

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-122664- -00000-0000

Fecha: 2009-10-30 08:58:06 Dep. 2020 NUECRLACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASLNACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 108

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE

Nombre: **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome,
Dirección: **Chiyoda-ku, Tokio, Japón**
Nacionalidad o Domicilio: **TOKIO, JAPÓN**
Lugar de Constitución: **JAPÓN**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

☐ C.C.

☐ NIT

☐ C.E.

☐ Otro

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE O
APODERADO**

Nombre: **GERMAN CUBILLOS MENDOZA**
Dirección: **Calle 17 No. 8 - 49 Torre A,
Oficina 408 Bogotá, Colombia**
Teléfono: **2432835** Fax: **2848489**
E-mail: **hernandonannetti@gmail.com**

IDENTIFICACIÓN

☒ C.C.

☐ NIT

☐ C.E.

☐ Otro

Cual

Número

19.397.479

TP

38.422

C.S.J.

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **ANEXO A**
Dirección: **ANEXO B**
Nacionalidad o Domicilio: **ANEXO C**

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT /JP2008/058798**

Fecha **2008-05-07**

Publicación internacional No. **WO2008/140090**

Fecha **2008-11-20**

6

Título (54) **COMPUESTO DE EPOXI Y METODO PARA FABRICAR EL MISMO.**

7

Clasificación Internacional (51)

8

Prioridad

☒ SI ☐ NO

(33) País de Origen

JAPÓN

(32) Fecha

2007-05-08

(31) Número de Solicitud

2007-123097

9

Comprobante de pago No.

09 - 78,718

Fecha

2009-10-20

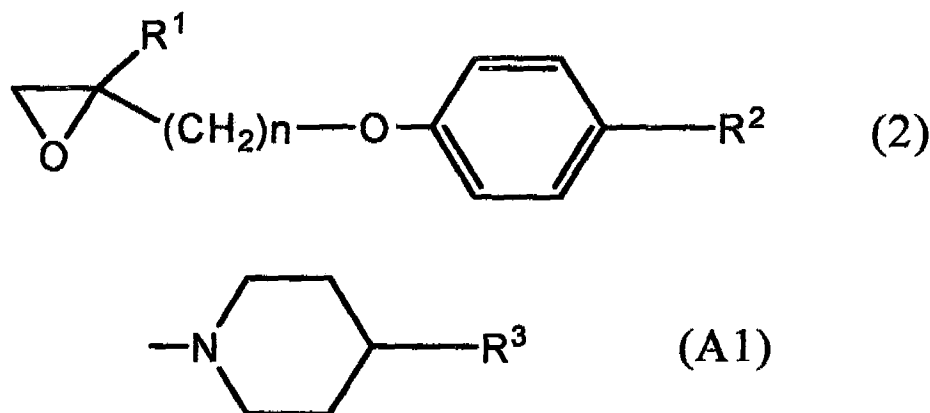
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ 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.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros **Reporte de Búsqueda Internacional y su traducción al castellano.**

1

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA

FIRMA

C.C. 19.397.479

TP 38.422 C.S.J.

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

PI02-F06(2008-06-09)

ANEXO A
NOMBRE DE LOS INVENTORES

Inventor (es)

- 1. Hidetsugu TSUBOUCHI**
- 2. Yoshikazu HARAGUCHI**
- 3. Satoshi HAYAKAWA**
- 4. Naoto UTSUMI**
- 5. Shinichi TAIRA**
- 6. Yoshihisa TANADA**
- 7. Nobuhisa FUJITA**
- 8. Koichi SHINHAMA**
- 9. Kimiyoshi ANNAKA**
- 10. Takuya FURUTA**

ANEXO B
DIRECCION DE LOS INVENTORES

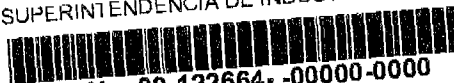
1. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
2. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
3. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
4. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
5. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
6. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
7. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
8. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
9. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
10. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.

ANEXO C
DOMICILIO DE LOS INVENTORES

1. Osaka, Japón.
2. Osaka, Japón.
3. Osaka, Japón.
4. Osaka, Japón.
5. Osaka, Japón.
6. Osaka, Japón.
7. Osaka, Japón.
8. Osaka, Japón.
9. Osaka, Japón.
10. Osaka, Japón.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-122664-00000-0000

Fecha: 2009-10-30 08:58:06 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

NIT : 8001

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 78,718
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FERNANDO NANNETTI	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130325064	20/10/2009	540,000.00

***** C O N C E P T O *****

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 :

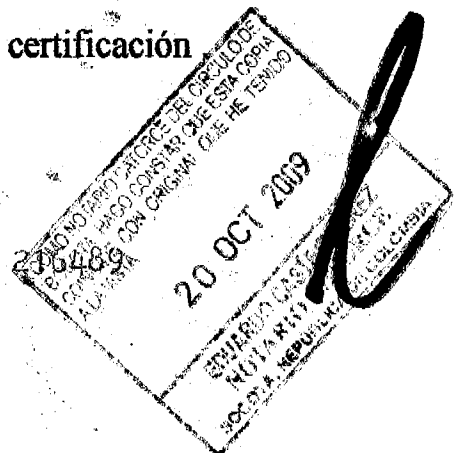
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

En Español aparece la certificación de la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio – Japón , de fecha 1 de mayo de 2003 , donde se certifica que la compañía OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. está conformada de acuerdo a las leyes Japonesas y que se tuvo a la vista el documento original traducido al español , además que el objeto social de la mencionada compañía se encuentra descrito en el certificado que también se tuvo a la vista y hace la atestación de la conformación de la Junta Directiva .

Firma SERGIO SUAREZ ROA como Primer Secretario Encargado de Funciones Consulares .

El Jefe de la División de legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia certifica que la firma del Primer Secretario Encargado de Las Funciones Consulares en Tokio , Sr. SERGIO SUAREZ ROA es la registrada y que este funcionario se encontraba desempeñando esas funciones para la época de la certificación

CORRESPONDE A LA LEGALIZACION No.



Luis Hernandez Mépez Z.
Attorney at Law
Official Interpreter & Translator
Resolution 1029 Ministry of Justice
1997

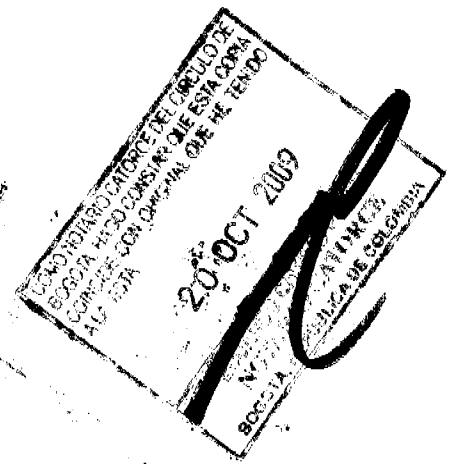
DECLARACION

Yo , Katsuhisa MEREN , de No. 1359-5-1-511 , Yonamoto , Yachiyo-shi ,
Chiba-Ken , Japón , hago solemne y sinceramente esta declaración que
yo entiendo perfectamente las lenguas Japonesa e Inglesa y que el
documento anexo en versión española es una traducción parcial , verdadera
y completamente fiel , hecha por mí al undécimo (11) día de abril de 2003 ,
del documento anexo .

y que yo hago esta solemne declaración concientemente creyéndolo por ser
la misma verdadera .

Aparece firma ilegible

Katsuhisa MEREN



CERTIFICADO NOTARIAL

Registro No. 372 de 2003 suscrito y afirmado ante mí al undécimo (11) día
de abril de 2003

Fernando Pérez Z.
Attorney at Law
Official Interpreter & Translator
Resolution 1029 Ministry of Justice
1991

MASAKAZU WATANABE

Notario , adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

No. 1 - 10 , Nihombashi , Kabuto - cho

Chuo - ku , Tokio . Japón .

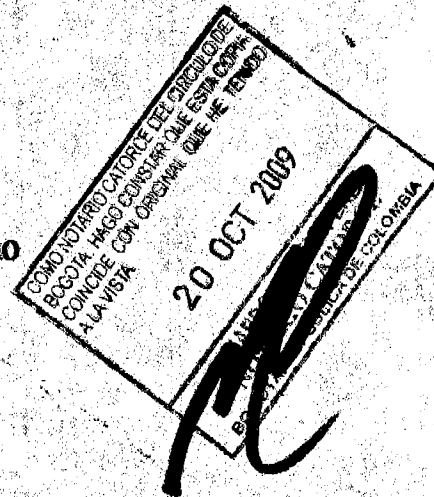
Aparece sello ovalado húmedo

Oficina de Asuntos Legales de Tokio

Oficina del Notario

No. 1 - 10 , Nihombashi , Kabuto - cho

Chuo - ku , Tokio . Japón .



Luis Fernando Pérez Z.
Attorney at Law
Official Interpreter & Translator
Resolution 1029 Ministry of Justice
1991



EMBAJADA DE COLOMBIA
SECCION CONSULAR
TOKIO, JAPON

No. 19/2003

Tokio, 1 de mayo de 2003

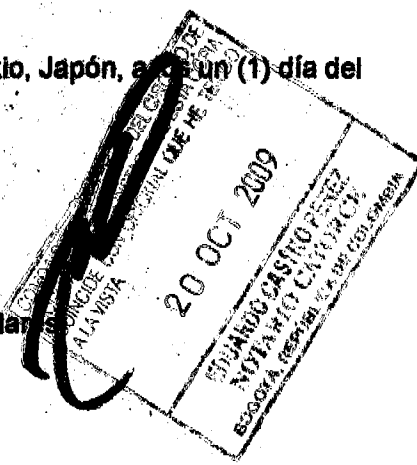
El Suscrito Encargado de las Funciones Consulares en la Embajada de Colombia en Tokio,

CERTIFICA

- Que la compañía **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, está constituida de acuerdo con las leyes japonesas, desde el 10 de agosto de 1964, y tiene su sede principal en la ciudad de Tokio – Japón, según consta en la certificación de inscripción y registro de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio, número de registro de personería jurídica 0199-01-012986, documento cuyo original y traducción al español tuvo a la vista.
- Que el objeto social de la compañía **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, se encuentra descrito en el certificado de inscripción y registro anexo a la presente.
- Que la junta directiva de la compañía **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, está constituida por las siguientes personas: YUJIRO OTSUKA, en calidad de Director; ICHIRO OTSUKA, en calidad de Director; TATSUO HIGUCHI, en calidad de director; YUKIO KOBAYASHI, en calidad de Director; AKIHIKO OTSUKA, en calidad de Director; TETSUO ARASHI, en calidad de Director; NAKAIMA OKABAYASHI, en calidad de Director; HIROMI YOSHIKAWA, en calidad de Director; TADASU TOBA, en calidad de Director, TATSUO HIGUCHI, en calidad de Director Representante; NAKAIMA OKABAYASHI, en calidad de Director Representativo; MASAHICO KATO, en calidad de Auditor; ISAO OTSUKA, en calidad de Auditor, TATSUYA OTSUKA, en calidad de Auditor.

En constancia de lo anterior se firma en la ciudad de Tokio, Japón, a los un (1) día del mes de mayo de dos mil tres (2003)

SERGIO SUAREZ ROA
Primer Secretario
Encargado de Funciones Consulares



Fondo Rotatorio: US\$ 100.00
Impuesto de Timbre: US\$ 8.00
Total Derechos Cancelados: US\$ 108.00

APOSTILLE

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País : **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por

Masakazu Watanabe

3. actuando en calidad de **Notario de la Oficina de Asuntos**

Legales de Tokio

4. lleva el sello / estampador de

CERTIFICADO

5. en Tokio

6. abril 11 de 2003

7. Por **El Ministro de Relaciones Exteriores**

8. 03 – No. **012631**

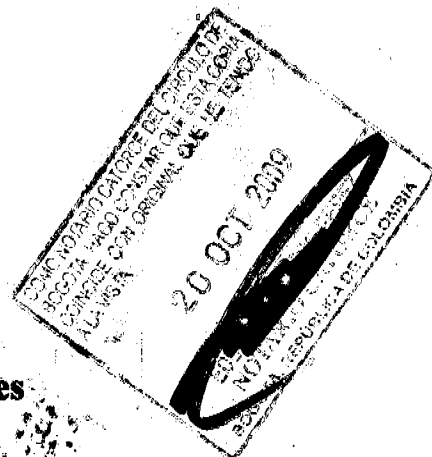
9. Sello / estampador

10. Firma

Aparece firma ilegible

Shinichi HAGIWARA

Por el Ministerio de Relaciones Exteriores





DECLARATION

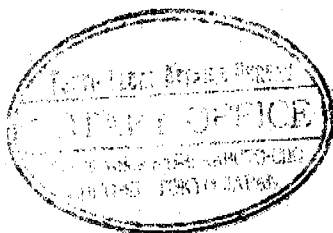
I, Katsuhisa MEREN of No.1359-5-1-511, Yonamoto,
Yachiyo-shi, Chiba-ken, Japan, do solemnly and sincerely
declare that I well understand the Japanese language and
Spanish language and that the attached Spanish version
is partial, true and faithful translation made by me
this 11th day of April, 2003 of the attached document.

And I made this solemn declaration conscientiously
believing the same to be true.

Katsuhisa MEREN

NOTARIAL CERTIFICATE

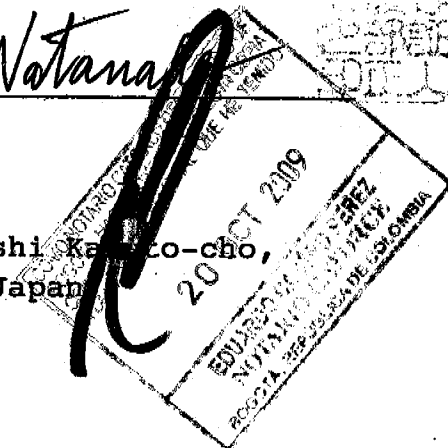
Registration No. 372 of 2003
Subscribed and affirmed before me,
on this 11th day of April, 2003.



Masakazu Watanabe

Notary

No.1-10, Nihombashi Kojicho-cho,
Chuo-ku, Tokyo, Japan



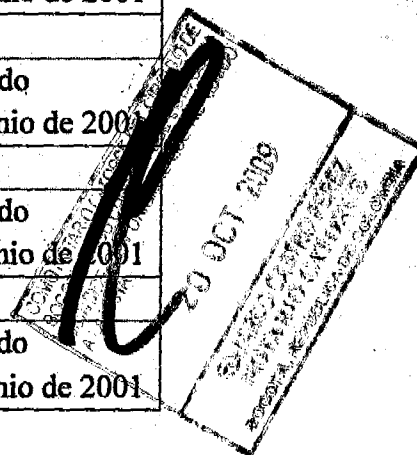
Certificado de todos asuntos actuales

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

2-9, Kanda-Tsukasacho, Chiyoda-ku, Tokio, Japón

Número de corporación, etc. 0199-01-012986

Razón social	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	
Oficina principal	2-9, Kanda-Tsukasacho, Chiyoda-ku, Tokio, Japón	
Método de anuncio oficial	publicar en el boletín oficial	
Fecha de fundación de la corporación	10 de agosto de 1964	
Objetos	1. Producción, venta, exportación e importación de productos farmacéuticos, productos farmacéuticos para animales, cuasi-drogas, examen clínico, equipo médico, insecticida agrícola, cosméticos, bebida alcohólica, productos alimenticios, y artículos de uso diario y en general 2. Todos los negocios relacionados a los negocios arriba mencionados	
Número total de las acciones que se emiten	48,000,000	
Número total, clases y respectivos números de de las acciones emitidas	Número total de las acciones emitidas: 12,000,000	
Capital	6,000,000,000 yenes	
Estipulación sobre la restricción de la transferencia de las acciones	La transferencia de las acciones requiere la aprobación de la junta directiva.	
Asuntos sobre directores	Director Yujiro Otsuka	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Ichiro Otsuka	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Tatsuo Higuchi	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Yukio Kobayashi	Registrado 29 de junio de 2001



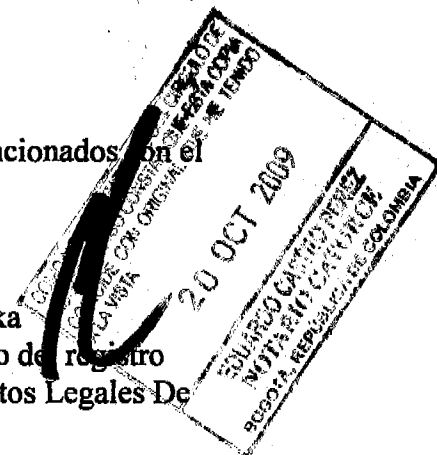
	Director Akihiko Otsuka	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Tetsuo Arashi	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Nakaima Okabayashi	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Hiromi Yoshikawa	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Tadasu Toba	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Representativo Tatsuo Higuchi	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Representativo Nakaima Okabayashi	Registrado 29 de junio de 2001
	Auditor Masahiko Kato	Registrado 29 de junio de 2001
	Auditor Isao Otsuka	Registrado 29 de junio de 2001
	Auditor Tatsuya Otsuka	Registrado 29 de junio de 2001

Va omitido lo demás.

