se pueden determinar mediante varios métodos conocidos en la técnica, que incluyen métodos cromatográficos (*por ejemplo*, HPLC) y

espectroscópicos (*por ejemplo*, RMN, Raman, y absorción infrarroja). Cuando se utiliza para referirse a un compuesto que contiene un grupo funcional oxima, el término "proporción de isómero mayor:menor" se refiere a la geometría de oxima. Así, si un compuesto que comprende un grupo funcional oxima tiene

5 estereocentros adicionales, el término se refiere a la proporción de diastereómeros que comprenden la oxima en una configuración para los diastereómeros que comprenden la oxima en el otro.

A menos que se indique otra cosa, el término "composición enriquecida estereoméricamente de" un compuesto se refiere a una mezcla del compuesto nombrado y sus estereoisómeros que contienen más del compuesto nombrado que sus estereoisómeros. Por ejemplo, una composición estereoisoméricamente enriquecida de (S)-butan-2-ol abarca mezclas de (S)-butan-2-ol y (R)- butan-2-ol en proporciones de, por ejemplo, aproximadamente 60/40, 70/30, 80/20, 90/10,

15 95/5, y 98/2.

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

20 70/30).

A menos que se indique otra cosa, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y es sustancialmente libre de otros estereoisómeros de aquel compuesto. Por

25 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 diastereómeros del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene múltiples estereocentros, pero que se redacta o nombra en tal una forma que se definen las estequiometrías de menos que todos sus estereocentros, es

5 sustancialmente libre de los isómeros del compuesto que tienen diferentes estereoquímicas en los estereocentros para los cuales se define la estequiometría. Por ejemplo, “((1R)-1,2-dicloropropil)benceno estereoméricamente puro” se refiere a ((1R)-1,2-dicloropropil)benceno que es sustancialmente libre de ((1S)-1,2-

dicloropropil)benceno.

10

Un compuesto estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de

15 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

20 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.

A menos que se indique otra cosa, el término “sustituido,” cuando se utiliza

25 para describir una estructura o grupo funcional químico, se refiere a un derivado de aquella 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)alquilo), amida (-C(O)NH-alquil- o -alquilNHC(O)alquilo), amidinil (-C(NH)NH-alquil- o -C(NR)NH₂), amina (primaria, secundaria y terciaria tal como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroilo, arilo, ariloxi, azo, carbamoil (-NHC(O)O-alquil- o -OC(O)NH-alquilo), 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, sulfuro, 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 es 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 completa, reduce o evita síntomas o causas de una enfermedad o afección, o 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 que un paciente que sufre de la enfermedad o trastorno específico, que reduce la severidad de la enfermedad o trastorno, o uno o más de sus síntomas, o retarda o hace lenta la
5 progresión de la enfermedad o trastorno.

A menos que se indique otra cosa, la frase "más de X," en donde X es un número, tiene el mismo significado como "X o más de X." De forma similar, la frase "más de aproximadamente X," en donde X es un número, tiene el mismo
10 significado como "aproximadamente X o más de aproximadamente X."

A menos que se indique otra cosa, la frase "menos de X," en donde X es un número, tiene el mismo significado como "X o menos de X." de forma similar, la frase "menos de aproximadamente X," en donde X es un número, tiene el mismo
15 significado como "aproximadamente X o menos de aproximadamente X."

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

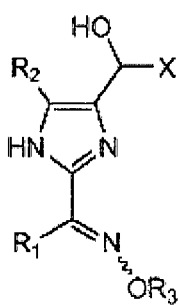
A menos que se indique otra cosa, uno o más adjetivos que preceden inmediatamente una serie de sustantivos se constituye como aplicación a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la frase "alquilo, arilo, o heteroarilo
25 opcionalmente sustituido" tiene el mismo significado como "alquilo opcionalmente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

Se debe notar que un grupo funcional químico que forma parte de un gran compuesto se puede describir aquí con un nombre que se concede cuando existe como una sola molécula o un nombre común otorgado a su radical. Por ejemplo, los términos "piridina" y "piridilo" se les conceden el mismo significado cuando se utilizan 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" se les concede el mismo significado, y se abarcan los compuestos piridin-2-ol, piridin-3-ol y piridin-4-ol.

También se debe notar que si la estequiometría de una estructura o una porción de una estructura no se identifican con, por ejemplo, líneas en negrilla o punteadas, la estructura o la porción de la estructura es para ser interpretada que abarca todos los estereoisómeros de esta. De forma similar, los nombres de los compuestos que tienen uno o más centros quirales que no especifican la estequiometría de aquellos centros abarcan estereoisómeros puros y mezclas de los mismos. Más aún, se asume cualquier átomo mostrado en un dibujo con valencias insatisfechas por estar adheridas a suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. En adición, los enlaces químicos representados con una línea sólida paralela a una línea punteada abarcan ambos enlaces sencillos y dobles (por ejemplo, aromáticos), si las valencias permiten.

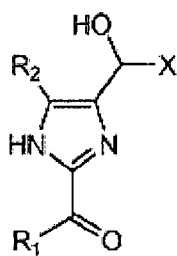
5.2. Métodos de Síntesis

Esta invención abarca un método para preparar un compuesto de fórmula I:

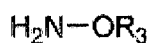
**I**

en donde: X es alquilo opcionalmente sustituido; R₁ es alquilo opcionalmente sustituido; R₂ es hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y R₃ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; que comprende:

poner en contacto un compuesto de fórmula II:

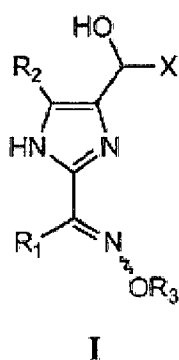
**II**

con un compuesto de fórmula III:

**III**

bajo condiciones suficientes para la formación de una mezcla de isómeros E y Z de un compuesto de fórmula I; y poner en contacto la mezcla de isómeros E y Z con un ácido fuerte.