Este documento es el que certifica que los asuntos arriba mencionados son el total registrado en el registro y válido actualmente.

14 de enero de 2003

Sadatoshi Kataoka
Oficial encargado del registro
Oficina De Asuntos Legales De
Tokio



現在事項全部証明書

東京都千代田区神田司町二丁目9番地
大塚製薬株式会社
会社法人等番号 0199-01-012986

商号	大塚製薬株式会社	
本店	東京都千代田区神田司町二丁目9番地	
公告をする方法	官報に掲載して之を為すものとする	
会社成立の年月日	昭和39年8月10日	
目的	1 医薬品、動物用医薬品、医薬部外品、臨床検査、医療用具、農薬、化粧品、酒類、食料品、日用品雑貨の製造、販売、輸出並びに輸入 2 上記に附帯関連する一切の事業	
発行する株式の総数	4800万株	
発行済株式の総数並びに種類及び数	発行済株式の総数 1200万株	
資本の額	金60億円	
株式の譲渡制限に関する規定	株式の譲渡には取締役会の承認を要する	
役員に関する事項	取締役 大塚雄二郎	平成13年 6月27日重任
		平成13年 6月29日登記
	取締役 大塚一郎	平成13年 6月27日重任
		平成13年 6月29日登記
	取締役 樋口達夫	平成13年 6月27日重任
		平成13年 6月29日登記
	取締役 小林幸雄	平成13年 6月27日重任
		平成13年 6月29日登記
	取締役 大塚明彦	平成13年 6月27日重任
		平成13年 6月29日登記

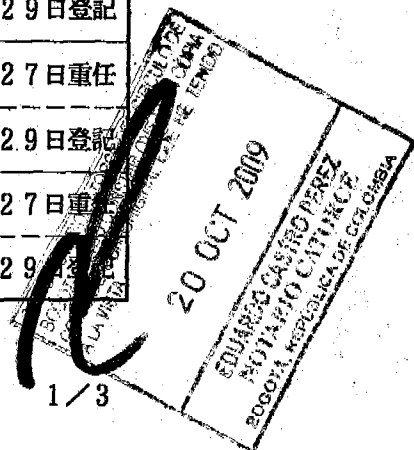
印は、

整理番号 エ754876

* 下線のあるものは抹消事項であることを示す。

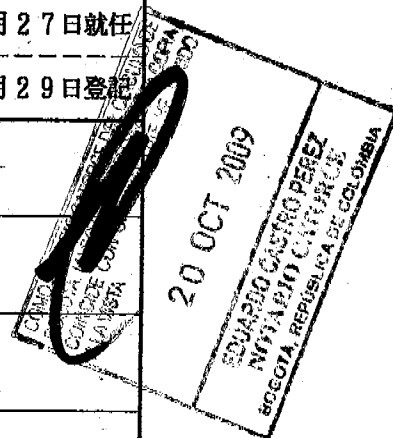
1/3

For the Minister for Foreign Affairs



千代田区神田司町二丁目9番地
 4葉株式会社
 法人等番号 0199-01-012986

	取締役 嵐 哲 夫	平成13年 6月27日就任
		平成13年 6月29日登記
	取締役 岡 林 中 今	平成13年 6月27日就任
		平成13年 6月29日登記
	取締役 吉 川 博 巳	平成13年 6月27日就任
		平成13年 6月29日登記
	取締役 鳥 羽 董	平成14年 6月26日就任
		平成14年 7月 2日登記
	東京都世田谷区松原三丁目25番19号 代表取締役 樋 口 達 夫	平成13年 6月27日重任
		平成13年 6月29日登記
	東京都文京区根津一丁目16番9号 代表取締役 岡 林 中 今	平成14年 6月26日就任
		平成14年 7月 2日登記
支 店	監査役 加 藤 昌 彦	平成13年 6月27日就任
		平成13年 6月29日登記
	監査役 大 塚 公	平成13年 6月27日就任
		平成13年 6月29日登記
	監査役 大 塚 達 也	平成13年 6月27日就任
		平成13年 6月29日登記
	1 札幌市中央区南一条西七丁目12番地	
	2 名古屋市中区丸ノ内三丁目13番21号	
	3 福岡市博多区奈良屋町13番13号	
	5 熊本市本山三丁目3番89号	
	6 仙台市青葉区上杉五丁目3番36号	平成11年 7月 8日移転
		平成11年 7月 8日登記



整理番号 エ754876

* 下線のあるものは抹消事項であることを示す。

2/3

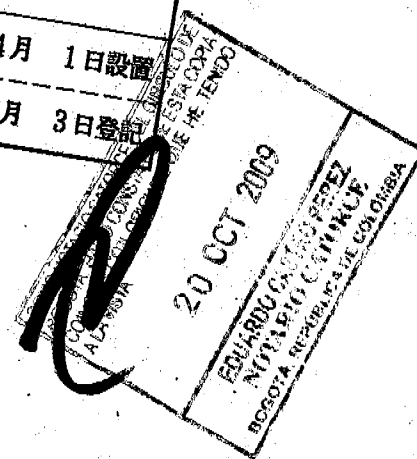
Shinichi HACHIVARA

For the Minister for Foreign Affairs

株式会社 一、日、月、年、日、時、分、秒
特番号 0199-01-012986

7	千葉市中央区祐光一丁目5番2号	
8	静岡市西中原一丁目2番11号	
9	大阪市北区中之島六丁目2番40号	
10	京都市下京区烏丸通仏光寺下ル大政所町680番地の1	
11	広島市西区楠木町一丁目14番31号	
12	神戸市中央区磯辺通三丁目1番7号	平成11年 6月14日移転 平成11年 6月15日登記
13	埼玉県上尾市大字瓦葺字梶ヶ谷戸929番地1	
14	横浜市西区北幸二丁目15番1号	
15	東京都千代田区神田司町二丁目9番地	
16	新潟県新潟市近江260番地1の2	
17	石川県金沢市諸江町中丁160-1	平成13年 4月 1日設置 平成13年 4月 3日登記

1は、

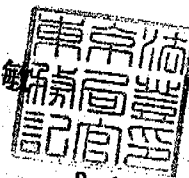


これは登記簿に記録されている現に効力を有する事項の全部であることを証明した書面である。

平成15年 1月14日
東京法務局
登記官

理番号 エ754876

片岡貞



* 下線のあるものは抹消事項であることを示す。



平成15年登録第

372 号

認

証



14

囑託人 目 連 勝 久 は、
本公証人の面前において別添文書に署名した。

よって、これを認証する。

平成15年 4 月 11 日、本公証人役場において

東京都中央区日本橋兜町1番10号

東京法務局所属

公証人

Notary

渡部 正和
Masakazu Watanabe
Masakazu Watanabe



証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成15年 4 月 11 日

東京法務局長

寶金敏明

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Masakazu Watanabe

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at Tokyo

6. APR. 11. 2003

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 03- N0012631

9. Seal/stamp:

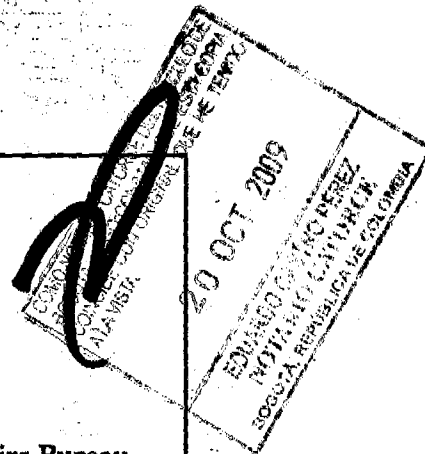
10. Signature



S. Hagiwara

Shinichi HAGIWARA

For the Minister for Foreign Affairs



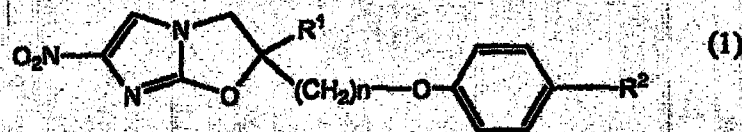
COMPUESTO DE EPOXI Y METODO PARA FABRICAR EL MISMO

Campo de la Invención

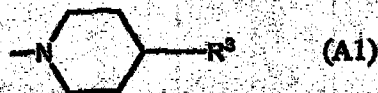
La presente invención se refiere a un compuesto de
5 epoxi y a un método para fabricar el mismo.

Antecedentes de la Invención

Un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol o
sales del mismo son compuestos útiles como un agente
antitubercular (WO2004/033463, WO2004/035547 y
10 WO2005/042542), el compuesto de oxazol o sales del mismo son
representados por la fórmula general (1):



15 en donde R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior;
R² representa un grupo piperidilo simbolizado por
la fórmula general (A1):

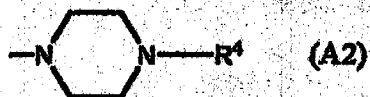


20 (en donde R³ representa:

(A1a) un grupo fenoxi que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi
inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en
un grupo fenilo,

(A1b) un grupo alquilo inferior sustituido por fenoxi que
25 tiene un(unos) grupo(s) alquilo inferior sustituido(s) por

- halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,
 (Alc) un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) átomo(s) de halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,
- 5 (Ald) un grupo alquilo inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,
- (Ale) un grupo amino que tiene un grupo fenilo que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno
 10 como sustituyente(s) en un grupo fenilo, y un grupo alquilo inferior, o
- (Alf) un grupo alcoxi inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo), o un grupo
 15 piperazilo representado por la fórmula general (A2):

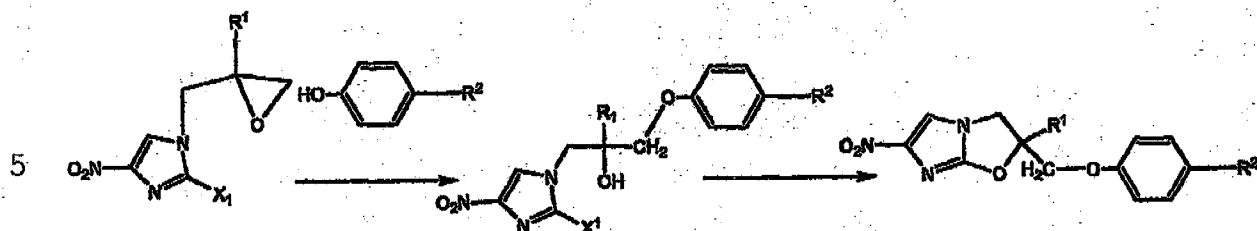


(en donde R⁴ representa:

- (A2a) un grupo alquenilo inferior sustituido por fenilo que
 20 tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo, o
- (A2b) un grupo fenilo sustituido por halógeno); y n representa un número entero de 1 a 6. Estos Documentos de Patente dan a conocer, como un método de fabricación del
 25 compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol, por ejemplo, un

método mostrado por la siguiente Fórmula de Reacción A:

Fórmula de Reacción A



en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que en las fórmulas anteriores y X^1 representa un átomo de halógeno o un grupo nitro.

10 El compuesto de oxazol mencionado anteriormente es un compuesto importante como un agente antitubercular y es muy deseado el desarrollo de métodos alternativos para fabricar el compuesto de manera industrial y rentable.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un producto intermedio novedoso para la fabricación de un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol representado por la fórmula general (1) en un rendimiento alto y una pureza alta, y un método de fabricación del producto intermedio.

20

Breve Descripción de la Invención

Como resultado de estudios intensivos en un método de fabricación de un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol representado por la fórmula general anterior (1), los presentes inventores han descubierto que el uso de un compuesto de epoxi representado por la fórmula general

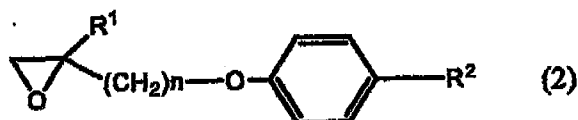
25

posterior (2) como materia prima de partida hace posible fabricar un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol representado por la fórmula general (1), el cual es un principio activo de un agente anti-tubercular en un
5 rendimiento alto y con una pureza alta. Este descubrimiento ha conducido a la consumación de la presente invención.

La presente invención proporciona un compuesto de epoxi o sales del mismo, como se muestra en el Artículo 1 y el Artículo 2 a continuación.

10 Artículo 1:

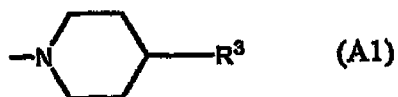
Proporcionar un compuesto de epoxi o sales del mismo representado por la fórmula general (2):



15

en donde R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R² representa un grupo piperidilo simbolizado por la fórmula general (A1):



20

(en donde R³ representa:

(A1a) un grupo fenoxi que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,

25 (A1b) un grupo alquilo inferior sustituido por fenoxi que

tiene un(unos) grupo(s) alquilo inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,

(A1c) un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) átomo(s) de halógeno como
5 sustituyente(s) en un grupo fenilo,

(A1d) un grupo alquilo inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,

(A1e) un grupo amino que tiene un grupo fenilo que tiene
10 un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo y un grupo alquilo inferior, o

(A1f) un grupo alcoxi inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por
15 halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo), o un grupo piperazilo representado por la fórmula general (A2):



(en donde R^4 representa:

20 (A2a) un grupo alqueno inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo, o

(A2b) un grupo fenilo sustituido por halógeno); y

n representa un número entero de 1 a 6.

Artículo 2:

Proporcionar un compuesto de epoxi o sales del mismo seleccionado del grupo que consiste de:

- 1) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluoro-
5 metoxifenoxi)piperidina;
- 2) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxi-
fenoxi)piperidina;
- 3) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluoro-
metilfenoximetil)piperidina;
- 10 4) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometil-
fenoximetil)piperidina;
- 5) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[3-(4-tri-
fluorometoxifenil)-2-propenil]piperazina;
- 6) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-
15 fenil)-2-propenil]piperazina;
- 7) (R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metil-
propoxi)fenil]piperidina;
- 8) (R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)-
fenil]piperidina;
- 20 9) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluoro-
metoxibencil)piperidina;
- 10) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxi-
bencil)piperidina;
- 11) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[N-metil-N-
25 (4-trifluorometoxifenil)]aminopiperidina;

12) (R)-4-[N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)]amino-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperidina;

13) (R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)-fenil]piperazina;

5 14) (R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-piperazina;

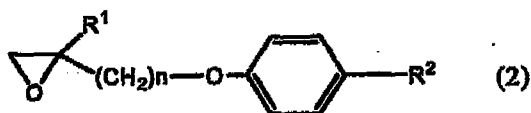
15) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina; y

16) (R)-1-(4-(oxiranilmetoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometoxi)-
10 benciloxi)piperidina.

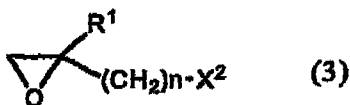
La presente invención proporciona además un método de fabricación de un compuesto de epoxi o sales del mismo, como se muestra en el Artículo 3 a continuación.

Artículo 3:

15 Proporcionar un método para la fabricación de un compuesto de epoxi o sales del mismo representado por la fórmula general (2):



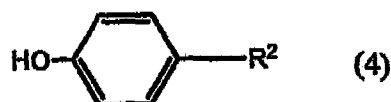
20 en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que en las fórmulas anteriores, al hacer reaccionar un compuesto o sales del mismo representado por la fórmula general (3):



25 en donde R^1 y n son los mismos que en las fórmulas

anteriores; y

X^2 representa un átomo de halógeno o un(unos) grupo(s) que causan una reacción de sustitución similar a aquella de un átomo de halógeno con un compuesto o sales del mismo
5 representado por la fórmula general (4):

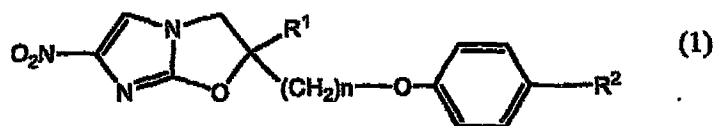


en donde R^2 es el mismo que en las fórmulas anteriores.

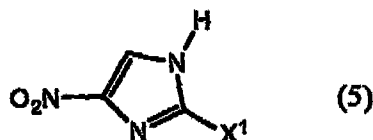
La presente invención proporciona además un método
10 de fabricación de un compuesto de oxazol o sales del mismo como se muestra en el Artículo 4 a continuación.

Artículo 4:

Proporcionar un método para la fabricación de un compuesto de oxazol o sales del mismo representado por la
15 fórmula general (1):



en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que en las fórmulas
20 anteriores, al hacer reaccionar un compuesto o sales del mismo representado por la fórmula general (5):



25 en donde X^1 representa átomo de halógeno, con un compuesto de

epoxi o sales del mismo representado por la fórmula general (2):



5 en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que en las fórmulas anteriores.