- 5 Otra modalidad abarca un método para incrementar la proporción de isómero mayor:menor en una mezcla de los compuestos de fórmula I:



- 10 que comprende:

poner en contacto una solución que comprende una primera mezcla de los compuestos de fórmula I con un ácido fuerte bajo condiciones suficientes para proporcionar una segunda mezcla de los compuestos de fórmula I, en donde:

15

la proporción de isómero mayor:menor de la primera mezcla es menor que la proporción de isómero mayor:menor de la segunda mezcla; X es alquilo opcionalmente sustituido; R₁ es alquilo opcionalmente sustituido; R₂ es hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y R₃ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo.

20

52

En los varios métodos y modalidades descritas aquí, los compuestos (*por ejemplo*, compuestos de fórmulas I, II y/o III) puede existir o se pueden obtener como solvatos y/o sales.

5 En una modalidad particular, la solución comprende un alcohol (*por ejemplo*, metanol, etanol, propanol o isopropanol).

En otra, la solución se calienta a una temperatura de más de aproximadamente 30° C (*por ejemplo*, más de aproximadamente 40, 50 o 60° C).

10

En otra, la proporción de isómero mayor:menor se incrementa de menos de aproximadamente 5:1 a más de aproximadamente 8:1. En otra, la proporción de isómero mayor:menor se incrementa de menos de aproximadamente 4: 1 a más de aproximadamente 10:1. En otra, la proporción de isómero mayor:menor se incrementa de aproximadamente 3:1 a más de aproximadamente 13:1.

15

En otra, se incrementa el pH de la solución que comprende la segunda mezcla. En métodos particulares, el pH se incrementa a más de aproximadamente 6.0 (*por ejemplo*, más de aproximadamente 7.0 o 8.0).

20

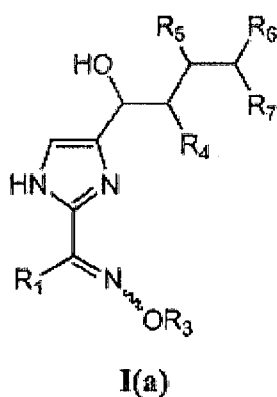
Con referencia a los varios métodos descritos aquí, como sea apropiado, las modalidades particulares son de tal manera que X es alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales hidroxilo, acetato o halógeno.

25

En otras, R₂ es hidrógeno.

En otras, R₃ es hidrógeno.

En otras, el compuesto de fórmula I es de fórmula I(a):



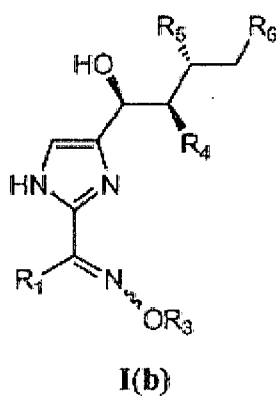
5

en donde: R₄ es OR_{4A}, OC(O)R_{4A}, N(R_{4B})₂, NHC(O)R_{4B}, hidrógeno, o halógeno; 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 alquilo, CH₂OR_{7A}, CH₂OC(O)R_{7A}, CH₂N(R_{7B})₂, CH₂NHC(O)R_{7B}, hidrógeno, o halógeno; y cada uno de

10 R_{4A}, R_{5A}, R_{6A}, R_{7A}, R_{4B}, R_{5B}, R_{6B}, y R_{7B} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo.

En otras, el compuesto de fórmula I(a) es un compuesto

15 estereoméricamente puro de fórmula I(b):



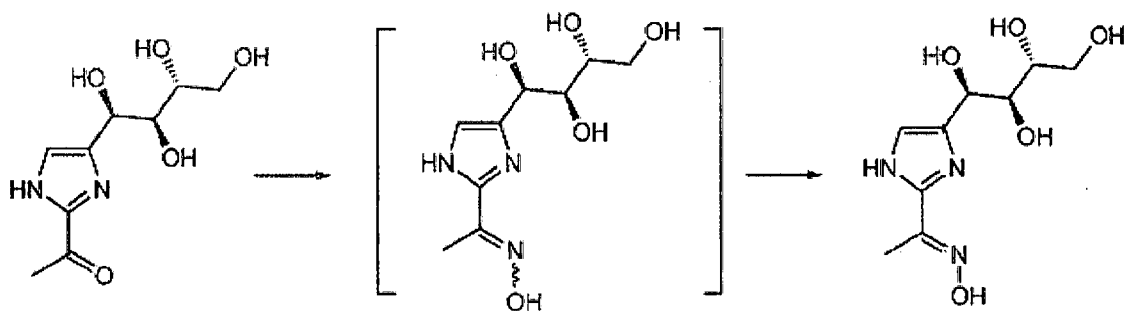
Con referencia a las estructuras **1(a)** y **(b)**, modalidades particulares de la invención son tales que uno o más de R_4 , R_5 , y R_6 es hidroxilo o halógeno. En otras, todos de R_4 , R_5 , y R_6 son hidroxilo o acetato.

5

Ejemplos de ácidos fuertes incluyen ácido yodhídrico, bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, alcanosulfónico, y arenosulfónico.

Una modalidad específica de la invención se representa adelante, en el

10 Esquema 1:



Esquema 1

15

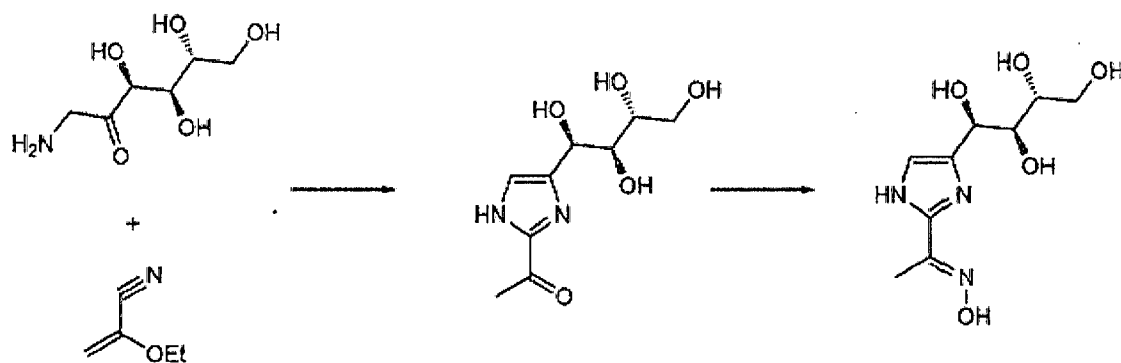
En este método, se incrementa la proporción de isómero E:Z en una mezcla de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima y (Z)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima.

20

El método comprende poner en contacto una solución que comprende una primera mezcla de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima y (Z)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima con un ácido fuerte bajo condiciones suficientes para proporcionar una segunda mezcla de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-

2-il)-etanona oxima y (Z)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima; en donde la proporción de isómero E:Z de la primera mezcla es menor que la proporción de isómero E:Z de la segunda mezcla.

5 En una modalidad particular, la primera mezcla se prepara al poner en contacto 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona con hidroxilamina bajo condiciones suficientes para la formación de 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima. La 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona se puede preparar al poner en
10 contacto 1-amino-1-desoxi-D-fructosa con 2-etoxiacrilonitrilo bajo condiciones suficientes para la formación de 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona, como se muestra adelante en el Esquema 2:



Esquema 2

Ventajosamente, esta invención proporciona métodos novedosos para elaborar 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona.

20 Una modalidad abarca un método para preparar 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona, que comprende: agregar una primera porción de metóxido de sodio a una solución que comprende 2-etoxiacrilonitrilo para proporcionar una primera mezcla; poner en contacto la primera mezcla con 1-

amino-1-desoxi-D-fructosa para proporcionar una segunda mezcla; agregar una segunda porción de metóxido de sodio a la segunda mezcla para proporcionar una tercera mezcla; agregar ácido acético a la tercera mezcla para proporcionar una cuarta mezcla; y mezclar la cuarta mezcla durante un tiempo y a una temperatura
5 suficiente para la formación de 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona.

En un método particular, la segunda mezcla se mantiene a una temperatura de más de aproximadamente 5° C (*por ejemplo*, más de aproximadamente 10, 15
10 o 20° C).

En otra, la primera mezcla se mantiene a una temperatura de más de aproximadamente 5° C (*por ejemplo*, más de aproximadamente 10, 15 o 20° C). En otra, la primera porción de metóxido de sodio se agrega como una solución de
15 más de aproximadamente 15 por ciento en peso (*por ejemplo*, más de aproximadamente 20 o 25 por ciento en peso) metóxido de sodio en metanol.

En otra, la segunda porción de metóxido de sodio se agrega como una solución de más de aproximadamente 15 por ciento en peso (*por ejemplo*, más de
20 aproximadamente 20 o 25 por ciento en peso) metóxido de sodio en metanol.

En otra, la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa se proporciona en una suspensión que comprende adicionalmente su sal de ácido acético.

25 En otra, la tercera mezcla se diluye con agua antes de agregar ácido acético a esta.

En otra, la cuarta mezcla se calienta a una temperatura de más de aproximadamente 30° C (*por ejemplo*, más de aproximadamente 35, 40, 45, 50, 55, o 60° C).

5 En otra, la cuarta mezcla se calienta durante menos de aproximadamente 5 horas (*por ejemplo*, menos de aproximadamente 4, 3, o 2 horas).

En otra, se aísla la 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona con un rendimiento de más de aproximadamente 50 por ciento (*por*
10 *ejemplo*, más de aproximadamente 55, 60, 65, 70, 75, o 80 por ciento).

6. EJEMPLOS

Aspectos de esta invención se pueden entender a partir de los siguientes
15 ejemplos, que no limitan su alcance.

6.1. Ejemplo 1: Preparación de Etoxiacrilonitrilo

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos enchaquetado de 250 ml con
20 barra agitadora magnética, tapón de caucho con sonda de temperatura, tapón de plástico, y embudo de adición de presión ecualizada con burbujeador de gas se carga con bromoacetaldehído dietilacetal (35.33 g/179.28 mmol) y cloruro de estaño (II) (167.1 mg/0.88 mmol/0.5 mol%). La suspensión se enfría a 3° C. Luego se agrega cianuro de trimetilsililo (17.69 g/178.31 mmol) durante 11 minutos a una
25 temperatura por debajo de 15° C. La mezcla se calienta a aproximadamente 10° C durante 35 minutos y luego a aproximadamente 20° C durante por lo menos 1.75

horas o hasta que el análisis GC muestra el consumo de bromoacetaldehído dietilacetal.

La solución amarillo claro anterior se diluye con 85 ml de MTBE. Se agrega
5 dietilamina (19.61 g, 268.11 mmol/1.50 equiv.) durante 6 minutos a una
temperatura por debajo de 35° C. La suspensión espesa resultante se diluye con
25 ml adicionales de MTBE. La mezcla de reacción se agita a aproximadamente
25 ° C durante por lo menos 1.75 horas o hasta terminación de la reacción
mediante análisis GC. La mezcla se filtra y los sólidos recolectados se lavan con
10 MTBE (2x30 ml). El filtrado combinado se concentra bajo vacío (vacío final:
aproximadamente 95 torr). Se hace filtración de los residuos del etoxiacrilonitrilo
crudo resultante (17.46 g) y se destila en vacío para dar un líquido claro (11.2 g,
67% de rendimiento). B.p.: 46-49° C/31 mm Hg. ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.85 (d, J=3.54
Hz, 1H), 4.75 (d, J=3.28 Hz, 1H), 3.73 (q, J=6.99 Hz, 2H), 1.24 (t, J=6.95 Hz, 3H).
15 ¹³C RMN (CDCl₃) δ 136.58, 115.23, 101.11, 65.54, 14.40.

6.2. Ejemplo 2: Preparación de 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona

20 A un matraz de fondo redondo, de 12 L, 3 cuellos equipado con un agitador
mecánico, un controlador de temperatura se agrega etoxiacrilonitrilo (100.0 g, 1.03
mol) y metanol (grado HPLC, 1.0 L, 10X). Se agrega a la solución agitada anterior
metóxido de sodio en metanol (25 % en peso, 140.6 ml, 0.60 equiv) durante 15
minutos. La mezcla se agita a 20° C durante por lo menos 3 horas o hasta que el
25 ¹H RMN muestra por lo menos 95% de conversión del etoxiacrilonitrilo al imidato
correspondiente). La solución anterior se transfiere a una suspensión de sal de
fructosamina ácido acético (246.9 g, 1.0 equiv, preparada de acuerdo con Hodge,

J. E.; Fisher, B. E., Methods in Carbohydrate Chemistry 11:99-103 (1963)) en metanol (1.0 L, 10X) durante 15 min y la mezcla se agita a 20° C durante 6 horas. Se agrega otra porción de metóxido de sodio en metanol (25 % en peso, 117.3 ml, 0.50 equiv) a la mezcla durante 10 minutos y la mezcla se agita a 20 ° C durante 5 16 horas adicionales.