Un compuesto de epoxi o sales del mismo de la fórmula general (2) de acuerdo con la presente invención es un compuesto novedoso el cual no se describe en ningún
10 documento.

Un compuesto de epoxi o sales del mismo de la fórmula general (2) de acuerdo con la presente invención son útiles como un producto intermedio para la fabricación de un compuesto de oxazol o sales del mismo representado por la
15 fórmula general (1), el cual es importante como un producto intermedio sintetizado para agentes medicinales y agroquímicos, especialmente con un agente anti-tubercular.

Un compuesto de epoxi representado por la fórmula general anterior (2) es preferiblemente un compuesto o sales
20 del mismo seleccionado del grupo que consiste:

1) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina;

2) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina;

25 3) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluoro-

- metilfenoximetil)piperidina;
- 4) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidina;
- 5) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[3-(4-tri-
5 fluorometoxifenil)-2-propenil]piperazina;
- 6) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-[3-(4-trifluorometoxifenil)-2-propenil]piperazina;
- 7) (R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]piperidina;
- 10 8) (R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)-
fenil]piperidina;
- 9) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidina;
- 10) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxi-
15 bencil)piperidina;
- 11) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)]aminopiperidina;
- 12) (R)-4-[N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)]amino-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperidina;
- 20 13) (R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)-
fenil]piperazina;
- 14) (R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-
piperazina;
- 15) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluoro-
25 metoxibenciloxi)piperidina; y

16) (R)-1-(4-(oxiranilmetoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometoxi)-benciloxi)piperidina.

Cada grupo descrito en la presente especificación es concretamente de la siguiente manera.

5 Los átomos de halógeno incluyen un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo.

Los grupos alcoxi inferior incluyen, por ejemplo, grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono). Más específicamente, incluyen grupos metoxi, etoxi, 10 n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentiloxi, 1-etilpropoxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2-etilbutoxi, isohexiloxi y 3-metilpentiloxi.

15 Los grupos alcoxi inferior sustituidos por halógeno incluyen los grupos alcoxi inferior mencionados anteriormente que tienen de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 3, átomos de halógeno como sustituyente(s). Más específicamente, incluyen grupos fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 20 clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, bromometoxi, dibromometoxi, diclorofluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, heptafluoropropoxi, heptafluoroisopropoxi, 3-cloropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-bromopropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, 25 4,4,4,3,3-pentafluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, 2-

34
3
clorobutoxi, 5,5,5-trifluoropentiloxi, 5-cloropentiloxi, 6,6,6-trifluorohexiloxi y 6-clorohexiloxi.

Los grupos fenoxi que tienen un grupo alcoxi inferior sustituido por halógeno en un grupo fenilo como
5 sustituyente(s) incluyen, por ejemplo, grupos fenoxi que tienen de 1 a 3 (preferiblemente 1) grupos alcoxi inferior sustituidos por halógeno como se mencionara anteriormente en un grupo fenilo como sustituyente(s).

Los grupos alquilo inferior incluyen grupos alquilo
10 lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono). Más específicamente, incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo,
15 1,2,2-trimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, isohexilo y 3-metilpentilo.

Los grupos alquilo inferior sustituidos por halógeno incluyen los grupos alquilo inferior mencionados anteriormente que tienen de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 3,
20 átomos de halógeno como sustituyente(s). Más específicamente, incluyen grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, diclorofluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-
25 fluoroetilo, 2-cloroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo,

heptafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo,
heptafluoroisopropilo, 3-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-
bromopropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4,4,3,3-
pentafluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 2-
5 clorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 5-cloropentilo, 6,6,6-
trifluorohexilo y 6-clorohexilo.

Los grupos alquilo inferior sustituidos por fenoxi
son ejemplificados por los grupos alquilo inferior
mencionados anteriormente que tienen un grupo fenoxi como
10 sustituyente. Más específicamente, incluyen grupos
fenoximetilo, 2-fenoxietilo, 1-fenoxietilo, 2-fenoxietilo, 2-
fenoxi-1-metiletilo, 2-fenoxi-1-etiletilo, 3-fenoxipropilo y
4-fenoxibutilo.

Los grupos alquilo inferior sustituidos por fenoxi
15 que tienen grupo(s) alquilo inferior sustituido(s) por
halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo incluyen,
por ejemplo, los grupos alquilo inferior sustituidos por
fenoxi mencionados anteriormente que tienen de 1 a 3
(preferiblemente 1) grupos alquilo inferior sustituidos por
20 halógeno mencionados anteriormente como sustituyente(s) en un
grupo fenilo.

Los grupos alcoxi inferior-alquilo inferior son
ejemplificados por los grupos alquilo inferior mencionados
anteriormente que tienen un grupo alcoxi inferior mencionado
25 anteriormente como un sustituyente. Más específicamente,

incluyen grupos metoximetilo, 2-metoxietilo, 1-etoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isobutoxietilo, 2,2-dimetoxietilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 2-metoxi-1-etiletilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-isobutoxipropilo, 3-n-butoxipropilo, 4-n-propoxibutilo, 1-metil-3-isobutoxipropilo, 1,1-dimetil-2-n-pentiloxietilo, 5-n-hexiloxipentilo, 6-metoxihexilo, 1-etoxiisopropilo y 2-metil-3-metoxipropilo.

Los grupos alcoxi inferior-alquilo inferior sustituidos por fenilo son ejemplificados por los grupos
10 alcoxi inferior-alquilo inferior mencionados anteriormente que tienen un grupo fenilo como un sustituyente en un grupo alcoxi inferior. Más específicamente, incluyen grupos benciloximetilo, (2-feniletoksi)metilo, (1-feniletoksi)metilo, 3-(3-fenilpropoxi)propilo, 4-(4-fenilbutoxi)butilo, 5-(5-
15 fenilpentiloxi)pentilo, 6-(6-fenilhexiloxi)hexilo, 1,1-dimetil-(2-feniletoksi)etilo, 2-metil-3-(3-fenilpropoxi)propilo, 2-benciloxietilo, 1-benciloxietilo, 3-benciloxipropilo, 4-benciloxibutilo, 5-benciloxipentilo y 6-benciloxihexilo.

20 Los grupos alcoxi inferior-alquilo inferior sustituidos por fenilo que tienen un(unos) átomos(s) de halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo incluyen, por ejemplo, los grupos alcoxi inferior-alquilo inferior sustituidos por fenilo mencionados anteriormente que tienen
25 de 1 a 7, más preferiblemente de 1 a 3, átomos de halógeno

como sustituyente(s) en un grupo fenilo.

Los grupos alquilo inferior sustituidos por fenilo son ejemplificados por los grupos alquilo inferior mencionados anteriormente que tienen un grupo fenilo como sustituyente. Más específicamente, incluyen grupos bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-metil-1-feniletilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 1,1-dimetil-3-fenilpropilo, 3-fenilpropilo y 4-fenilbutilo.

Los grupos alquilo inferior sustituidos por fenilo que tienen un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo incluyen, por ejemplo, los grupos alquilo inferior sustituidos por fenilo mencionados anteriormente que tienen de 1 a 3 (preferiblemente 1) grupos alcoxi inferior sustituidos por halógeno mencionados anteriormente como un(unos) sustituyente(s) en un grupo fenilo.

Los grupos fenilo que tienen grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo incluyen, por ejemplo, grupos fenilo que tienen de 1 a 3 (preferiblemente 1) grupos alcoxi inferior sustituidos por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo.

Los grupos amino que tienen un grupo fenilo que tiene grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo y un grupo alquilo

inferior como sustituyente incluyen, por ejemplo, grupos amino que tienen, en un grupo amino, un grupo fenilo mencionado anteriormente que tiene grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo
5 fenilo y un grupo alquilo inferior.

Los grupos alcoxi inferior sustituidos por halógeno son ejemplificados por los grupos alquilo inferior mencionados anteriormente que tienen un grupo fenilo como un sustituyente. Más específicamente, incluyen grupos benciloxi,
10 1-feniletoxi, 2-feniletoxi, 1-metil-1-feniletoxi, 1,1-dimetil-2-feniletoxi, 1,1-dimetil-3-fenilpropoxi, 3-fenilpropoxi y 4-fenilbutoxi.

Los grupos alcoxi inferior sustituidos por fenilo que tienen un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s)
15 por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo incluyen, por ejemplo, los grupos alcoxi inferior sustituidos por fenilo que tienen de 1 a 3 (preferiblemente 1) grupos alcoxi inferior sustituidos por halógeno mencionados anteriormente como sustituyente(s) en un grupo fenilo.

20 Los grupos alqueno inferior incluyen grupos alqueno lineales o ramificados que tienen de 1 a 3 enlaces dobles y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono e incluyen tanto la forma trans como la forma cis. Más específicamente, incluyen grupos vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo,
25 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-

propenilo, 2-butenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo y 1-pentenilo.

Los grupos alqueno inferior sustituidos por fenilo son ejemplificados por los grupos alqueno inferior mencionados anteriormente que tienen un grupo fenilo como un sustituyente. Más específicamente, incluyen grupos 2-fenilvinilo, 3-fenil-1-propenilo, 3-fenil-2-propenilo, 3-fenil-1-metil-1-propenilo, 3-fenil-2-metil-1-propenilo, 3-fenil-2-metil-2-propenilo, 4-fenil-2-butenilo, 4-fenil-1-butenilo, 4-fenil-3-butenilo, 5-fenil-2-pentenilo y 5-fenil-1-pentenilo.

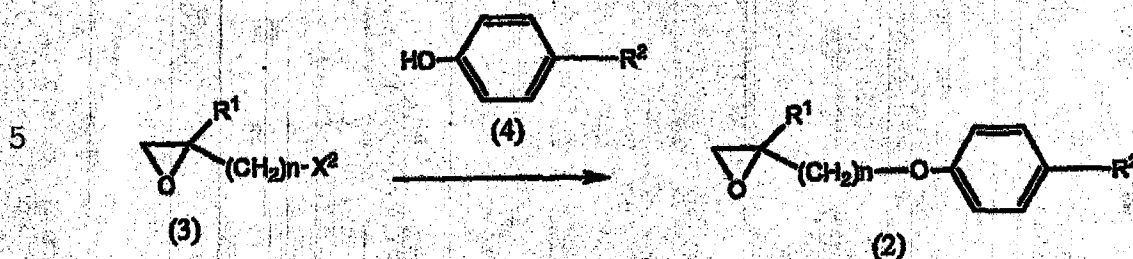
Los grupos alqueno inferior sustituidos por fenilo que tienen grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo incluyen, por ejemplo, los grupos alqueno inferior sustituidos por fenilo mencionados anteriormente que tienen de 1 a 3 (preferiblemente 1) grupos alcoxi inferior sustituidos por halógeno mencionados anteriormente como sustituyente(s) en un grupo fenilo.

20 Los grupos fenilo sustituidos por halógeno incluyen, por ejemplo, los grupos fenilo mencionados anteriormente que tienen de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 3, átomos de halógeno como sustituyente(s).

El método de fabricación de un compuesto de epoxi de la fórmula general (2) de acuerdo con la presente

invención será descrito en lo sucesivo.

[Fórmula de Reacción-1]



[en donde, R¹, X² y n son los mismos que en las fórmulas anteriores].

10 Los grupos que causan la reacción de sustitución similar a aquella de un átomo de halógeno representado por X² son ejemplificados por grupos alcanosulfoniloxi inferior, grupos arilsulfoniloxi y grupos aralquilsulfoniloxi.

Los grupos alcanosulfoniloxi inferior son ejemplificados específicamente por grupos alcanosulfoniloxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como grupos metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, n-propanosulfoniloxi, isopropanosulfoniloxi, n-butanosulfoniloxi, terc-butanosulfoniloxi, n-pentanosulfoniloxi y n-hexanosulfoniloxi.

Los grupos arilsulfoniloxi incluyen, por ejemplo, grupos fenilsulfoniloxi y naftilsulfoniloxi los cuales pueden tener de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi lineales o ramificados que

tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro y átomos de halógeno como sustituyentes en un anillo de fenilo. Los grupos fenilsulfoniloxi los cuales pueden tener el(los) sustituyente(s) son ejemplificados específicamente por grupos

5 fenilsulfoniloxi, 4-metilfenilsulfoniloxi, 2-metilfenilsulfoniloxi, 4-nitrofenilsulfoniloxi, 4-metoxifenilsulfoniloxi, 2-nitrofenilsulfoniloxi y 3-clorofenilsulfoniloxi. Los grupos naftilsulfoniloxi son ejemplificados específicamente por grupos α -naftilsulfoniloxi y β -naftilsulfoniloxi.

Los grupos aralquilsulfoniloxi incluyen, por ejemplo, grupos alcanosulfoniloxi lineales o ramificados que tienen un(unos) grupo(s) fenilo como sustituyente(s) y que tienen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alcanosulfoniloxi lineales o ramificados que tienen un(unos) grupo(s) naftilo como sustituyente(s) y que tienen de 1 a 6 átomos de carbono los cuales pueden tener de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro y átomos de halógeno como sustituyentes en un anillo de fenilo. Los grupos alcanosulfoniloxi que tienen un grupo fenilo sustituido son ejemplificados específicamente por grupos bencilsulfoniloxi, 2-feniletilsulfoniloxi, 4-fenilbutilsulfoniloxi, 4-metilbencilsulfoniloxi, 2-

metilbencilsulfoniloxi, 4-nitrobencilsulfoniloxi, 4-metoxibencilsulfoniloxi y 3-clorobencilsulfoniloxi. Los grupos alcanosulfoniloxi que tienen un grupo naftilo sustituido son ejemplificados específicamente por grupos α -
5 naftilmetilsulfoniloxi y β -naftilmetilsulfoniloxi.

Un compuesto representado por la fórmula general (2) es fabricado al hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (3) con un compuesto representado por la fórmula general (4).

10 La reacción de un compuesto representado por la fórmula general (3) con un compuesto representado por la fórmula general (4) se realiza sin un solvente o en un solvente inerte y bajo la presencia de un compuesto básico o la ausencia del mismo.

15 Los solventes inertes incluyen, por ejemplo, agua; solventes de éter tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico, éter dietílico, éter dimetílico de dietilenglicol y éter dimetílico de etilenglicol; solventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; solventes de
20 alcohol inferior tales como metanol, etanol e isopropanol; solventes de cetona tales como acetona y metil-etil-cetona; y solventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo (DMSO), triamida de ácido hexametilfosfórico y acetonitrilo.

25 Como los compuestos básicos, se puede utilizar una

amplia variedad de compuestos conocidos, los cuales incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de litio; carbonatos ácidos de metales alcalinos tales como carbonato ácido de litio, carbonato ácido de sodio y carbonato ácido de potasio; metales alcalinos tales como sodio y potasio; bases inorgánicas tales como amida de sodio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos inferiores de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio y etóxido de potasio; y bases orgánicas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicciclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicciclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicciclo[2.2.2]octano (DABCO).

Estos compuestos básicos son utilizados individualmente o como una mezcla de dos o más.

La cantidad utilizada de un compuesto básico es usualmente de 0.5 a 10 veces en mol, preferiblemente de 0.5 a 6 veces en mol con respecto a un compuesto de la fórmula general (3).

La reacción anterior se puede realizar, como sea requerido, al agregar un yoduro de metal alcalino tal como yoduro de potasio o yoduro de sodio, como un acelerador de reacción.

- 5 La relación de la cantidad utilizada de un compuesto de la fórmula general (3) con respecto a un compuesto de la fórmula general (4) en la Fórmula de Reacción-1 anterior es usualmente de 1 mol del primero con respecto a por lo menos 0.5 mol, de preferencia
10 aproximadamente de 0.5 a 5 moles del segundo.

La reacción anterior se realiza usualmente bajo la condición de temperatura de la temperatura ambiente a 200°C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C y se completa generalmente en aproximadamente 1 a 30 horas.

- 15 La reacción anterior se puede realizar bajo la presencia de un catalizador de transferencia de fases. El catalizador de transferencia de fases que es útil incluye sales de amonio cuaternario (sales de amonio cuaternario sustituidas por un(unos) grupo(s) seleccionado(s) del grupo
20 que consiste de grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, grupos alquilo inferior sustituidos por fenilo y grupos fenilo, tales como cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, hidróxido de
25 tetrabutilamonio, sulfato ácido de tetrabutilamonio, cloruro

de tributilmetilamonio, cloruro de tributilbencilamonio, cloruro de tetrapentilamonio, bromuro de tetrapentilamonio, cloruro de tetrahexilamonio, cloruro de bencildimetilooctilamonio, cloruro de metiltrihexilamonio, 5 cloruro de octadeciltrimetilamonio, cloruro de bencildimetilooctadecanilamonio, cloruro de metiltridecanilamonio, cloruro de benciltripropilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de feniltrietilamonio, cloruro de tetraetilamonio y cloruro de 10 tetrametilamonio); sales de piridinio lineal o ramificado que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, tal como cloruro de 1-dodecanilpiridinio; y sales de fosfonio (sales de fosfonio sustituidas por un(unos) grupo(s) alquilo lineal(es) o ramificado(s) que tiene(n) de 1 a 18 átomos de carbono y/o 15 grupos alquilo inferior sustituidos por fenilo, tal como cloruro de tetrabutilfosfonio). En este caso, la reacción se realiza preferiblemente en agua sola, o en una solución mezclada con un solvente orgánico inmiscible con agua (benceno, tolueno, xileno, cloruro de metileno, 1,2- 20 dicloroetano, etcétera).

La relación de la cantidad utilizada de un compuesto representado por la fórmula general (4) con respecto a un catalizador de transferencia de fases es usualmente un mol del primero con respecto a 0.01 a 0.5 mol, 25 preferiblemente de 0.2 a 0.3 moles del segundo.

Cuando la reacción anterior se realiza bajo la presencia de un catalizador de transferencia de fases, la relación de la cantidad utilizada de un compuesto representado por la fórmula general (3) con respecto a un compuesto representado por la fórmula general (4) es un mol del primero con respecto a 0.7 a 1.5 mol, preferiblemente de 0.8 a 1.0 mol del segundo.

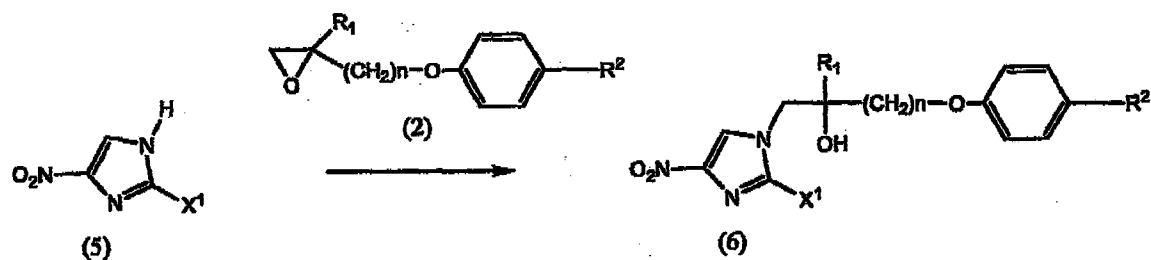
Un compuesto representado por la fórmula general (4) utilizado como materia prima de partida en la reacción anterior tiene preferiblemente una forma de sal de litio. La sal de litio de un compuesto representado por la fórmula general (4) tiene las ventajas de ser estable y de ser manipulada fácilmente. Además, la sal de litio de un compuesto representado por la fórmula general (4) es sintetizada fácilmente en un solvente adecuado de un compuesto representado por la fórmula general (4) e hidróxido de litio. Por lo tanto, la sal de litio a ser utilizada de un compuesto representado por la fórmula general (4) no necesita ser una sal aislada y se puede obtener al disolver un compuesto representado por la fórmula general (4) e hidróxido de litio en agua.

Los compuestos representados por la fórmulas generales (3) y (4) utilizados como materias primas de partida en la reacción de acuerdo con la presente invención son bien conocidos.

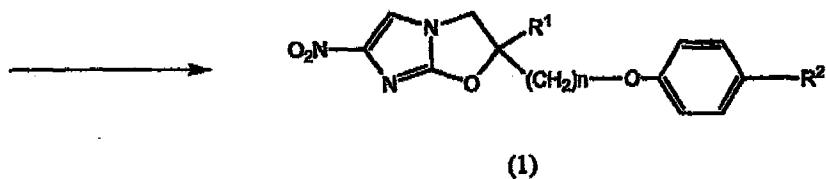
El método de fabricación de los compuestos de oxazol de acuerdo con la presente invención será descrito en lo sucesivo.

[Fórmula de Reacción-2]

5



10



[en donde, R^1 , R^2 y n son los mismos que en las fórmulas anteriores. X^1 representa un átomo de halógeno].

De acuerdo con la Fórmula de Reacción-2, un compuesto representado por la fórmula general (1) es fabricado al hacer reaccionar un compuesto de 4-nitroimidazol representado por la fórmula general (5) con un compuesto de epoxi representado por la fórmula general (2) bajo la presencia de un compuesto básico o la ausencia del mismo para obtener un compuesto representado por la fórmula general (6), y sujetar el compuesto obtenido representado por la fórmula general (6) a una reacción de cierre de anillos.

25

La relación de la cantidad utilizada de un

compuesto de la fórmula general (5) con respecto a un compuesto de la fórmula general (2) es usualmente un mol del primero con respecto a 0.5 a 5 moles, preferiblemente 0.5 a 3 moles del segundo.

5 Como los compuestos básicos, se puede utilizar una amplia variedad de compuestos conocidos, los cuales incluyen, por ejemplo, bases inorgánicas tales como hidruros de metal, alcóxidos inferiores de metales alcalinos, hidróxidos, carbonatos y carbonatos ácidos, y bases orgánicas tales como
10 acetatos.

Los hidruros de metal son ejemplificados específicamente por hidruro de sodio e hidruro de potasio.

Los alcóxidos inferiores de metales alcalinos son ejemplificados específicamente por metóxido de sodio, etóxido
15 de sodio y terc-butóxido de potasio.

Los hidróxidos son ejemplificados específicamente por hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Los carbonatos son ejemplificados específicamente por carbonato de sodio y carbonato de potasio.

20 Los carbonatos ácidos son ejemplificados específicamente por carbonato ácido de sodio y carbonato ácido de potasio.

Las bases inorgánicas también incluyen amidas de sodio además de aquellas anteriores.

25 Los acetatos son ejemplificados específicamente por

acetato de sodio y acetato de potasio. Las sales orgánicas además de aquellas anteriores son ejemplificadas específicamente por trietilamina, trimetilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilnilina, 1-
5 metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

Este compuesto básico se utiliza por lo general en 0.1 a 2 moles, preferiblemente de 0.1 a 1 mol, más
10 preferiblemente de 0.1 a 0.5 moles con respecto a un mol de un compuesto de la fórmula general (5).

La reacción de un compuesto de la fórmula general (5) y un compuesto de la fórmula general (2) se realiza usualmente en un solvente adecuado.

15 Como los solventes, se puede utilizar una amplia variedad de solventes conocidos, siempre y cuando no inhiban la reacción e incluyen, por ejemplo, solventes polares apróticos tales como dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO) y acetonitrilo; solventes de cetona tales
20 como acetona y metil-etil-cetona; solventes de hidrocarburo tales como benceno, tolueno, xileno, tetralino y parafina líquida; solventes alcohólicos tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol; solventes de éter tales como tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter dipropílico,
25 éter dietílico y diglima; solventes de éster tales como

acetato de etilo y acetato de metilo; y mezclas de los mismos. Estos solventes pueden contener agua.

La reacción de un compuesto de la fórmula general (5) con un compuesto de la fórmula general (2) se realiza, por ejemplo, al disolver el compuesto de la fórmula general (5) en un solvente de reacción, agregar un compuesto básico a la solución de temperaturas de enfriamiento de hielo a la temperatura ambiente (30°C) bajo agitación, agitar la mezcla de la temperatura ambiente a 80°C durante 30 minutos a 1 hora, agregar después el compuesto de la fórmula general (2) y continuar agitando la mezcla normalmente de la temperatura ambiente a 100°C, preferiblemente de 50 a 80°C durante 30 minutos a 60 horas, preferiblemente durante 1 a 50 horas.

El compuesto (5), utilizado como materia prima es un compuesto bien conocido. El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (1) se fabricación al sujetar un compuesto representado por la fórmula general (6) a una reacción de cierre de anillos. La reacción de cierre de anillos se realiza al disolver el compuesto obtenido anteriormente el cual es representado por la fórmula general (6) en un solvente de reacción y agregar un compuesto básico al mismo y agitar la mezcla.

Como los solventes de reacción y los compuestos básicos, se pueden utilizar los solventes de reacción y los compuestos básicos los cuales son utilizados en la reacción

de un compuesto de la fórmula general (5) y un compuesto de la fórmula general (2) como se describiera anteriormente.

La cantidad utilizada de un compuesto básico es usualmente de 1 a un mol excesivo, preferiblemente de 1 a 5 moles, más preferiblemente de 1 a 2 mol con respecto a un moles de un compuesto de la fórmula general (6).

La temperatura de reacción de la reacción de cierre de anillos es usualmente de 0 a 150°C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 120°C, más preferiblemente de 50 a 100°C. El tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 48 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas, más preferiblemente de 1 a 12 horas.

En la presente invención, la mezcla de reacción de un compuesto de la fórmula general (5) y un compuesto de la fórmula general (2) se puede proporcionar a la siguiente reacción de cierre de anillos sin aislar un compuesto de la fórmula general (6) producido por la reacción del mismo. Un compuesto objetivo representado por la fórmula general (1) también se puede fabricar, por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (5) con un compuesto de la fórmula general (2) de la temperatura ambiente a 80°C, luego agregar un compuesto básico a la mezcla de reacción, y agitar adicionalmente la mezcla de 50 a 100°C, o al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (5) con un compuesto de la fórmula general (2) de la temperatura ambiente a 80°C, luego

condensar la mezcla de reacción, disolver el residuo en un solvente con alto punto de ebullición, agregar un compuesto básico a la solución obtenida y agitar adicionalmente la solución de 50 a 100°C.

5 Un compuesto objetivo representado por la fórmula general (1) también se puede fabricar por medio del uso de 0.9 a 2 moles de un compuesto básico a un mol de un compuesto de la fórmula general (5) en la reacción del compuesto de la fórmula general (5) y un compuesto de la fórmula general (2),
10 y agitar la mezcla de reacción de 50 a 100°C para hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (5) y el compuesto de la fórmula general (2) en un proceso individual.

Los compuestos representados por la fórmula general (5) utilizados como materia prima de partida en la reacción
15 de acuerdo con la presente invención son bien conocidos.

Los compuestos de materia prima utilizados en cada Fórmula de Reacción descrita anteriormente pueden ser sales adecuadas, y los compuestos objetivo obtenidos por medio de cada reacción pueden formar sales adecuadas. Estas sales
20 adecuadas son aquellas sales farmacológicamente aceptables e incluyen sales de bases inorgánicas, aquellas de bases orgánicas, aquellas de ácidos inorgánicos y aquellas de ácidos orgánicos.

Las sales de bases inorgánicas incluyen, por
25 ejemplo, sales de metales tales como sales de metales

alcalinos (por ejemplo, sales de litio, sales de sodio y sales de potasio) y sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y sales de magnesio), sales de amonio, carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo

5 carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio), carbonatos ácidos de metales alcalinos (por ejemplo carbonato ácido de litio, carbonato ácido de sodio y carbonato ácido de potasio) e hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo hidróxido litio, hidróxido de sodio,

10 hidróxido de potasio e hidróxido de cesio).

Las sales de bases orgánicas incluyen, por ejemplo, tri-alquilamina (inferior) (por ejemplo trimetilamina, trietilamina y N-etildisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina,

15 dimetilnilina, N-alquilmorfolina (inferior) (por ejemplo N-metilmorfolina), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

Las sales de ácidos inorgánicos incluyen, por

20 ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, nitratos y fosfatos.

Las sales de ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, aquellas tales como formiatos, acetatos, propionatos, oxalatos, malonatos, succinatos, fumaratos,

25 maleatos, lactatos, malatos, citratos, tartratos, citratos,

carbonatos, picratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, p-toluensulfonatos y glutamatos.

Los compuestos que tienen formas en las cuales se agregan los solvatos (por ejemplo hidratos y etanolatos) a las materias primas y compuestos objetivo indicados en cada Fórmula de Reacción se incluyen en cada fórmula general. Los solvatos preferibles incluyen hidratos.

Cada compuesto objetivo obtenido en cada Fórmula de Reacción anterior se puede aislar y purificar de una mezcla de reacción, por ejemplo, al separar un producto de reacción crudo a través de operaciones de aislamiento tales como filtración, condensación y extracción después de que se enfría una mezcla de reacción, y sujetar el producto de reacción separado a operaciones de purificación comunes tales como cromatografía de columna y recristalización.

Los compuestos representados por la fórmula general (1) de acuerdo con la presente invención incluyen naturalmente isómeros tales como isómeros geométricos, estereoisómeros e isómeros ópticos.

En el caso donde un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol representado por la fórmula general (1) o sales del mismo, el cual es un principio activo de un agente tuberculostático, se fabrica al hacer reaccionar un compuesto de epoxi o sales del mismo de la presente invención representado por la fórmula general (2)

con un compuesto representado por la fórmula general (5), cantidades notablemente ligeras de subproductos se producen junto con la reacción. Por consiguiente, el uso del compuesto de epoxi de la presente invención representado por la fórmula general (2) o sales del mismo hace posible la fabricación de un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol representado por la fórmula general (1) con un rendimiento más alto y una pureza más alta.

El compuesto de epoxi de la presente invención representado por la fórmula general (2) o sales del mismo es un compuesto el cual se cristaliza fácilmente. Por lo tanto, el compuesto de epoxi de la presente invención representado por la fórmula general (2) o sales del mismo se puede obtener con una pureza alta por medio de una operación de cristalización simple después de la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (3) o sales del mismo con un compuesto representado por la fórmula general (4).

Descripción Detallada de la Invención

En lo sucesivo, la presente invención será aclarada aún más por medio de los Ejemplos de Referencia y Ejemplos.

Ejemplo de Referencia 1

1-etoxycarbonil-4-metiloxipiperidina

La 1-etoxycarbonil-4-hidroxipiperidina (30.3 g) y la trietilamina (23 g) se disolvieron en acetato de etilo (182 mL) y la mezcla obtenida se enfrió a 3°C. El cloruro de

metanosulfonilo (22.05 g) se agregó a la misma bajo agitación mientras se tenía cuidado de tal manera que la temperatura no excediera 20°C y la mezcla se agitó continuamente bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción
5 obtenida se lavó con agua (90 mL x 3). La capa orgánica se aisló y se concentró para obtener un compuesto objetivo como una sustancia oleosa color amarillo claro. La cantidad del rendimiento fue 43.09 g (98%).

RMN-¹H (CDCl₃, 300MHz); 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.8-1.9 (2H, m), 1.9-2.05 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.3-3.45 (2H, m), 3.69-
10 3.8 (2H, m), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 4.86-4.94 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 2

1-etoxicarbonil-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina

La 1-etoxicarbonil-4-mesiloxipiperidina (13.6 g),
15 trifluorometoxifenol (4.0 g), cloruro de tetrabutylamonio (1.2 g) y carbonato de potasio (7.72 g) se suspendieron en agua (20 mL) y la suspensión se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego el producto de reacción se extrajo
20 con tolueno (24 mL). El extracto se lavó con agua (20 mL x 2) y luego el solvente se concentró bajo presión reducida para obtener un compuesto objetivo como una sustancia oleosa color amarillo claro. La cantidad del rendimiento fue 12.03 g (%). El compuesto
25 objetivo obtenido se utilizó para la reacción

subsecuente sin ser purificado.

RMN-¹H (CDCl₃, 300Hz); 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.7-1.8 (2H, m), 1.89-2.0 (2H, m), 3.3-3.46 (2H, m), 3.68-3.77 (2H, m), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 4.43-4.47 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=9.1Hz), 7.13 (2H, d, J=9.1Hz).

Ejemplo de Referencia 3

4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina

El hidróxido de potasio (10.7 g) se calentó a 100°C y se disolvió en isobutanol (15 mL). Una solución en isobutanol (25 mL) de 1-etoxicarbonil-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (12.03 g) se agregó gota a gota a la misma mientras se observaba la generación de gas de dióxido de carbono. Después de la adición gota a gota, la mezcla se calentó y se agitó a 100°C durante 2 horas; luego el solvente se concentró; y el tolueno (40 mL) se agregó al residuo obtenido. La solución de tolueno se lavó con agua (40 mL x 2) y luego el solvente se concentró bajo presión reducida para obtener un compuesto objetivo como una sustancia sólida color anaranjado claro. La cantidad del rendimiento fue 5.73 g (98% con base en trifluorometoxifenol).

RMN-¹H (CDCl₃, 300Hz); 1.59-1.71 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.68-2.77 (2H, m), 3.11-3.18 (2H, m), 4.29-4.37 (1H, m), 6.90 (2H, d, J=9.1Hz), 7.13 (2H, d, J=9.1Hz).

Ejemplo de referencia 4.

Sal del ácido 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenol·paratoluensulfónico

La 4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (4.0 g),
5 1,4-ciclohexanodiona (2.575 g) y trietilamina (2.16 mL) se
disolvieron en etanol (60 mL) y la mezcla obtenida se calentó
de 50 a 60°C y se hizo reaccionar durante 6 horas bajo
burbujeo de aire. Después de la reacción, el solvente se
destiló bajo presión reducida; el acetato de etilo (20 mL) y
10 el monohidrato de ácido paratoluensulfónico (4.37 g) se
agregaron al residuo obtenido; la mezcla obtenida se enfrió y
se agitó durante 1 hora. El cristal precipitado se filtró y
se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo y luego
se secó a temperatura ambiente para obtener un compuesto
15 objetivo como un cristal en polvo color amarillo claro. La
cantidad del rendimiento fue 4.465 g (55.5%).