La mezcla luego se diluye con agua (2.0 L, 20X) y se trata con ácido acético (118 ml, 2.0 equiv). Después de agitación a 60° C durante 1 h, la solución se concentra (50° C, 200 mbar - 70 mbar) a volumen total de 1.2 L. La mezcla de 10 suspensión se enfría a 0° C y se agita durante 1h, luego se filtra y los sólidos se lavan con agua (100 ml, x2). Los sólidos se recolectan y se secan bajo vacío a 50° C para proporcionar 196.8 g de producto crudo como un sólido amarillo pálido, que luego se trata con agua (980 ml, 5X) y la suspensión resultante se calienta ebullición durante 15 min, luego se recolecta a 0° C y se agita durante 1 h 15 adicional. La mezcla se filtra de nuevo, y los sólidos se lavan con agua (100 ml, x2) y se secan a peso constante en un horno de vacío a 50° C para proporcionar 194.8 g (82 %) del producto del título (THI) como un sólido amarillo pálido (KF = 0.4%). ¹H RMN (D₂O w/ una gota de DCl en D₂O) 7.48 (d, J= 2.0 Hz, 0.9H), 7.19 (d, J= 2.0 Hz, 0.1H), 5.09 (s, 0.9H), 4.98 (s, 0.1H), 3.40-3.70 (m, 4H), 2.53 (d, J = 20 2.4 Hz, 3H); ¹³C RMN (D₂O w/ una gota de DCl en D₂O) 185.0, 139.4, 138.0, 119.5, 73.0, 70.9, 65.0, 63.2, 26.7; MH⁺ = 231.2.

6.3. Ejemplo 3: Preparación de dihidrato de (EM-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona Oxima

25

A un matraz de fondo redondo, de 3 L, de 3 cuellos equipado con un agitador mecánico, un controlador de temperatura y un condensador se cargan

con 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona (100.0 g, 434.4 mmol), sal de hidroxilamina ácido clorhídrico (45.2 g, 1.5 equiv), acetato de sodio (53.4 g, 1.5 equiv) y metanol (grado HPLC, 1.0L, 10X). La solución anterior se calienta a 65° C con agitación durante 2 h.

5

Luego se agrega a la mezcla una solución de HCl en isopropanol (preparada recientemente mediante la adición lenta de 92.7 ml de cloruro de acetilo a 200 ml de isopropanol a 0° C, 3.0 equiv) durante 15 min y la mezcla resultante se agita a 65° C durante 3 h. La mezcla se diluye con MeOH (1.0L, 10X)

10 y se *enfría* a temperatura ambiente y el cloruro de sodio precipitado se remueve mediante filtración. Los sólidos se lavan con MeOH (100 ml, IX) y la solución se concentra a 40° C bajo vacío hasta que se inicia la formación de sólidos (aproximadamente 200 ml). Luego se agrega agua (1.0 L, 10X) y los disolventes orgánicos residuales se remueven a 40° C bajo vacío. Se desarrolla una filtración

15 de los residuos para proporcionar una solución amarilla clara. A esta solución se agrega lentamente 50% de solución acuosa de NaOH a temperatura ambiente de tal manera que la temperatura de la mezcla no excede 40° C, hasta que el pH alcanza 7.2 (7.0 - 7.5). La solución resultante luego se calienta a 65° C para formar una solución homogénea, y se concentra bajo vacío a 65° C (60-70° C)

20 hasta que la solución alcanza aproximadamente 500 ml (5X) del volumen total. La mezcla luego se enfría a temperatura ambiente lentamente, se enfría adicionalmente a 0° C, y se agita a 0° C durante 1 h. Los sólidos se recolectan mediante filtración y se lavan con agua (0° C, 100 ml, 1X x2) para proporcionar un sólido cristalino blanco.

25

Al anterior sólido húmedo se agrega agua (400 ml) y la mezcla resultante se calienta 70-80° C hasta que todo se disuelve. La solución se enfría a temperatura

ambiente y luego se agita a 0° C durante 1 h. Los sólidos se recolectan mediante filtración y se lavan con agua (0° C, 100 ml, 1X x2) y luego se seca bajo vacío a 30° C durante la noche para proporcionar 99.4 g del compuesto del título. El análisis RMN muestra que el material contiene aproximadamente 3% del isómero

5 Z.

6.4. Ejemplo 4: Preparación de (E)-1-(4-((1R,2S,3R,2,3,4-Tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona Oxima anhidra

10 El sólido del Ejemplo 3 se suspende con EtOH (800 ml, 8X) y se calienta a 75° C durante 1h. La mezcla resultante se enfría a 0° C y se agita a 0° C durante 1h. Se recolecta el sólido blanco mediante filtración y se lava con EtOH (0° C, 100 ml, 1X, x2) y se seca a 50° C bajo vacío a peso constante para dar el compuesto del título. El análisis RMN muestra aproximadamente 2% del isómero Z. ¹H RMN (D₂O) 7.05 (s, 1H), 4.83 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 3.60-3.80 (m, 3H), 3.50 (dd, J= 11.6, 6.8 Hz, 1H), 2.11 (d, J= 4.0 Hz, 3H); ¹H RMN (D₂O w/ una gota de DCl en D₂O) 7.30 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.45-3.75 (m, 4H), 2.13 (s, 3H); ¹³C RMN (D₂O w/ una gota de DCl en D₂O) 143.8, 140.9, 135.0, 116.9, 72.5, 70.6, 64.4, 62.7, 10.5; MH⁺ = 246.1.