Punto de fusión: 211 a 214°C (descomposición)

Pureza (HPLC): 82.52%

Condiciones de la HPLC, columna: COSMOSIL5C8-MS (4.6φ x 250
20 mm); longitud de onda de detección: 275 nm; condición de
elución 1: metanol/solución acuosa de acetato de amonio 0.1M
=50/50 (40°C); condición de elución 2: metanol/solución
acuosa de acetato de amonio 0.1M =800/200; pureza =100-(la
suma total de las impurezas detectadas en las condiciones de
25 elución 1 y 2)

RMN-¹H (DMSO-d₆ temperatura de medición 70°C);

2.05 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.48 (2H, m),
3.59 (2H, m), 4.71 (1H, m), 6.87 (2H, m), 7.09 (2H, m),
7.13 (2H, m), 7.28 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.50 (2H, m)

5. IR(KBr, cm⁻¹); 2714, 1506, 1288, 1217, 1033, 813.

Este compuesto se podía purificar adicionalmente por medio de la recrystalización de una solución mezclada de acetato de etilo de un volumen de diez veces y agua de un volumen de dos veces y el secado a 60°C.

10 Forma: cristal escamoso incoloro

Pureza (HPLC): 99.8% (las condiciones de HPLC fueron las mismas que las anteriores)

Punto de fusión de su producto puro: 218.1 a 219.3°C (descomposición).

15 Ejemplo de Referencia 5

4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenol

El carbonato de potasio (19.3 kg) se disolvió en agua (245 L) y mientras que la solución obtenida se agitaba de 20 a 30°C, la sal del ácido 4-[4-(4-

20 trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenol·paratoluensulfónico (49 kg) se agregó a la solución. La mezcla se agitó continuamente durante 1 hora; y luego el cristal se filtró y se lavó con agua (245 L) (hasta que el líquido de lavado exhibió neutralidad). El cristal obtenido se secó a 25 aproximadamente 60°C durante 42 horas. La cantidad del

rendimiento fue 31.87 kg (rendimiento: 96.74%).

Polvo color pardusco, Punto de fusión: 114 a 115°C

RMN-¹H; (300MHz; DMSO-d₆)

1.71-1.78 (2H, m), 2.0-2.05 (2H, m), 2.81-2.89 (2H, m), 3.2-
5 3.3 (2H, m), 4.50-4.51 (1H, m), 6.64 (2H, dd, J=3Hz, J=9Hz),
6.80 (2H, dd, J=3Hz, J=9Hz), 7.06 (2H, dd, J=3Hz, J=9Hz),
7.27 (2H, d, J=9Hz), 8.82 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 6

4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenolato de
10 litio

La sal del ácido 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)-
piperidin-1-il]fenol·paratoluensulfónico (105 g) y carbonato
de potasio (41.5 g) se agregaron en agua (525 mL) y la mezcla
obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El
15 cristal precipitado se filtró y se disolvió en alcohol
isopropílico (525 mL); y una solución en la cual el
monohidrato de hidróxido de litio (8.0 g) se disolvió en agua
(45 mL) se agregó a la solución del cristal. La mezcla
obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas; La
20 solución de reacción se concentró a 3/5 bajo presión
reducida; el líquido residual se agregó con tolueno y se
concentró bajo presión reducida hasta que la cantidad del
líquido era aproximadamente 1/4. El residuo se agregó con
tolueno (200 mL); y el cristal se filtró, se secó de 40 a
25 50°C durante toda la noche para obtener una sal de litio

objetivo como un cristal color ligeramente café. La cantidad del rendimiento fue 66.6 g (93%).

RMN-¹H (300MHz, DMSO-d₆)δ; 1.6-1.8 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 4.3-4.5 (1H, m), 6.1-6.4 (2H, amplio), 6.57 (2H, d, J=8Hz), 7.07 (2H, d, 9Hz), 7.27 (2H, d, J=9Hz).

Ejemplo de Referencia 7

Preparación del N-óxido de 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-piridina

10 El N-óxido de 4-nitropiridina (84.00 g), 4-trifluorometoxifenol (107.8 g), K₂CO₃ (165.7 g) y DMF (420 mL) se colocaron en un recipiente y se agitaron a 80-90°C durante 4.5 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua (2500 mL) y acetato de etilo (2500 mL). El material orgánico se tomó en acetato de etilo y luego la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1000 mL). Todos los extractos orgánicos se lavaron tres veces con agua (1000 mL x 3). Y luego los extractos orgánicos se condensaron bajo presión reducida para proporcionar los

20 productos crudos (150.7 g). Los productos crudos (150.7 g) y n-hexano (1500 mL) se colocaron en un recipiente y se agitaron a 60°C durante 0.5 horas y luego la mezcla se dejó enfriar bajo 10°C durante 1 hora. La mezcla entonces se filtró y el polvo cristalino se lavó con n-hexano (168 mL) y

25 se secó a 50°C durante 17 horas para proporcionar 139.4 g

(rendimiento del 85.73%) de un compuesto objetivo, cristalino, color café.

P.f. 108.5-109.5°C

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ=6.86-6.89 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 8.15-8.18 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 8

Preparación de 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piridina

El clorhidrato de 4-cloropiridina (17.3 g), 4-trifluorometoxifenol (24.6 g), K₂CO₃ (35.1 g) y DMF (173 mL) se colocaron en un recipiente y se agitaron a 28-40°C durante 1.5 horas y luego se agitaron a 75-84°C durante 6 horas y luego se agitaron a 139-146°C durante 34.5 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió y se agregó agua (256 mL), una pequeña cantidad de NaCl y acetato de etilo (256 mL). El material orgánico se tomó en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (256 mL) y una pequeña cantidad de NaCl. Y luego la capa orgánica se extrajo tres veces con HCl al 10% en v/v (256 mL X 3). El material orgánico se tomó en HCl al 10% en v/v. Y entonces la capa acuosa se basificó a pH 9 por NaOH y se extrajo con acetato de etilo (256 mL). El material orgánico se tomó en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (256 mL) y una pequeña cantidad de NaCl. La capa orgánica se condensó bajo presión reducida para proporcionar 15.3 g (rendimiento del 52.0%) de un compuesto objetivo oleoso color café.

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ=6.84-6.87 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 8.49-8.53 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 9

Preparación de 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piridina

5 Después, el N-óxido de 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piridina (130.0 g) se disolvió en etanol (500 mL) y se agregó paladio al 5% en p/p (50% húmedo) sobre carbón (6.5 g). La mezcla resultante se agitó bajo 3 atmósferas de hidrógeno a 27-49°C durante 6.5 horas. La
10 mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador seguido por la concentración in vacuo para proporcionar un rendimiento cuantitativo (122.9 g) de un producto crudo oleoso color amarillo pálido. La purificación por medio de la cromatografía de columna con evaporación instantánea (600 g
15 de Gel de Sílice 60, esférica, acetato de etilo) proporcionó el producto del compuesto objetivo puro como un aceite incoloro (86.74 g, rendimiento del 70.91%).

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ=6.84-6.86 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 2H), 8.47-8.51 (m, 2H).

20 Ejemplo de Referencia 10

Preparación de 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piridina

Después, el N-óxido de 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piridina (50 mg) se disolvió en etanol (1.8 mL) y se agregó paladio al 10% en p/p sobre
25 carbón (4 mg). Y luego se agregó formiato de amonio (120 mg).

La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador seguido por la concentración in vacuo para proporcionar una sustancia residual. Y la sustancia residual se extrajo con diclorometano. El extracto se condensó bajo presión reducida para proporcionar 46 mg (rendimiento del 98%) de un compuesto objetivo oleoso incoloro.

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ=6.84-6.88 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 8.49-8.51 (m, 2H).

10 Ejemplo de Referencia 11

Preparación de 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxil]piperidina

Después, la 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxil]piridina (2.00 g) se disolvió en ácido acético (20 mL) y se agregó óxido de platino (IV) (200 mg). La mezcla resultante se agitó bajo 4 atmósferas de hidrógeno a 23-30°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador seguido por la concentración in vacuo para proporcionar 3.32 g de un producto crudo oleoso color amarillo. El producto crudo se disolvió en tolueno (100 mL) y se lavó tres veces con NaOH acuoso al 10% en p/v (50 mL X 3) y luego se lavó tres veces con agua (50 mL X 3). La capa orgánica se condensó bajo presión reducida para proporcionar 675 mg (rendimiento del 33.0%) de un compuesto objetivo cristalino color amarillo pálido.

25 RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ=1.50-1.60 (s amplio, 1H), 1.60-1.68

(m, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 4.28-4.36 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 12

Preparación de 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina

5 Después, la 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piridina (2.00 g) se disolvió en ácido acético (20 mL) y se agregó óxido de platino (IV) (200 mg). La mezcla resultante se agitó bajo 50 atmósferas de hidrógeno a 24-26°C durante 7 horas y 40 minutos. La mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador seguido por la concentración in vacuo para proporcionar 3.89 g de un producto crudo oleoso incoloro. El producto crudo se disolvió en tolueno (100 mL) y se lavó tres veces con NaOH acuoso al 10% en p/v (50 mL X 3) y luego se lavó tres veces con agua (50 mL X 3). La capa orgánica se condensó bajo presión reducida para proporcionar 772 mg (rendimiento del 37.7%) de un compuesto objetivo cristalino color amarillo pálido.

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ=1.50-1.60 (s amplio, 1H), 1.60-1.67 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 3.10-3.17 (m, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 13

Preparación de 1-(4-benciloxifenil)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina

La 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (26.1 g), éter bencil-4-bromofenílico (26.3 g), acetato de paladio

(II) (22.4 mg), tetrafenil-borato de tri-terc-butil-fosfonio (52.3 mg), terc-butóxido de sodio (10.6 g) y tolueno (130 mL) se colocaron en un recipiente y se calentaron a reflujo durante 4 horas bajo Ar. La mezcla de reacción entonces se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua (260 mL) y acetato de etilo (260 mL). El material orgánico se tomó en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua (260 mL X 2). La capa orgánica se filtró para retirar una resina y luego la capa orgánica se condensó bajo presión reducida para proporcionar 43.34 g (rendimiento crudo del 97.82%, pureza de HPLC 97.34%) del producto color amarillo pálido. El producto crudo (43.3 g) y el etanol (433 mL) se colocaron en un recipiente y se calentaron hasta disolverse y luego la mezcla se dejó enfriar a 0°C durante 1 hora. La mezcla entonces se filtró y el polvo cristalino se lavó con etanol frío (43 mL) y luego se secó a 40°C durante 15 horas para proporcionar 39.7 g (rendimiento del 91.7%) de un compuesto objetivo cristalino color amarillo pálido.

Rendimiento total 89.7%

20 Pureza de HPLC 100%

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ=1.93-2.00 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 4.37-4.41 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.89-6.92 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.31-7.44 (m, 5H).

Ejemplo de Referencia 14

Preparación de 1-(4-benciloxifenil)-4-[4-(trifluorometoxi)-fenoxil]piperidina

La 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxil]piperidina (2.61 g), éter bencil-4-bromofenílico (2.63 g), acetato de paladio (II) (0.67 mg), tetrafenil-borato de tri-terc-butil-fosfonio (1.57 mg), terc-butóxido de sodio (1.06 g) y tolueno (13 mL) se colocaron en un recipiente y se calentaron a reflujo durante 6 horas bajo Ar. La mezcla de reacción entonces se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). El material orgánico se tomó en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua (100 mL X 3). La capa orgánica se filtró para retirar una resina y luego la capa orgánica se condensó bajo presión reducida para proporcionar 4.36 g (rendimiento del 98.4%) de un compuesto objetivo cristalino color amarillo pálido.

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ=1.93-1.99 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 4.38-4.40 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.89-6.91 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 5H).

Ejemplo de Referencia 15

Preparación de 1-(4-hidroxifenil)-4-[4-(trifluorometoxi)-fenoxil]piperidina

Después, la 1-(4-benciloxifenil)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxil]piperidina (20.0 g) y alcohol etílico

(200 mL) se mezclaron y luego se agregó paladio al 5% en p/p (50% húmedo) sobre carbón (1 g). La mezcla resultante se agitó bajo 4 atmósferas de hidrógeno a 60-61°C durante 3 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para retirar el catalizador seguido por la concentración in vacuo para proporcionar 16.2 g (rendimiento del 99.5%) de compuesto objetivo cristalino color marfil.

HPLC Pureza 99.67%

10 RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ=1.93-2.00 (m, 2H), 2.08-2.13 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 4.38-4.43 (m, 1H), 5.1 (s amplio, 1H), 6.72-6.75 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 4H), 7.12-7.15 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 16

15 Síntesis de 4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10.00 kg de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 40 L de dimetoxietano y 9.55 kg de terc-butoxido de sodio se mezclaron y se agitaron de 2 a 17°C durante 30 minutos. La mezcla se combinó con 13.31 kg de 4-bromometil-1-trifluorometoxibenceno y 10 L de dimetoxietano de 12 a 14°C, y se agitó de 21 a 23°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 L de agua; se extrajo con 100 L de acetato de etilo; y la capa orgánica se lavó dos veces con 25 100 L de una solución acuosa de NaCl al 1%. La capa orgánica

se concentró bajo presión reducida para obtener cuantitativamente 19.21 kg de una sustancia objetivo oleosa color amarillo.

Rendimiento: 103%

- 5 RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ =1.46 (s, 9H), 1.50-1.67 (m, 2H), 1.80-1.97 (m, 2H), 3.07-3.23 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.70-3.90 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.19 (d, 2H, 8.7Hz), 7.37 (d, 2H, 8.7Hz).

Ejemplo de Referencia 17

10 Síntesis de 4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina

- 19.21 kg de 4-(4-trifluorometoxibenciloxi)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 50 L de etanol se mezclaron y se agitaron a 60°C. La mezcla se combinó con 8.28 L de ácido clorhídrico concentrado, se agitó a 60°C durante 2
- 15 horas y se concentró bajo presión reducida. 80 L de tolueno agregaron al residuo; la mezcla se extrajo con 150 L de agua; y además la capa de agua se lavó con 40 L de tolueno. 15.5 L de una solución acuosa de NaOH al 25% se agregó a la capa de agua; la mezcla se extrajo dos veces con 80 L y 40 L de
- 20 tolueno; las capas orgánicas se combinaron y la capa orgánica se lavó dos veces con 80 L de agua; la capa orgánica se concentró bajo presión reducida; luego, 20 L de etanol se agregaron al residuo; y la mezcla se concentró bajo presión reducida para obtener 10.40 kg de una sustancia objetivo
- 25 oleosa color amarillo.

Rendimiento: 76.04%

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ=1.42-1.62 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.57-2.73 (m, 2H), 3.04-3.20 (m, 2H), 3.42-3.58 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.18 (d, 2H, 8.7Hz), 7.38 (d, 2H, 8.7Hz).

5 Ejemplo de Referencia 18

Síntesis del ácido 4-metilbencensulfónico de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina

30.0 g de 4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina, 18.3 g de 1,4-ciclohexanodiona, 11.04 g de trietilamina y 150 mL de etanol se mezclaron. Después de la agitación a 55°C durante 7.5 horas bajo soplado de aire (310 mL/minuto), la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se mezcló con 60 mL de acetato de etilo; la mezcla se concentró bajo presión reducida; 150 mL de acetato de etilo y 31.2 g de ácido 4-metilbencensulfónico se agregaron a la mezcla; la mezcla se agitó a 10°C o menos durante 3 horas; luego, el cristal se filtró y se secó a 60°C durante toda la noche para obtener 42.5 g de una sustancia objetivo cristalina color marfil.

20 Rendimiento: 72.3%

Pureza de HPLC: 92.2%

RMN-¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ=1.70-2.40 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.30-4.10 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 6.88 (d, 2H, 8.6Hz), 7.11 (d, 2H, 8.4Hz), 7.37 (d, 2H, 7.9Hz), 7.40-7.80 (m, 6H).

Ejemplo 1

(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina

El 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenol (21.20 kg) se disolvió en acetona (164 L) bajo agitación y se enfrió a 10°C o menos. Se agregó t-butoxido de sodio (6.34 kg) a los mismos bajo agitación mientras se tenía cuidado de tal manera que la temperatura del líquido mezclado no excediera 25°C. El líquido mezclado se enfrió a 10°C o menos; el paranitrobencensulfonato de (R)-2-metilglicidilo (16.40 kg) se agregó al mismo; y luego la mezcla obtenida se calentó a 40°C y se agitó durante 4 horas. El líquido de reacción se agregó con agua (164 L), se enfrió a 10°C o menos; y la mezcla obtenida se agitó durante 1 hora. El cristal precipitado se filtró y se lavó con agua (82 L). El cristal obtenido se secó a aproximadamente 50°C durante 20 horas para obtener una sustancia objetivo como un polvo cristalino color amarillo grisáceo. El rendimiento fue 23.61 kg (92.91%). Este cristal se utilizó en la reacción subsecuente sin ser purificado. Una parte del cristal se recrystalizó de etanol.