20

6.5. Ejemplo 5: Determinación de Proporciones de Isómeros E:Z

Se pueden determinar las cantidades relativas de los isómeros E y Z de los compuestos de fórmula I mediante una variedad de técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, las cantidades relativas de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima y (Z)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-

25

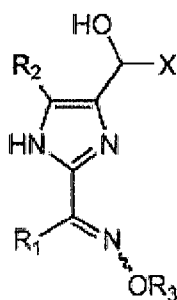
tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima en una mezcla las dos se pueden determinar fácilmente mediante RMN, como se muestra en la Figura 1.

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

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

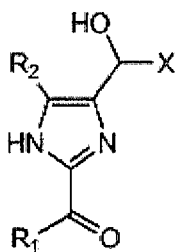
- 5 1. Un método para preparar un compuesto de fórmula I:



I

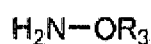
10 en donde: X es alquilo opcionalmente sustituido; R₁ es alquilo opcionalmente sustituido; R₂ es hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y R₃ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; que comprende:

15 poner en contacto un compuesto de fórmula II:



II

con un compuesto de fórmula III:

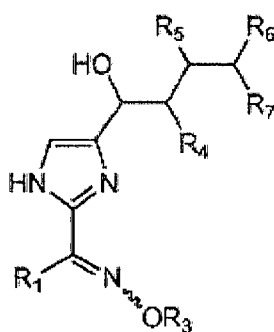


III

- 5 bajo condiciones suficientes para la formación de una mezcla de isómeros E y Z de un compuesto de fórmula I; y

poner en contacto la mezcla de isómeros E y Z con un ácido fuerte.

- 10 2. El método de la reivindicación 1, en donde X es alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales hidroxilo, acetato o halógeno.
3. El método de la reivindicación 1, en donde R₂ es hidrógeno.
- 15 4. El método de la reivindicación 1, en donde R₃ es hidrógeno.
5. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I es de fórmula I(a):



I(a)

en donde:

R_4 es OR_{4A} , $OC(O)R_{4A}$, $N(R_{4B})_2$, $NHC(O)R_{4B}$, hidrógeno, o halógeno;

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

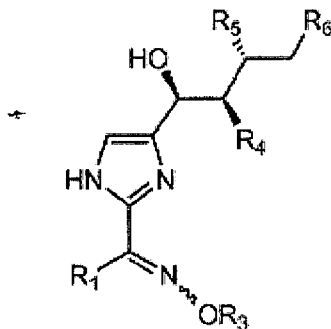
5 R_6 es OR_{6A} , $OC(O)R_{6A}$, $N(R_{6B})_2$, $NHC(O)R_{6B}$, hidrógeno, o halógeno;

R_7 es alquilo, CH_2OR_{7A} , $CH_2OC(O)R_{7A}$, $CH_2N(R_{7B})_2$, $CH_2NHC(O)R_{7B}$, hidrógeno, o halógeno; y

10 cada uno de R_{4A} , R_{5A} , R_{6A} , R_{7A} , R_{4B} , R_{5B} , R_{6B} , y R_{7B} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo.

6. El método de la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula **I(a)** es un compuesto estereoméricamente puro de fórmula **I(b)**:

15



I(b)

7. El método de la reivindicación 5, en donde uno o más de R_4 , R_5 , y R_6 es hidroxilo o halógeno.

20

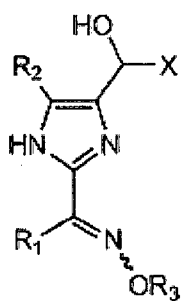
8. El método de la reivindicación 5, en donde todos de R_4 , R_5 , y R_6 son hidroxilo o acetato.

66

9. El método de la reivindicación 1, en donde el ácido fuerte es ácido yodhídrico, bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, alcanosulfónico, o arenosulfónico.

5

10. Un método para incrementar la proporción de isómero mayor:menor en una mezcla de los compuestos de fórmula I:

**I**

10

que comprende:

poner en contacto una solución que comprende una primera mezcla de los compuestos de fórmula I con un ácido fuerte bajo condiciones suficientes para proporcionar una segunda mezcla de los compuestos de fórmula I, en donde:

15

la proporción de isómero mayor:menor de la primera mezcla es menor de la proporción de isómero mayor:menor de la segunda mezcla;

20

X es alquilo opcionalmente sustituido;

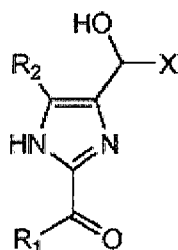
R₁ es alquilo opcionalmente sustituido;

R₂ es hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y

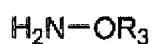
5 R₃ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo.

11. El método de la reivindicación 10, en donde el compuesto de fórmula I se prepara al poner en contacto un compuesto de fórmula II:

10

**II**

con un compuesto de fórmula III:

**III**

15

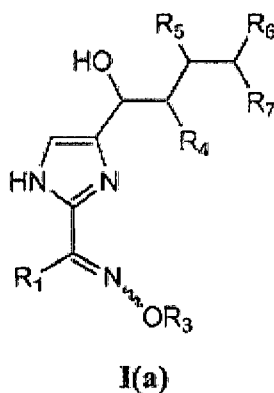
bajo condiciones suficientes para la formación del compuesto de fórmula I.

12. El método de la reivindicación 10, en donde X es alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales hidroxilo, acetato o halógeno.

20

13. El método de la reivindicación 10, en donde R₂ es hidrógeno.

14. El método de la reivindicación 10, en donde R_3 es hidrógeno.
15. El método de la reivindicación 10, en donde el compuesto de fórmula I es de fórmula I(a):

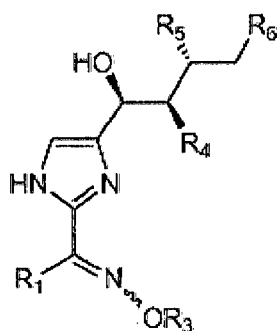


en donde:

R_4 es OR_{4A} , $OC(O)R_{4A}$, $N(R_{4B})_2$, $NHC(O)R_{4B}$, hidrógeno, o halógeno;
 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 alquilo, CH_2OR_{7A} , $CH_2OC(O)R_{7A}$, $CH_2N(R_{7B})_2$, $CH_2NHC(O)R_{7B}$, hidrógeno, o halógeno; y

cada uno de R_{4A} , R_{5A} , R_{6A} , R_{7A} , R_{4B} , R_{5B} , R_{6B} , y R_{7B} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo.

16. El método de la reivindicación 15, en donde el compuesto de fórmula I(a) es un compuesto estereoméricamente puro de fórmula I(b):

**I(b)**

- 5 17. El método de la reivindicación 15, en donde uno o más de R_4 , R_5 , R_6 , es hidroxilo o halógeno.
18. El método de la reivindicación 15, en donde todos de R_4 , R_5 , R_6 , son hidroxilo o acetato.
- 10 19. El método de la reivindicación 10, en donde la solución comprende un alcohol.
20. El método de la reivindicación 19, en donde el alcohol es metanol, etanol, propanol o isopropanol.
- 15 21. El método de la reivindicación 10, en donde el ácido fuerte es ácido yodhídrico, bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, alcanosulfónico, o arenosulfónico.
- 20 22. El método de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente calentar la solución a una temperatura de más de aproximadamente 30°C (por ejemplo, más de aproximadamente 40 , 50 o 60°C).

23. El método de la reivindicación 10, en donde la proporción de isómero mayor:menor se incrementa de menos de aproximadamente 5: 1 a más de aproximadamente 8:1.

5

24. El método de la reivindicación 23, en donde la proporción de isómero mayor:menor se incrementa de menos de aproximadamente 4: 1 a más de aproximadamente 10:1.

10

25. El método de la reivindicación 24, en donde la proporción de isómero mayor:menor se incrementa de aproximadamente 3: 1 a más de aproximadamente 13:1.

15

26. El método de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente incrementar el pH de la solución que comprende la segunda mezcla.

27. El método de la reivindicación 26, en donde el pH se incrementa a más de aproximadamente 6.0 (*por ejemplo*, más de aproximadamente 7.0 o 8.0).

20

28. Un método para incrementar la proporción de isómero E:Z en una mezcla de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima y (Z)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima, que comprende:

25

poner en contacto una solución que comprende una primera mezcla de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima y (Z)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-

etanona oxima, con un ácido fuerte bajo condiciones suficientes para proporcionar una segunda mezcla de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima y (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima;

5

en donde la proporción de isómero E:Z de la primera mezcla es menor que la proporción de isómero E:Z de la segunda mezcla.

29. El método de la reivindicación 28, en donde la primera mezcla se prepara al poner en contacto 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona con hidroxilamina bajo condiciones suficientes para la formación de 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima.

10

30. El método de la reivindicación 29, en donde la 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona se prepara al poner en contacto 1-amino-1-desoxi-D-fructosa con 2-etoxiacrilonitrilo bajo condiciones suficientes para la formación de 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona.

15

31. El método de la reivindicación 28, en donde la solución comprende un alcohol.

32. El método de la reivindicación 31, en donde el alcohol es metanol, etanol, propanol o isopropanol.

20

25

P2

33. El método de la reivindicación 28, en donde el ácido fuerte es ácido yodhídrico, bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, alcanosulfónico, o arenosulfónico.

5 34. El método de la reivindicación 28, que comprende adicionalmente calentar la solución a una temperatura mayor de aproximadamente 30° C (*por ejemplo*, mayor de aproximadamente 40, 50 o 60° C).

10 35. El método de la reivindicación 28, en donde la proporción de isómero E:Z se incrementa de menos de aproximadamente 5: 1 a más de aproximadamente 8:1.

15 36. El método de la reivindicación 35, en donde la proporción de isómero E:Z se incrementa de menos de aproximadamente 4: 1 a más de aproximadamente 10:1.

37. El método de la reivindicación 36, en donde la proporción de isómero E:Z se incrementa de aproximadamente 3: 1 a más de aproximadamente 13:1.

20 38. El método de la reivindicación 28, que comprende adicionalmente incrementar el pH de la solución que comprende la segunda mezcla.

39. El método de la reivindicación 38, en donde el pH se incrementa a más de aproximadamente 6.0 (*por ejemplo*, más de aproximadamente 7.0 o 8.0).

25

40. Un método para preparar 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3, 4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona, que comprende:

agregar una primera porción de metóxido de sodio a una solución que comprende 2-etóxiacrilonitrilo para proporcionar una primera mezcla;

5 poner en contacto la primera mezcla con 1-amino-1-desoxi-D-fructosa para proporcionar una segunda mezcla;

agregar una segunda porción de metóxido de sodio a la segunda mezcla para proporcionar una tercera mezcla;

10

agregar ácido acético a la tercera mezcla para proporcionar una cuarta mezcla; y

15

mezclar la cuarta mezcla durante un tiempo y a una temperatura suficiente para la formación de 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona;

20

en donde la segunda mezcla se mantiene a una temperatura de más de aproximadamente 5° C (*por ejemplo*, más de aproximadamente 10, 15 o 20° C).

25

41. El método de la reivindicación 40, en donde la primera mezcla se mantiene a una temperatura de más de aproximadamente 5° C (*por ejemplo*, más de aproximadamente 10, 15 o 20° C).

42. El método de la reivindicación 40, en donde la primera porción de metóxido de sodio se agrega como una solución de más de aproximadamente 15 por

74

ciento en peso (*por ejemplo*, más de aproximadamente 20 o 25 por ciento en peso) de metóxido de sodio en metanol.

- 5 43. El método de la reivindicación 40, en donde la segunda porción de metóxido de sodio se agrega como una solución de más de aproximadamente 15 por ciento en peso (*por ejemplo*, más de aproximadamente 20 o 25 por ciento en peso) de metóxido de sodio en metanol.
- 10 44. El método de la reivindicación 40, en donde se proporciona la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa en una suspensión que comprende adicionalmente su sal de ácido acético.
- 15 45. El método de la reivindicación 40, en donde la tercera mezcla se diluye con agua antes de agregar ácido acético a esta.
- 20 46. El método de la reivindicación 40, en donde la cuarta mezcla se calienta a una temperatura de más de aproximadamente 30° C (*por ejemplo*, más de aproximadamente 35, 40, 45, 50, 55, o 60 ° C).
47. El método de la reivindicación 45, en donde la cuarta mezcla se calienta durante menos de aproximadamente 5 horas (*por ejemplo*, menos de aproximadamente 4, 3, o 2 horas).
- 25 48. El método de la reivindicación 40, en donde se aísla la 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona con un rendimiento de

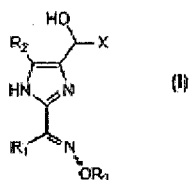
15

más de aproximadamente 50 por ciento (*por ejemplo*, más de aproximadamente 55, 60, 65, 70, 75, o 80 por ciento).