Punto de fusión: 85.8 a 86.5°C

Pureza: 89.76% HPLC), condiciones de la HPLC, columna: InertsilC8 (4.6φ x 150 mm), longitud de onda de detección:

254 nm, composición de la fase móvil: solución acuosa de

amortiguador de fosfato 0.025M/tetrahidrofurano/acetonitrilo
=400/300/300, temperatura de medición: 40°C

Pureza óptica: 96.1%ee (HPLC), condiciones de la HPLC,
columna: CHIRALPACK AD-H (4.6φ x 250 mm), composición de la

5 fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina=900:100:1

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (3H, s), 1.9-2.1 (4H, m), 2.72
(1H, d, J=5Hz), 2.86 (1H, d, J=5Hz), 2.9-3.1 (2H, m), 3.3-3.5
(2H, m), 3.91 (1H, d, J=10Hz), 3.98 (1H, d, J=10JHz), 4.3-4.5
(1H,m), 6.8-7.0 (6H, m), 7.14 (2H, d, J=9Hz).

10 Ejemplo 2

(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-
trifluorometoxifenoxi)piperidina

El 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-
il]fenolato de litio (66.6 g), paranitrobencensulfonato de
15 (R)-2-metilglicidilo (49.1 g) y cloruro de tetrabutilamonio
(15.5 g) se agregaron a un líquido mezclado de tolueno (200
mL) y agua (333 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 6
horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura
ambiente; luego la capa de tolueno se aisló y se lavó con
20 agua; luego el solvente se destiló bajo presión reducida. Se
agregó alcohol isopropílico (140 mL) y agua (60 mL) al
residuo y la mezcla obtenida se agitó a 60°C durante 30
minutos. La mezcla agitada se enfrió; luego el cristal
precipitado se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de
25 alcohol isopropílico hidratado y se secó a 50°C durante toda

la noche para obtener una sustancia objetivo como un cristal color anaranjado. La cantidad del rendimiento fue 63.5 g (78%).

El cristal se recrystalizó de alcohol isopropílico para obtener un cristal acicular incoloro con un punto de fusión de 84 a 85°C.

Pureza: 94.6% (HPLC), condiciones de la HPLC, columna: InertsilC8 (4.6φ x 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: solución acuosa de amortiguador de fosfato 0.025M/tetrahidrofurano/acetonitrilo =400/300/300, temperatura de medición: 40°C

Pureza óptica: 90%ee (HPLC), condiciones de la HPLC, columna: CHIRALPACK AD-H (4.6φ x 250 mm), composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina=900:100:1

15 RMN-¹H(300MHz, CDCl₃)δ: 1.48 (3H, s), 1.9-2.1 (4H, m), 2.72 (1H, d, J=5Hz), 2.86 (1H, d, J=5Hz), 2.9-3.1 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.91 (1H, d, J=10Hz), 3.98 (1H, d, J=10JHz), 4.3-4.5 (1H, m), 6.8-7.0 (6H, m), 7.14 (2H, d, J=9Hz).

Ejemplo 3

20 (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina

La sal del ácido 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenol·paratoluensulfónico (5.0 g) y el monohidrato de hidróxido de litio (0.9 g) se
25 agregaron a un líquido mezclado de tolueno (5 mL) y agua (20

mL) y la mezcla obtenida se agitó de 40 a 50°C durante 1 hora. El líquido de reacción se enfrió de 30 a 40°C; luego una solución acuosa (5 mL) de paranitrobencensulfonato de (R)-2-metilglicidilo (2.86 g) y cloruro de tetrabutilamonio (0.52 g) y tolueno (5 mL) se agregó al líquido de reacción; y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Después la mezcla se agitó, la capa de tolueno se aisló y se lavó con agua; y el solvente se destiló. Se agregó metanol (25 mL) al residuo; la mezcla se calentó y se disolvió; luego la solución se agitó bajo enfriamiento con hielo durante aproximadamente 30 a 60 minutos; se agregó lentamente agua (10 mL) cuando se precipitó un cristal y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El cristal precipitado se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de metanol hidratado y se secó a 50°C durante toda la noche para obtener una sustancia objetivo como un cristal color amarillo. La cantidad del rendimiento fue 3.89 g (84%). Su pureza: 83% (HPLC), condiciones de la HPLC, columna: InertsilC8 (4.6φ x 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: solución acuosa de amortiguador de fosfato 0.025M /tetrahidrofurano/acetonitrilo=400/300/300, temperatura de medición: 40°C

Pureza óptica: 85%ee (HPLC), condiciones de la HPLC, columna: CHIRALPACK AD-H (4.6φ x 250 mm), composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina=900:100:1

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃)δ: 1.48 (3H, s), 1.9-2.1 (4H, m), 2.72 (1H, d, J=5Hz), 2.86 (1H, d, J=5Hz), 2.9-3.1 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.91 (1H, d, J=10Hz), 3.98 (1H, d, J=10JHz), 4.3-4.5 (1H, m), 6.8-7.0 (6H, m), 7.14 (2H, d, J=9Hz).

5 Ejemplo 4

(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina

Una solución en acetona (100 ml) de 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenol (12.93 g) se
10 enfrió a 5°C y el t-butóxido de sodio (3.87 g) se agregó a la misma. La mezcla, la cual generó calor a aproximadamente 10°C, se agitó durante 30 minutos, incluyendo un tiempo de enfriamiento a 5°C; y luego el paranitrobencen-sulfonato de (R)-2-metilglicidilo (10 g) se agregó de inmediato a la
15 mezcla a 5°C. La mezcla se agitó de 35 a 40°C. Se dio seguimiento a la reacción por medio de la HPLC y finalmente puesto que no se observó que la reacción progresara, la reacción fue terminada en 6 horas. Se agregó agua (100 mL) al recipiente de reacción; y la mezcla de reacción se agitó a
20 10°C o menos durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con agua (100 mL) para obtener un compuesto objetivo de 18.63 g como un cristal húmedo (rendimiento crudo: 120.2%). El contenido de agua fue 24.4% (método de Karl Fisher). El rendimiento fue determinado por la
25 cuantificación mediante la HPLC; el rendimiento reducido fue

83.50% y la pureza de la HPLC fue 86.33%.

Condiciones del seguimiento de la reacción por medio de HPLC:

TSK ODS-80TS (4.6 x 150 mm), Na₂SO₄ ac. 20 mM/CH₃CN/THF (3:3:3), luz ultravioleta 254 nm, 1 ml/minuto, temperatura

5 ambiente.

Ejemplo 5

(R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)-piperidina

Un compuesto objetivo se manufacturó como en el
10 Ejemplo 1, utilizando 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)-piperidin-1-il]fenol y (R)-glicidilnosilato como materias primas de partida.

Punto de fusión: 67.5 a 68.7°C

RMN-¹H (250MHz, CDCl₃) δ: 1.83-2.17 (4H, m), 2.67-2.75 (1H, m),
15 m), 2.83-3.02 (3H, m), 3.25-3.40 (3H, m), 3.93 (1H, dd, J=5.6Hz, J=11.1Hz), 4.17 (1H, dd, J=3.3Hz, J=11.1Hz), 4.31-4.45 (1H, m), 6.79-6.93 (6H, m), 7.14 (2H, d, J=8.8Hz).

Los compuestos de los Ejemplos 6 a 18 descritos posteriormente fueron fabricados como en los Ejemplos 1 a 5,
20 utilizando materias primas de partida adecuadas.

Ejemplo 6

(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidina

Punto de fusión: 129.0 a 129.4°C

25 RMN-¹H (250MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (3H, s), 1.51-1.70 (2H, m),

1.84-2.09 (3H, m), 2.58-2.78 (3H, m), 2.85 (1H, d, J=4.9Hz),
3.52 (2H, d, J=11.9Hz), 3.79-4.03 (4H, m), 6.77-7.04 (6H, m),
7.54 (2H, d, J=8.6Hz).

Ejemplo 7

- 5 (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometilfenoxi-
metil)piperidina

Punto de fusión: 131 a 131°C

RMN-¹H (250MHz, CDCl₃) δ: 1.45-1.64 (2H, m), 1.83-2.02 (3H,
m), 2.62-2.75 (3H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 3.26-3.43 (1H, m),
10 3.50-3.64 (2H, m), 3.81-3.93 (3H, m), 4.17 (1H, dd, J=3.3Hz,
J=11.0Hz), 6.78-7.00 (6H, m), 7.54 (2H, d, J=8.7Hz).

Ejemplo 8

(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[3-(4-
trifluorometoxifenil)-2-propenil]piperazina

- 15 Punto de fusión: 106.2 a 106.7°C

RMN-¹H (250MHz, CDCl₃) δ: 1.47 (3H, s), 2.56-2.76 (5H, m),
2.85 (1H, d, J=4.8Hz), 3.02-3.30 (6H, m), 3.83-4.01 (2H, m),
6.18-6.36 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=15.9Hz), 6.79-6.94 (4H, m),
7.16 (2H, d, J=8.2Hz), 7.33-7.46 (2H, m).

- 20 Ejemplo 9

(R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-
fenil)-2-propenil]piperazina

Punto de fusión: 88.2 a 89.5°C

RMN-¹H (250MHz, CDCl₃) δ: 2.60-2.79 (5H, m), 2.81-2.93 (1H,
25 m), 3.05-3.36 (7H, m), 3.92 (1H, dd, J=5.6Hz, J=11.1Hz), 4.16

(1H, dd, J=3.3Hz, J=11.1Hz), 6.82 (1H, dt, J=6.7Hz, 15.9Hz), 6.55 (1H, d, J=15.9Hz), 6.81-6.93 (4H, m), 7.16 (2H, d, J=8.1Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1Hz).

Ejemplo 10

5 (R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]piperidina

RMN-¹H (250MHz, CDCl₃) δ: 1.29-1.54 (5H, m), 1.63-1.98 (3H, m), 2.51-2.69 (2H, m), 2.73 (1H, d, J=4.8Hz), 2.86 (1H, d, J=4.8Hz), 3.34 (2H, d, J=6.3Hz), 3.53 (2H, d, J=12.0Hz), 3.93
10 (2H, dd, J=10.5Hz, J=15.4Hz), 4.47 (2H, s), 6.72-6.95 (4H, m), 7.18-7.37 (4H, m).

Ejemplo 11

(R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-piperidina

15 Punto de fusión: 49 a 50°C

RMN-¹H (250MHz, CDCl₃) δ: 1.29-1.50 (2H, m), 1.64-1.93 (3H, m), 2.62 (2H, dt, J=2.4Hz, 12.0Hz), 2.69-2.75 (1H, m), 2.82-2.90 (1H, m), 3.25-3.40 (3H, m), 3.43-3.59 (2H, m), 3.92 (1H, dd, J=5.5Hz, J=11.0Hz), 4.15 (1H, dd, J=3.3Hz, J=11.0Hz),
20 4.48 (2H, s), 6.79-6.93 (4H, m), 7.21-7.63 (4H, m).

Ejemplo 12

(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibencil)piperidina

RMN-¹H (250MHz, CDCl₃) δ: 1.31-1.84 (8H, m), 2.43-2.67 (4H,
25 m), 2.72 (1H, d, J=4.8Hz), 2.85 (1H, d, J=4.8Hz), 3.47 (2H,

d, $J=12.1\text{Hz}$), 3.91 (2H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, $J=15.9\text{Hz}$), 6.75-6.97 (4H, m), 7.07-7.24 (4H, m).

Ejemplo 13

(R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxibencil)-

5 piperidina

Punto de fusión: 62.5 a 63.9°C

RMN- ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 1.31-1.49 (2H, m), 1.52-1.78 (3H, m), 2.45-2.63 (4H, m), 2.67-2.76 (1H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 3.26-3.38 (1H, m), 3.43-3.57 (2H, m), 3.92 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$, 11.1Hz), 4.15 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$, 11.1Hz), 6.76-6.90 (4H, m), 7.05-7.26 (4H, m).

Ejemplo 14

(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)]aminopiperidina

15 Punto de fusión: 74.0 a 74.7°C

RMN- ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (3H, s), 1.69-2.11 (4H, m), 2.61-2.90 (7H, m), 3.43-3.75 (3H, m), 3.92 (2H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, $J=17.8\text{Hz}$), 6.64-6.82 (2H, m), 6.84-6.99 (4H, m), 7.01-7.17 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

20 Ejemplo 15

(R)-4-[N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)]amino-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperidina

Punto de fusión: 92 a 93°C

25 RMN- ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 1.75-2.02 (4H, m), 2.64-2.93 (7H, m), 3.26-3.40 (1H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.93 (1H, dd,

$J=5.6\text{Hz}$, $J=11.0\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=3.3\text{Hz}$, $J=11.0\text{Hz}$), 6.77 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.81-6.95 (4H, m), 7.09 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

Ejemplo 16

(R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-

5 piperazina

Punto de fusión: 169.9 a 170.6°C

RMN- ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (3H, s), 2.73 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.86 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 3.07-3.41 (8H, m), 3.93 (2H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, $J=18.9\text{Hz}$), 6.83-6.99 (6H, m), 7.14-7.32 (2H, m).

10 Ejemplo 17

(R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperazina

Punto de fusión: 177.5 a 178.5°C

RMN- ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 2.69-2.79 (1H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.17-3.38 (9H, m), 3.94 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=11.0\text{Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=3.2\text{Hz}$, $J=11.0\text{Hz}$), 6.81-6.98 (6H, m), 7.23 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

Ejemplo 18

(R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxi-benciloxi)piperidina

20 Punto de fusión: 97.6 a 97.9°C

RMN- ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (3H, s), 1.71-1.93 (2H, m), 1.96-2.16 (2H, m), 2.70 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.76-2.93 (3H, m), 3.31-3.64 (3H, m), 3.93 (2H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, $J=16.5\text{Hz}$), 4.57 (2H, s), 6.75-6.96 (4H, m), 7.18 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

Ejemplo 19

(R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

La (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (8.04 g), 2-bromo-4-nitroimidazol (4.53 g) y acetato de sodio (387 mg) se mezclaron y se agitaron a 110°C durante 2 horas. Se agregó dimetilformamida (20 ml) al líquido de reacción y después de que los líquidos se disolvieron, el líquido de reacción se enfrió con hielo. La dimetilformamida (70 ml) se agregó adicionalmente y el líquido de reacción se enfrió a -5°C. El t-butóxido de sodio (2.949 g) se agregó poco a poco al líquido de reacción de tal manera que la temperatura no excedió 0°C. Después de aproximadamente 3 horas, agua (200 mL) y acetato de etilo (10 mL) se agregaron al líquido de reacción y se agitaron a 60°C durante 1 hora. El líquido de reacción se enfrió a 30°C y el cristal precipitado se filtró y se lavó con agua (45 mL) y con metanol (20 mL). El cristal se suspendió en un líquido mezclado de acetato de etilo (25 mL) y metanol (25 mL), y se agitó nuevamente a 60°C durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 5°C, y el cristal precipitado se filtró y luego se secó (a 60°C durante toda la noche) para obtener un compuesto objetivo. La cantidad del rendimiento fue 7.258 g (71.5%); y la pureza fue 99.49% (HPLC).

Condiciones de la HPLC, columna: ODS-OTS (4.6φ x 150 mm),

longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: sulfato de sodio 0.02M/tetrahidrofurano/acetonitrilo =400/300/300, temperatura de medición: 40°C

Pureza óptica: 99.6%ee (HPLC), condiciones de la HPLC,

5 columna: CHIRALPACK AD-H (4.6φ x 250 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina=300/700/1

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): 1.77 (3H, s), 1.8-2.2 (4H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=10Hz), 4.04 (1H, d, J=10Hz), 4.18 (1H, d, J=10Hz), 4.4-4.5 (1H, m), 4.50 (1H, d, J=10Hz), 6.78 (2H, d, J=9Hz), 6.8-7.0 (4H, m), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 7.56 (1H, s).

Ejemplo 20

(R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)-
15 piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

La (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (2.0 g) y 2-bromo-4-nitroimidazol (1.0 g) se disolvieron en acetato de t-butilo (2 mL); se agregó acetato de sodio (77.5 mg) a los mismos; y
20 la mezcla se agitó de 95 a 100°C durante 3 horas. La amida del ácido N,N-dimetil-acético (18 mL) y el monohidrato de hidróxido de litio (238 mg) se agregaron a la solución obtenida, y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. El líquido de reacción se enfrió, luego se agregó con agua (35
25 mL) y se agitó; y el cristal precipitado se filtró. El

cristal obtenido se recrystalizó de un líquido mezclado de metanol (20 mL) y acetato de etilo (4 mL), y se secó a 60°C durante toda la noche para obtener una sustancia objetivo como un cristal color amarillo claro. La cantidad del
5 rendimiento fue 1.79 g (Rendimiento: 71%).