MÉTODOS PARA PREPARAR COMPUESTOS BASADOS EN IMIDAZOL

RESUMEN

- 5 Se describen métodos para preparar compuestos basados en imidazol. Los compuestos particulares son de fórmula (I).

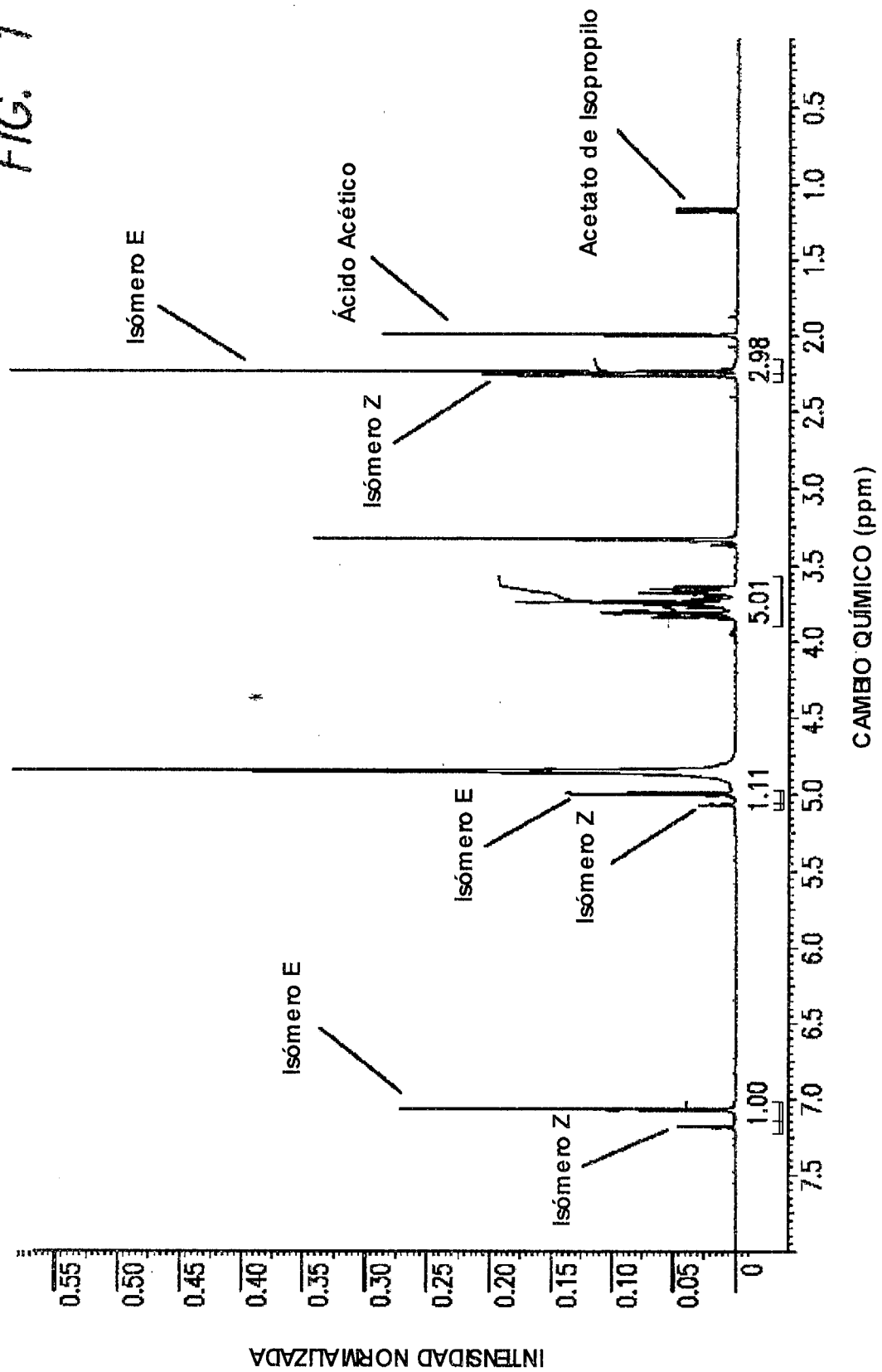


JP

WO 2008/128041

PCT/US2008/060032

FIG. 1



18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/060032

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV: C07D233/64

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/100617 A (LEXICON GENETICS INC [US]; AUGERI DAVID J [US]; BAGDANOFF JEFFREY [US]) 7 September 2007 (2007-09-07) claims 86,88,91,97,103,108; examples 6.3-6.5	1-39
A	MATTHEW D. CLIFF AND STEPHEN G. PYNE: "Asymmetric synthesis of (1R, 2S, 3R)-2-acetyl-4(5)-(1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)imidazole" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 36, no. 33, 1995, pages 5969-5972, XP004027513 ISSN: 0040-4039 cited in the application compound 1 ----- -/--	1-39

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the International search

23 January 2009

Date of mailing of the international search report

13/07/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ladenburger, Claude

79

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/060032

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KIM M. HALWEG AND GEORGE BÜCHI: "A convenient synthesis of 2-acetyl-4(5)-(1(R),2(S),3(R),4-tetrahydroxybutyl)imidazole" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 50, no. 7, 1985, pages 1134-1136, XP002446300 ISSN: 0022-3263 cited in the application compound 1	1-39
E	WO 2008/128045 A (LEXICON PHARMACEUTICALS INC [US]; WU WENXUE [US]; ZHANG HAIMING [US]) 23 October 2008 (2008-10-23) the whole document	1-39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/060032

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

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

1-39

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-39

relating to the preparation of oxime compounds of formula I

2. claims: 40-48

relating to the preparation of known ketone compound THI

82

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/060032

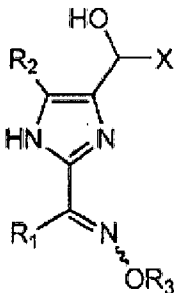
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007100617	A	07-09-2007	AU 2007221265 A1	07-09-2007
			CA 2643021 A1	07-09-2007
			EC SP088692 A	27-11-2008
			EP 2010501 A2	07-01-2009
			KR 20080096570 A	30-10-2008
			US 2007208063 A1	06-09-2007
WO 2008128045	A	23-10-2008	CL 10432008 A1	26-09-2008
			CN 101284818 A	15-10-2008
			US 2008275099 A1	06-11-2008
			UY 31012 A1	02-09-2008

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) <i>Prioridad</i> (32) <i>Fecha</i> (33) <i>País</i> 60/923,029 12/04/2007 US		(51) Int Cl: C07D 233/064 (71) Solicitante(s) LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (72) Inventor(es) WENXUE, WU Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 12/11/2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 11/04/2008 No. de solicitud PCT/US2008/060032		(87) Publicación internacional Fecha: N° publicación: WO 2008/128041 A3	
(54) Titulo: MÉTODOS PARA PREPARAR COMPUESTOS BASADOS EN IMIDAZOL			

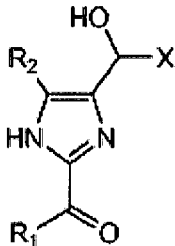
Reivindicación(es):

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula

I:

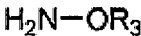


I



II

con un compuesto de fórmula III:

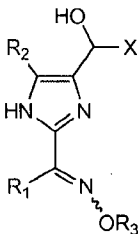


III

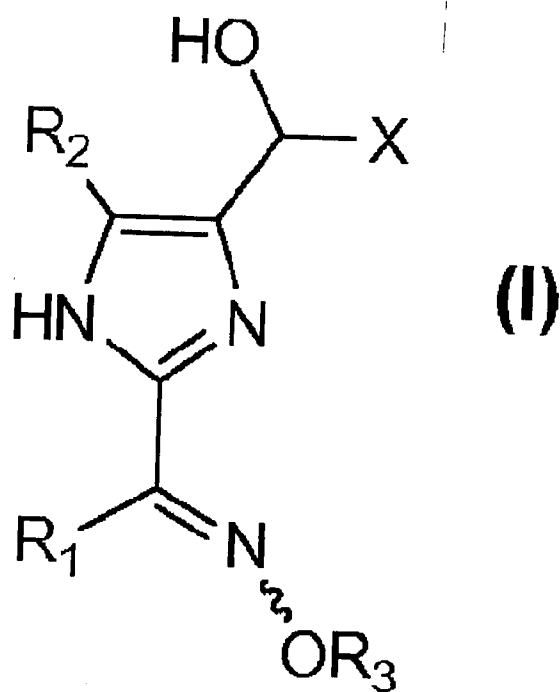
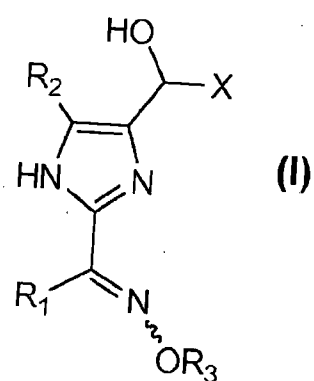
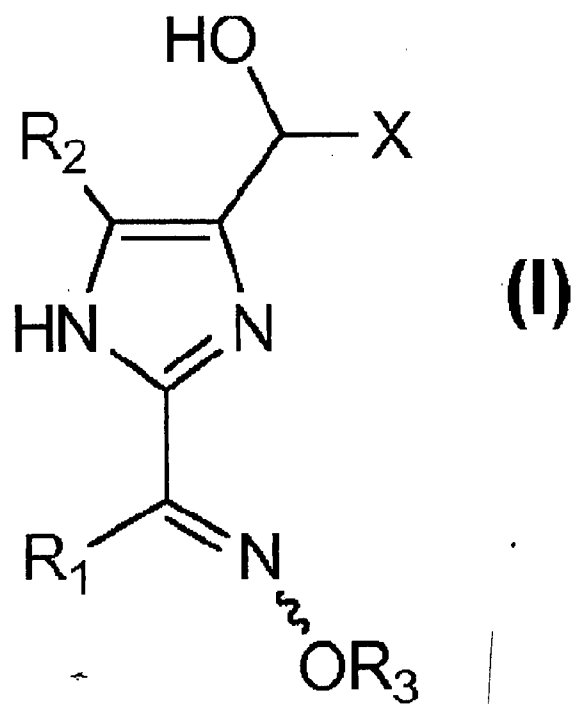
en donde: X es alquilo opcionalmente sustituido; R₁ es alquilo opcionalmente sustituido; R₂ es hidrógeno, halógeno, nitrilo, o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; y R₃ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroalquilo, heterociclo, alquilheterociclo, o heterocicloalquilo; que comprende:

poner en contacto un compuesto de fórmula II:

bajo condiciones suficientes para la formación de una mezcla de isómeros E y Z de un compuesto de fórmula I; y



(I)



85

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112457- -00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:02:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 68,578
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854546	14/09/2009	33,365,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		87 SOL RENOVACION REGISTRO CON RECAR	805,000.00
		TOTAL :	\$ 805,000.00

SON: OCHOCIENTOS CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo: 17128-041-005-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 68,594
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112457- -00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:02:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854546	14/09/2009	33,365,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD 1	25,000.00
54		INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
TOTAL :			\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO.17128-841-005-2

87

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 70,568
FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112457- -00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:02:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

***** 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	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0020.17128-841-005-2



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fe



No. 09-112457- -00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:02:58 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

Carrera 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



Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	9 112457
	Solicitud internacional	PCT/US2008/060032
	Fecha inicio fase nacional	12/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

12512

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. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. 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.

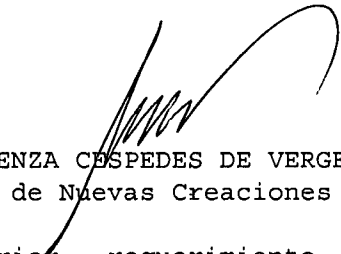
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud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

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 9 112457


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 13 NOV. 2009
adpall