Pureza: 100% (HPLC), condiciones de la HPLC, columna: ODS-OTS (4.6φ x 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: sulfato de sodio 0.02M/tetrahidrofurano/acetonitrilo=400/300/300, temperatura
10 de medición: 40°C

Pureza óptica: 93.7%ee (HPLC), condiciones de la HPLC, columna: CHIRALPACK AD-H (4.6φ x 250 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina=300/700/1

15 RMN-¹H (300MHz, CDCl₃); 1.77 (3H, s), 1.8-2.2 (4H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=10Hz), 4.04 (1H, d, J=10Hz), 4.18 (1H, d, J=10Hz), 4.4-4.5 (1H, m), 4.50 (1H, d, J=10Hz), 6.78 (2H, d, J=9Hz), 6.8-7.0 (4H, m), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 7.56 (1H, s).

20 Ejemplo 21

(R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)-piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

La (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (2.0 g, pureza: 86%) y el 2-
25 bromo-4-nitroimidazol (1.0 g) se disolvieron en acetato de t-

butilo (2 mL); se agregó acetato de sodio (0.2 g) a los mismos; y la mezcla se agitó de 95 a 100°C durante 3 horas. Se agregó metanol (5.5 mL) a la solución obtenida; y luego una solución en metanol (2.1 mL) de metilato de sodio al 28% se agregó gota a gota a la solución de -10 a 0°C. La mezcla obtenida se agitó a 0°C durante 30 minutos; el agua (15 mL) se agregó gota a gota a la mezcla; y luego se agregó acetato de etilo (1.1 mL). Después, la mezcla obtenida se calentó de 45 a 55°C, se agitó durante 1 hora y luego el cristal precipitado se filtró. El cristal obtenido se recrystalizó de un líquido mezclado de metanol (13 mL) y acetato de etilo (13 mL), y se secó a 60°C durante toda la noche para obtener una sustancia objetivo como un cristal color blanco. La cantidad del rendimiento fue 1.31 g (rendimiento reducido en pureza 60%).

Pureza: 99.7% (HPLC), condiciones de la HPLC, columna: ODS-OTS (4.6φ x 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: sulfato de sodio 0.02M/tetrahidrofurano/acetonitrilo=400/300/300, temperatura de medición: 40°C

Pureza óptica: 99.5% (HPLC), condiciones de la HPLC, columna: CHIRALPACK AD-H (4.6φ x 250 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina=300/700/1

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃); 1.77 (3H, s), 1.8-2.2 (4H, m), 2.9-

3.1 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=10Hz), 4.04 (1H, d, J=10Hz), 4.18 (1H, d, J=10Hz), 4.4-4.5 (1H, m), 4.50 (1H, d, J=10Hz), 6.78 (2H, d, J=9Hz), 6.8-7.0 (4H, m), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 7.56 (1H, s).

5 Ejemplo 22

(R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)-piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

La (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina (23.66 g, pureza: 86%) y el
10 2-bromo-4-nitroimidazol (10.90 g) se disolvieron en acetato de t-butilo (20 mL); se agregó acetato de sodio (775 mg) a los mismos; y la mezcla se agitó de 95 a 100°C durante 3 horas. Se agregó metanol (60 mL) a la solución obtenida; y luego la solución se agregó gota a gota a una solución en la
15 cual el hidróxido de sodio (5.0 g) se disolvió en metanol (40 mL) de -10 a 0°C. La mezcla obtenida se agitó a 0°C durante 1 hora y 30 minutos; luego el agua se agregó gota a gota (100 mL) a la mezcla; y luego se agregó acetato de etilo (11 mL). Después, la mezcla obtenida se calentó de 45 a 55°C, se agitó
20 durante 1 hora y luego el cristal precipitado se filtró. El cristal obtenido se recrystalizó de un líquido mezclado de metanol (160 mL) y acetato de etilo (160 mL), y se secó a 60°C durante toda la noche para obtener una sustancia objetivo como un cristal color amarillo claro. La cantidad
25 del rendimiento fue 17.05 g (rendimiento reducido en pureza

67.5%).

Pureza: 99.9% (HPLC), condiciones de la HPLC, columna: ODS-OTS (4.6φ x 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: sulfato de sodio 5 0.02M/tetrahidrofurano/acetonitrilo=400/300/300, temperatura de medición: 40°C

Pureza óptica: 98.9%ee (HPLC), condiciones de la HPLC, columna: CHIRALPACK AD-H (4.6φ x 250 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: n-10 hexano/etanol/dietilamina=300/700/1

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃); 1.77 (3H, s), 1.8-2.2 (4H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=10Hz), 4.04 (1H, d, J=10Hz), 4.18 (1H, d, J=10Hz), 4.4-4.5 (1H, m), 4.50 (1H, d, J=10Hz), 6.78 (2H, d, J=9Hz), 6.8-7.0 15 (4H, m), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 7.56 (1H, s).

Ejemplo 23

(R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)-piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

La (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-20 trifluorometoxifenoxi)piperidina (23.66 g, pureza: 84.5%) y el 2-bromo-4-nitroimidazol (10.9 g) se disolvieron en acetato de t-butilo (20 mL); se agregó acetato de sodio (775 mg) a los mismos; y la mezcla se agitó de 95 a 100°C durante 3 horas. Se agregó metanol (100 mL) a la solución obtenida; y 25 luego una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (20.00

g) se agregó gota a gota a la solución de -10 a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas; luego el agua se agregó gota a gota (84 mL) a la mezcla; y luego se agregó acetato de etilo (11 mL). Después, la mezcla se calentó de 45 a 55°C, se agitó durante 1 hora, y luego el cristal precipitado se filtró. El cristal obtenido se recrystalizó de un líquido mezclado de metanol (160 mL) y acetato de etilo (160 mL), y se secó a 60°C durante toda la noche para obtener una sustancia objetivo como un cristal color amarillo claro.

10 La cantidad del rendimiento fue 16.80 g (rendimiento reducido en pureza 66.5%).

Pureza: 99.8% (HPLC), condiciones de la HPLC, columna: ODS-OTS (4.6φ x 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: sulfato de sodio 0.02M/tetrahidrofurano/acetonitrilo=400/300/300, temperatura de medición: 40°C

Pureza óptica: 99.1% (HPLC), condiciones de la HPLC, columna: CHIRALPACK AD-H (4.6φ x 250 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina=300/700/1

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃); 1.77 (3H, s), 1.8-2.2 (4H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=10Hz), 4.04 (1H, d, J=10Hz), 4.18 (1H, d, J=10Hz), 4.4-4.5 (1H, m), 4.50 (1H, d, J=10Hz), 6.78 (2H, d, J=9Hz), 6.8-7.0 (4H, m), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 7.56 (1H, s).

Ejemplo 24

(R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)-
piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

El (R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxi-
5 fenoxi)-piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-
b]oxazol, obtenido en los Ejemplos 19 a 23, tuvo una pureza
suficientemente alta, pero la pureza se pudo elevar
adicionalmente, por ejemplo, por medio de la siguiente
operación.

10 Una mezcla del (R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-
trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-
dihidroimidazo-[2,1-b]oxazol, obtenido en el Ejemplo 19, (7.0
g), carbón activado (0.7 g) y acetona (70 mL) se agitaron
bajo reflujo durante 30 minutos. El carbón activado se filtró
15 en caliente y se lavó con una pequeña cantidad de acetona. El
carbón activado (0.7 g) se agregó al líquido madre y se
repitió la misma operación. El líquido madre obtenido de esta
manera se concentró bajo presión reducida hasta que el
líquido madre se secó. El residuo se disolvió en caliente en
20 una solución mezclada de etanol (38.5 mL) y acetona (38.5
mL), luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y
luego se enfrió a 10°C o menos; y el cristal precipitado se
filtró. El cristal se secó con aire durante toda la noche
para obtener un compuesto objetivo de 5.746 g (82.09%).

25 Pureza: 99.96% (HPLC)

Condiciones de la HPLC, columna: ODS-OTS (4.6φ x 150 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: sulfato de sodio 0.02M/tetrahidrofurano/acetonitrilo =400/300/300, temperatura de medición: 40°C

- 5 Pureza óptica: 99.97%ee (HPLC), condiciones de la HPLC, columna: CHIRALPACK AD-H (4.6φ x 250 mm), longitud de onda de detección: 254 nm, composición de la fase móvil: n-hexano/etanol/dietilamina=300/700/1

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃); 1.77 (3H, s), 1.8-2.2 (4H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=10Hz), 4.04 (1H, d, J=10Hz), 4.18 (1H, d, J=10Hz), 4.4-4.5 (1H, m), 4.50 (1H, d, J=10Hz), 6.78 (2H, d, J=9Hz), 6.8-7.0 (4H, m), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 7.56 (1H, s)

IR(KBr/cm⁻¹); 3133, 1609, 1513, 1340, 1038, 826

- 15 Rayos X en polvo (2θ): 5.26°, 7.88°, 10.52°, 15.76°, 21.06°

Producto triturado en molino de chorro (diámetro promedio de partícula: 2.2 μm)

Rayos X en polvo (2θ): 5.22°, 10.46°, 17.28°, 20.94°, 28.16°.

Ejemplo 25

- 20 Síntesis de la (R)-1-(4-oxiranilmetoxi)fenil-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina

31.26 kg del ácido 4-metilbencensulfónico de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina, 125 L

de N,N-dimetilacetamida y 8.03 kg de hidróxido de potasio se

- 25 mezclaron y se agitaron a temperatura ambiente. La mezcla se

combinó con 15.77 kg de (R)-oxiranilmetil-3-nitrobencensulfonato, se agitó de 19 a 20°C durante 2.5 horas y se enfrió a 10°C o menos. La mezcla se combinó con 0.904 kg de dihidrato de fosfato diácido de sodio y 313 L de agua, se agitó de 50 a 60°C durante 0.5 horas; luego, el cristal se filtró, se lavó con 156 L de agua y se secó a 60°C durante 16 horas para obtener 24.06 kg de una sustancia objetivo cristalina color marfil.

Rendimiento: 98.09%

10 Pureza de HPLC: 94.7%

Pureza óptica: 99.5%ee (isómero R)

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃)=1.70-1.90 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 3H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.50-3.65 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 15 4.12-4.18 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 6.80-6.95 (m, 4H), 7.19 (d, 2H, 8.7Hz), 7.38 (d, 2H, 8.8Hz).

Ejemplo 26

Síntesis de la (R)-1-(4-oxiranilmetoxi)fenil-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina

20 69.7 g del ácido 4-metilbencensulfónico de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina, 279 mL de N,N-dimetilacetamida, 17.9 g de hidróxido de potasio (polvo) y 31.0 g de 4-metilbencensulfonato de (R)-oxiranilmetilo se mezclaron. Después de la agitación de 15 a 25 21°C durante 21 horas, la mezcla se combinó con 2.01 g de

dihidrato de fosfato diácido de sodio y 697 mL de agua. Después de la agitación de 35 a 45°C durante 1 hora adicional, el cristal se filtro, se lavó con 349 mL de agua y se secó a 50°C durante 48 horas para obtener 53.65 g de una
5 sustancia objetivo cristalina color marfil.

Rendimiento: 98.1%

Pureza de HPLC: 97.9%

Pureza óptica: 84.6%ee (isómero R)

Ejemplo 27

10 Síntesis de la (R)-1-(4-oxiranolmetoxi)fenil-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina

8.23 g del ácido 4-metilbencensulfónico de 1-(4-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina, 49.4 mL de N-metilpirrolidona, 2.44 g de hidróxido de sodio, 24.7
15 mL de agua, 8.28 g de sulfato ácido de tetrabutylamonio y 2.82 g de (S)-epiclorohidrina se mezclaron. Después de la agitación a 10°C durante 48 horas, el cristal se filtró, se lavó con 148 mL de agua fría, se dispersó en 49 mL de agua fría y se filtró. El cristal se lavó con 100 mL de agua fría,
20 y se secó a 50°C durante 18 horas para obtener 5.15 g de una sustancia objetivo.

Rendimiento: 79.8%

Pureza de HPLC: 93.1%

Pureza óptica: 96.2%ee (isómero R)

Ejemplo 28

Síntesis de un producto crudo de (R)-6-nitro-2-((4-(4-(4-trifluorometoxi)benciloxi)piperidin-1-ilfenoxi)metil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

- 5 16.37 kg de (R)-1-(4-oxiranilmetoxi)fenil-4-(4-trifluorometoxibenciloxi)piperidina, 7.42 kg de 2-bromo-4-nitro-1H-imidazol, 16 L de N,N-dimetilacetamida y 630 g de acetato de sodio se mezclaron y se agitaron de 65 a 71°C durante 8 horas; y la mezcla se combinó con 131 L de N,N-
- 10 dimetilacetamida. La mezcla se enfrió a -6°C, se mezcló con 3.25 kg de hidróxido de potasio y se agitó de -7 a -4°C durante 6 horas. La mezcla se combinó con 255 L de agua y 13 L de acetato de etilo y se agitó, y luego se dejó reposar durante toda la noche. La mezcla se agitó de 35 a 38°C
- 15 durante 0.5 horas y luego se dejó enfriar a 24°C; el cristal se filtró y se lavó con 82 L de agua para obtener 32.44 kg de un cristal húmedo. 32.44 kg del cristal húmedo, 166 L de acetato de etilo y 158 L de metanol se mezclaron y se agitaron y se disolvieron bajo calentamiento y reflujo. La
- 20 solución se agitó de 40 a 42°C durante 0.5 horas y luego se agitó de 10 a 4°C durante 1 hora; luego, el cristal se filtró, se lavó con un líquido mezclado de 8 L de acetato de etilo y 8 L de metanol y se secó a 60°C durante 7.5 horas par obtener 7,650 g de una sustancia objetivo cristalina color
- 25 ocre.

Rendimiento: 37.02%

Pureza de HPLC: 99.9%

Pureza óptica: 99.9%ee (isómero R)

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) δ=1.73-1.90 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 2H),
5 2.80-2.95 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.50-3.65 (m, 1H),
4.20-4.35 (m, 2H), 4.30-4.50 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.50-5.65
(m, 1H), 6.79 (d, 2H, 9.2Hz), 6.89 (d, 2H, 9.2Hz), 7.19 (d,
2H, 9.4Hz), 7.38 (d, 2H, 8.7Hz), 7.57 (s, 1H)

Ejemplo 29

10 Síntesis de un producto crudo de (R)-6-nitro-2-((4-(4-(4-
trifluorometoxi)benciloxi)piperidin-1-ilfenoxi)metil)-2,3-
dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

20.4 g de (R)-1-(4-oxiranilmetoxi)fenil-4-(4-
trifluorometoxibenciloxi)piperidina, 7.13 g de 2-cloro-4-
15 nitro-1H-imidazol, 20.4 mL de dimetoxietano y 3.08 g de
fosfato de potasio se mezclaron, se agitaron bajo reflujo
durante 2.5 horas; luego, la mezcla se combinó con 163.2 mL
de N,N-dimetilacetoamida. La mezcla se enfrió a 0°C, se
mezcló con 11.6 g de una solución acuosa de hidróxido de
20 sodio al 25% y se agitó a 0°C durante 2.5 horas. La mezcla se
combinó con 7.52 g de dihidrato de fosfato diácido de sodio y
367 mL de agua y se agitó de 35 a 40°C durante 1 hora; luego,
el cristal se filtró, se mezcló con 163 mL de metanol y 41 mL
de agua y se agitó a 50°C durante 0.5 horas; luego, el
25 cristal se filtró para obtener un cristal húmedo. El cristal

húmedo, 153 mL de acetato de etilo y 153 mL de metanol se mezclaron y se agitaron y se disolvieron bajo calentamiento y reflujo. La solución se agitó a 50°C durante 1 hora y luego se agitó a 0°C durante 1 hora; luego el cristal se filtró y se secó a 60°C durante toda la noche para obtener 9.11 g de una sustancia objetivo.

Rendimiento: 35.4%

Pureza de HPLC: 99.9%

Pureza óptica: 99.9%ee (isómero R)

10 Ejemplo 30

Purificación para (R)-6-nitro-2-((4-(4-(4-trifluorometoxi)-benciloxi)piperidin-1-ilfenoxi)metil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

7.64 kg del producto crudo de (R)-6-nitro-2-((4-(4-(4-trifluorometoxi)benciloxi)piperidin-1-ilfenoxi)metil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol y 306 L de acetona se mezclaron, se agitaron a 15°C durante 10 minutos, se mezclaron con 380 g de carbón activado, se agitaron a 15°C durante 15 minutos y luego se filtraron. El producto filtrado se mezcló con 380 g de carbón activado y 8 L de acetona y se agitó a 15°C durante 15 minutos. El producto filtrado se concentró bajo presión ordinaria para destilar 237 L de acetona; luego, 140 L de etanol y 15 L de acetona se agregaron al residuo y el residuo se disolvió bajo reflujo; luego, la solución se agitó de 45 a 55°C durante 1 hora, se agitó a 10°C o menos; luego el

cristal se separó y se secó a 60°C durante 18 horas para obtener 6.329 kg de una sustancia objetivo cristalina color amarillo claro.

Rendimiento: 82.82%

5

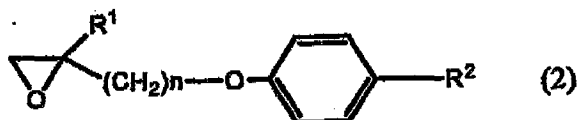
Pureza de HPLC: 100%

Pureza óptica: 99.97%ee (isómero R)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de epoxi o una sal del mismo, representado por la fórmula general (2):

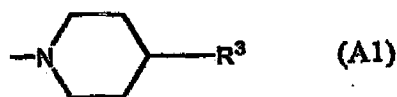
5



caracterizado porque R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

10

R² representa un grupo piperidilo simbolizado por la fórmula general (A1):



(en donde R³ representa:

15

(A1a) un grupo fenoxi que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,

(A1b) un grupo alquilo inferior sustituido por fenoxi que tiene un(unos) grupo(s) alquilo inferior sustituido(s) por

20

halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,

(A1c) un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) átomo(s) de halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,

(A1d) un grupo alquilo inferior sustituido por fenilo que

25

tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por

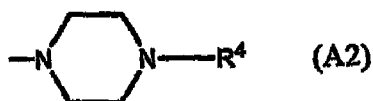
halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,

(A1e) un grupo amino que tiene un grupo fenilo que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo y un grupo alquilo

5 inferior, o

(A1f) un grupo alcoxi inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo), o un grupo piperazilo representado por la fórmula general (A2):

10



(en donde R⁴ representa:

(A2a) un grupo alquenilo inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por

15 halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo, o

(A2b) un grupo fenilo sustituido por halógeno); y

n representa un número entero de 1 a 6.

2. Un compuesto de epoxi o sales del mismo, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

20 a) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina;

b) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidina;

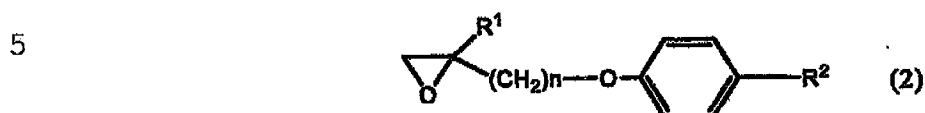
c) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidina;

25

- d) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometil-fenoximetil)piperidina;
- e) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[3-(4-tri-fluorometoxifenil)-2-propenil]piperazina;
- 5 f) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-propenil]piperazina;
- g) (R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metil-propoxi)fenil]piperidina;
- h) (R)-4-(4-clorobenciloximetil)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)-
10 fenil]piperidina;
- i) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluoro-metoxibencil)piperidina;
- j) (R)-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-4-(4-trifluorometoxi-bencil)piperidina;
- 15 k) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)]aminopiperidina;
- l) (R)-4-[N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)]amino-1-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]piperidina;
- m) (R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)-
20 fenil]piperazina;
- n) (R)-1-(4-clorofenil)-4-[4-(2,3-epoxipropoxi)fenil]-piperazina;
- o) (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-(4-trifluoro-metoxibenciloxi)piperidina; y
- 25 p) (R)-1-(4-(oxiranilmetoxi)fenil)-4-(4-(trifluorometoxi)-

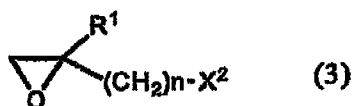
benciloxi)piperidina.

3. Un método para la fabricación de un compuesto de epoxi o una sal del mismo representado por la fórmula general (2):



en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que en las fórmulas anteriores, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de epoxi o una sal del mismo representado por la

10 fórmula general (3):

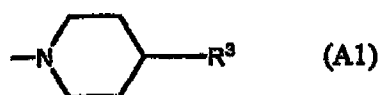


en donde R^1 representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior; n representa un número entero de 1 a 6; y

15 X^2 representa un átomo de halógeno o un grupo que causa una reacción de sustitución similar a aquella de un átomo de halógeno con un compuesto o una sal del mismo representado por la fórmula general (4):



en donde R^2 representa un grupo piperidilo representado por la fórmula general (A1):



25 (en donde R^3 representa:

(Ala) un grupo fenoxi que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en, un grupo fenilo,

(Alb) un grupo alquilo inferior sustituido por fenoxi que
5 tiene un(unos) grupo(s) alquilo inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,

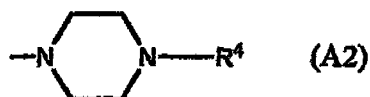
(Alc) un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) átomo(s) de halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,

10 (Ald) un grupo alquilo inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,

(Ale) un grupo amino que tiene un grupo fenilo que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno
15 como sustituyente(s) en un grupo fenilo, y un grupo alquilo inferior, o

(Alf) un grupo alcoxi inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo), o

20 un grupo piperazilo representado por la fórmula general (A2):



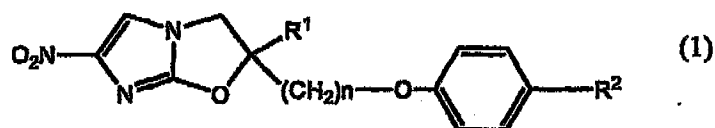
(en donde R⁴ representa:

25 (A2a) un grupo alquenilo inferior sustituido por fenilo que tiene

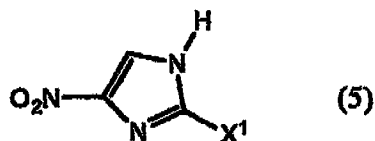
un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo, o

(A2b) un grupo fenilo sustituido por halógeno).

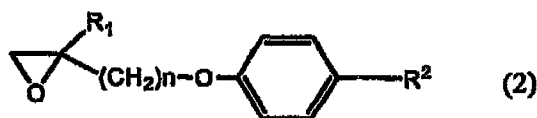
4. Un método para la fabricación de un compuesto de
5 oxazol o una sal del mismo representado por la fórmula general (1):



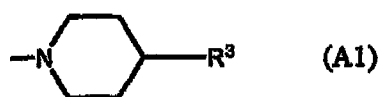
en donde R¹, R² y n son los mismos como se definen
10 anteriormente, caracterizado porque comprende hacer
reaccionar un compuesto de epoxi o una sal del mismo
representado por la fórmula general (5):



15 en donde X¹ representa un átomo de halógeno, con un compuesto
o una sal del mismo representado por la fórmula general (2):



20 en donde R¹ representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior;
R² representa un grupo piperidilo simbolizado por la fórmula
general (A1):



25 (en donde R³ representa:

(Ala) un grupo fenoxi que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,

(Alb) un grupo alquilo inferior sustituido por fenoxi que
5 tiene un(unos) grupo(s) alquilo inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,

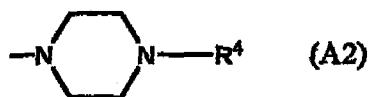
(Alc) un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) átomo(s) de halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,

10 (Ald) un grupo alquilo inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo,

(Ale) un grupo amino que tiene un grupo fenilo que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno
15 como sustituyente(s) en un grupo fenilo, y un grupo alquilo inferior, o

(Alf) un grupo alcoxi inferior sustituido por fenilo que tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo), o

20 un grupo piperazilo representado por la fórmula general (A2):



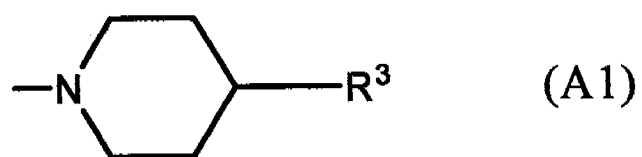
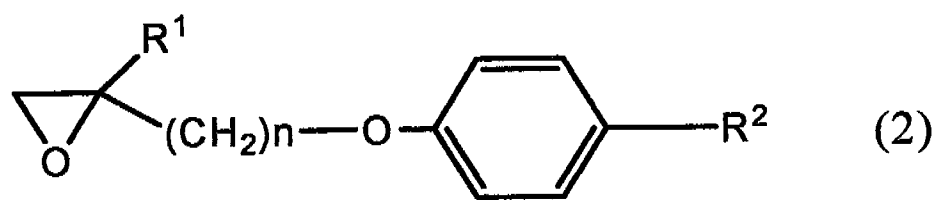
(en donde R⁴ representa:

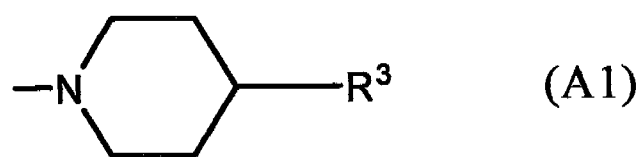
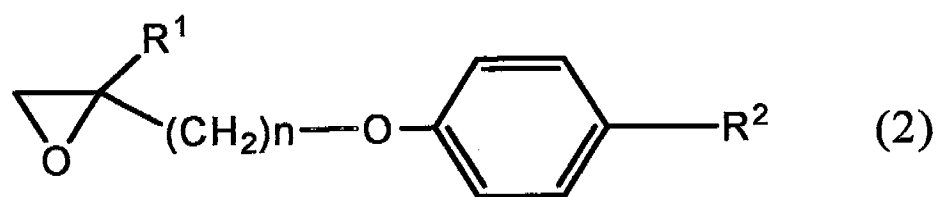
25 (A2a) un grupo alquenilo inferior sustituido por fenilo que

tiene un(unos) grupo(s) alcoxi inferior sustituido(s) por halógeno como sustituyente(s) en un grupo fenilo, o (A2b) un grupo fenilo sustituido por halógeno); y n representa un número entero de 1 a 6.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un producto intermedio novedoso para la fabricación de un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol con un rendimiento alto y una pureza alta y un método de fabricación del producto intermedio. La presente invención proporciona un compuesto de epoxi representado por la fórmula general (2): en donde, R1 representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y R2 representa un grupo piperidilo simbolizado por la fórmula general (A1): (en donde R³ representa un grupo fenoxi que tiene un grupo alcoxi inferior sustituido por halógeno sustituido en un grupo fenilo y similares) y similares; y n representa un número entero de 1 a 6, un método de fabricación del compuesto de epoxi y un método de fabricación de un compuesto de oxazol utilizando el compuesto de epoxi.





TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia al expediente del solicitante o del agente W4488-000000	PARA ACCION ADICIONAL véase Forma PCT/ISA/220 así como también, donde sea aplicable, el artículo 5 posterior.	
No. de solicitud internacional PCT/JP2008/058798	Fecha de presentación internacional <i>(día/mes/año)</i> 07/05/2008	Fecha de prioridad (la más reciente) <i>(día/mes/año)</i> 08/05/2007
Solicitante OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 18. Una copia está siendo transmitida a la Oficina Internacional

Este Reporte de Búsqueda Internacional consiste de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado por una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se llevó a cabo en base a:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, el cual es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (Regla 12.3(a) y 23.1(b))

b. ☐ Este reporte de búsqueda internacional se ha establecido tomando en cuenta la **rectificación de un error obvio** autorizada por o notificada a esta autoridad conforme a la Regla 91 (Regla 43bis(a)).

c. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos dada a conocer en la solicitud internacional, véase Cuadro No. I.

2. ☐ Se encontró que ciertas reivindicaciones no son investigables (véase Cuadro No. II).

3. ☐ La unidad de la invención es deficiente (véase Cuadro No. III).

4. Con respecto al título,

- ☒ el texto se aprueba como lo presentó el solicitante.
- ☐ esta Autoridad ha establecido que el texto se lee como sigue:

5. Con respecto al resumen,

- ☒ el texto se aprueba como lo presentó el solicitante
- ☐ esta Autoridad ha establecido que el texto es, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro No. IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta Autoridad.

6. Con respecto a los dibujos,

- a. la figura de los dibujos que se va a publicar con el resumen es la Figura No. _____
- ☐ como lo sugirió el solicitante.
- ☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque al solicitante le faltó sugerir una figura.
- ☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor la invención.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALNo. de solicitud internacional
PCT/JP2008/058798**A. CLASIFICACION DEL TEMA**

INV. C07D407/12 C07D498/04

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a tanto la clasificación nacional como la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación):

C07D

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, al grado que tales documentos están incluidos en los campos buscados:

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados):

EPO-Internal, Datos WPI, Datos CHEM ABS, Datos BEILSTEIN

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS QUE SON RELEVANTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Pertinente para la reivindicación No.
Y	DRABCZYNSKA A Y COLABORADORES: "Tricyclic oxazolo[2,3-f]purinediones: potency as adenosine receptor ligands and anticonvulsants" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 12, no. 18, 15 de Septiembre de 2004 (15-09-2004), páginas 4895-4908, XP004542846 ISSN: 0968-0896 figura 2	1-4
Y	REN-HUA JIN Y COLABORADORES: "Reaction between 8-chlorotheophylline and epoxides" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 33, no. 42, 1992, páginas 6307-6308, XP002492852 esquema en la página 6308	1-4



Los documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C.



Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

*categorías especiales de los documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica, el cual no se considera que es de particular relevancia.

"E" primer documento publicado en o después de la fecha de presentación internacional.

"L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de representación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.

"X" documento de relevancia particular; la invención reclamada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucra un paso inventivo cuando el documento se toma solo.

"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención reclamada involucra un paso inventivo cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación que es obvia para una persona experimentada en la técnica.

"&" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación actual de la búsqueda internacional

21 de Agosto de 2008

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

01/09/2008

Nombre y dirección de correo de la ISA/AU

Oficina Europea de Patentes - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL 2280 HV Rijswijk

Funcionario autorizado

Bérillon, Laurent

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/JP2008/058798

C (Continuación) DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
Y	NAGARAJAN K Y COLABORADORES: "NITROIMIDAZOLES XXI** 2,3-DIHYDRO-6-NITROIMIDAZO Ú2, 1-B 3/4 OXAZOLES WITH ANTITUBERCULAR ACTIVITY" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 24, 1 de Enero de 1989 (01-01-1989), ISSN: 0223-5234 esquema 1	1-4
Y	----- SEHGAL RAJ K Y COLABORADORES: "Potential radiosensitizing agents. 2. Synthesis and biological activity of derivatives of dinitroimidazole with oxiranes" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 24, no. 5, 1 de Enero de 1981 (01-01-1981), páginas 601-604, XP002974846 ISSN: 0022-2623 esquema 1 -----	1-4

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference W4488-000000	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/JP2008/058798	International filing date (day/month/year) 07/05/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/05/2007
Applicant OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

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

This international search report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

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

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

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

4. With regard to the title,

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

5. With regard to the abstract,

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

6. With regard to the drawings,

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PC., JP2008/058798

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV.: C07D407/12 C07D498/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DRABCZYNSKA A ET AL: "Tricyclic oxazolo[2,3-f]purinediones: potency as adenosine receptor ligands and anticonvulsants" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 12, no. 18, 15 September 2004 (2004-09-15), pages 4895-4908, XP004542846 ISSN: 0968-0896 figure 2	1-4
Y	REN-HUA JIN ET AL.: "Reaction between 8-chlorotheophylline and epoxides" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 33, no. 42, 1992, pages 6307-6308, XP002492852 scheme on page 6308	1-4



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

21 August 2008

Date of mailing of the international search report

01/09/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PC., JP2008/058798

108

10

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NAGARAJAN K ET AL: "NITROIMIDAZOLES XXI** 2,3-DIHYDRO-6-NITROIMIDAZO 2,1-B 3/4 OXAZOLES WITH ANTITUBERCULAR ACTIVITY" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 24, 1 January 1989 (1989-01-01), pages 631-633, XP002071373 ISSN: 0223-5234 scheme 1	1-4
Y	SEHGAL RAJ K ET AL: "Potential radiosensitizing agents. 2. Synthesis and biological activity of derivatives of dinitroimidazole with oxiranes" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 24, no. 5, 1 January 1981 (1981-01-01), pages 601-604, XP002974846 ISSN: 0022-2623 scheme I	1-4

104
10



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

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

arrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40



Bogotá,
2020

110
440

Doctor(a)
CUBILLOS MENDOZA GERMAN ALONSO
Apoderado(a) y/o Representante de
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. , LTD.

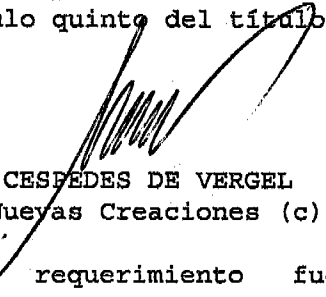
REFERENCIA	Radicación No.	9 122664
	Solicitud internacional	pct/jp2008/058798
	Fecha inicio fase nacional	08/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14361

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 17 Dic 2009
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia