



No. 11-111503-00000-0000

Fecha: 2011-08-31 11:25:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131



No. 11-111503-00000-0000

Fecha: 2011-08-31 11:25:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132



# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

## SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

54. TÍTULO \_\_\_\_\_  
COMPUESTOS DE 4-ISOPROPILFENILGLUCITOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL \_\_\_\_\_

71. SOLICITANTE \_\_\_\_\_  
TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO \_\_\_\_\_  
TOKYO, JAPON

74. APODERADO \_\_\_\_\_  
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ  
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., \_\_\_\_\_

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-111503- -00000-0000

Fecha: 2011-08-31 11:25:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN  
ENTRADA EN FASE DE SOLICITUD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-111503- -00000-0000

Fecha: 2011-08-31 11:25:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

1☒ Patente de Invención.  
☐ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.  
☒ Capítulo II.

2  
SOLICITANTE  
(71)

Nombre: TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.  
  
Dirección: 24-1, Takada 3-chome,  
Toshima-ku,  
Tokyo 170-8633,  
Japón  
  
Domicilio: Tokyo,  
Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐  
Cual \_\_\_\_\_  
  
Número \_\_\_\_\_

3  
REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ  
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35  
Teléfono: 347 36 11  
Fax: 211 86 50  
E-mail: [clientes@cavelier.com](mailto:clientes@cavelier.com)  
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐  
Cual \_\_\_\_\_  
  
Número 35.456.344 T.P 23.555

4  
INVENTOR (ES)  
(72)

1. Hiroyuki KAKINUMA  
c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.,  
24-1, Takada 3-chome,  
Toshima-ku,  
Tokyo 170-8633,  
Japón  
  
3 Tomomichi CHONAN  
c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.,  
24-1, Takada 3-chome,  
Toshima-ku,  
Tokyo 170-8633,  
Japón  
  
5. Fumiyasu SHIOZAWA  
c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.,  
24-1, Takada 3-chome,  
Toshima-ku,  
Tokyo 170-8633,  
Japón  
  
7. Kenichi KAWABE  
c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.,  
24-1, Takada 3-chome,  
Toshima-ku,  
Tokyo 170-8633,  
Japón

2. Yohei KOBASHI  
c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.,  
24-1, Takada 3-chome,  
Toshima-ku,  
Tokyo 170-8633,  
Japón  
  
4. Takahiro OI  
c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.,  
24-1, Takada 3-chome,  
Toshima-ku,  
Tokyo 170-8633,  
Japón  
  
6. Yuki IWATA  
c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.,  
24-1, Takada 3-chome,  
Toshima-ku,  
Tokyo 170-8633,  
Japón

5  
PCT (86)

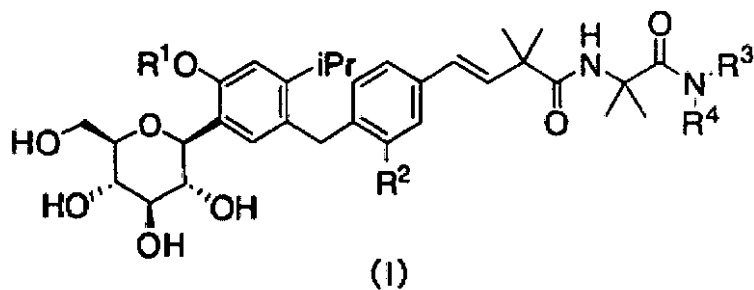
Solicitud Internacional No. PCT/JP2010/053187  
Publicación Internacional No. WO 2010/095768 A8

Fecha: 23 de febrero de 2010  
Fecha: 26 de agosto de 2010

|                                     |                                                                                                                                                                                                               |                                  |                                                |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------|
| 6                                   | Título (54)<br><b><u>COMPUESTOS DE 4-ISOPROPILFENILGLUCITOL</u></b>                                                                                                                                           |                                  |                                                |
| 7                                   | Clasificación Internacional (51) <u>C07D 309/010</u>                                                                                                                                                          |                                  |                                                |
| 8                                   | Prioridad<br>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                                                                               | (33) País de Origen<br><u>JP</u> | (32) Fecha<br><u>23 de febrero de 2009</u>     |
|                                     |                                                                                                                                                                                                               |                                  | (31) Número de Solicitud<br><u>2009-038776</u> |
| 9                                   | Comprobante de pago No.: <u>11-0081483</u> Fecha: <u>22 de agosto de 2011</u>                                                                                                                                 |                                  |                                                |
| 10                                  | <b>Anexos:</b>                                                                                                                                                                                                |                                  |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.                                                                                                                             |                                  |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.                                                                                                                 |                                  |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.                                                                                                       |                                  |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Poder de la sociedad <b>TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.</b>                                                                                                                                                   |                                  |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.                                                                                                                                              |                                  |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | Declaraciones.                                                                                                                                                                                                |                                  |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)                                                                                                                        |                                  |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/095768 A8.                                                                                                                                       |                                  |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)                                                                                                     |                                  |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.                                                                                                                                                            |                                  |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.                                                                                                                                                       |                                  |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, copia del contrato de acceso.                                                                                                                                                                 |                                  |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.                                                                         |                                  |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.                                                                                                                                               |                                  |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Arte final 12x12                                                                                                                                                                                              |                                  |                                                |
| <input type="checkbox"/>            | 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. |                                  |                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS                                                                                                                                                                          |                                  |                                                |

11

## FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

*Luz Clemencia de Paez*

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/095768 A8

Descripción:

Páginas 92 en español

Reivindicaciones: Número (s) 7

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

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

Notaría  
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 2

DE LA ESCRITURA NUMERO: 4268  
FECHA: 22/Agosto/2011

ACTO O CONTRATO:  
PODER ESPECIAL  
OTORGANTES:  
CAVELIER ABOGADOS



CERTIFICADO SC 3980-1  
PRESTACION DEL  
SERVICIO PUBLICO  
NOTARIAL  
ISO 9001:2000  
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41  
Correo Electrónico: [notariasexta@etb.net.co](mailto:notariasexta@etb.net.co)



ESCRITURA PUBLICA NUMERO: - - - - 4268 - - -

No. CUATRO MIL DOSCIENTOS SESENTA Y OCHO - - - -

FECHA: VEINTIDOS (22) DE AGOSTO - - - -

DEL AÑO DOS MIL ONCE (2011) - - - -

**NOTARIA SEXTA (6ª) DEL CIRCULO NOTARIAL DE BOGOTA D.C.**-----

**CLASE DE ACTO: PODER ESPECIAL**

**RAZON SOCIAL : CAVELIER ABOGADOS NIT : 860.041.367-3**

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, ante mí - - AMPARO QUINTERO ARTURO -

- - - - -Notario Sexto (6º) - - - - -de éste Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:-----

**CONSTANCIA SOBRE COMPARECENCIA Y DECLARACIONES ANTE EL NOTARIO :**-----

COMPARECIO : Con minuta (e-mail) el señor **CARLOS ALBERTO GALLON GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:-----

**ESTIPULACIONES:**

**PRIMERA.-** Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.** **SEGUNDA:** Que **TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón, domiciliada en 24-1, Takada 3-chomé, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 Japón, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. **TERCERA.-** Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555,



identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.336, identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

**CUARTO.-** Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. **QUINTO-** Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER**





\*01\*



\* 1 0 7 0 0 6 3 9 2 \*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

15 DE JULIO DE 2011 HORA 09:02:14

R032051265

PAGINA: 1 de 3

\*\*\*\*\*

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO ( CUNDINAMARCA ) . . .

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

| ESCRITURAS NO. | FECHA       | NOTARIA  | INSCRIPCION             |
|----------------|-------------|----------|-------------------------|
| 842            | 10-V-1.977  | 18. BTA. | 27-V-1.977-NO. 46.204   |
| 3.430          | 1-VII-1.980 | 6A. BTA. | 3-IX-1.980-NO. 89.582   |
| 4.844          | 10-IX-1.980 | 6A. BTA. | 8-X-1.980-NO. 91.261    |
| 432            | 10-II-1.983 | 6A. BTA. | 1-III-1.983-NO. 128.337 |

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

22 AGO. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO  
NOTARIA



|             |               |                 |                   |         |
|-------------|---------------|-----------------|-------------------|---------|
| 7.710       | 10-X-1.984    | 6A. BTA.        | 15-XI-1.984-NO.   | 1.579   |
| 7.305       | 21-X-1.985    | 6A. BTA.        | 18-XI-1.985-NO.   | 1.906   |
| 2.567       | 29-IV-1.987   | 6A. BTA.        | 7-V- 1.987-NO.    | 2.386   |
| 4.278       | 3-VII-1.987   | 6A. BTA.        | 23-VII-1987 NO.   | 215.652 |
| 2.657       | 25- IV-1.988  | 6A. BTA.        | 19- V -1988-NO.   | 2,740   |
| 9.033       | 21-XII-1.990  | 6A. BTA.        | 10- I - 1991-NO.  | 3.786   |
| 25          | 3- I -1.991   | 6A. BTA.        | 10- I - 1991-NO.  | 3.787   |
| 1.608       | 8-III-1.991   | 6A. BTA.        | 14-III- 1991-NO.  | 3.841   |
| 2.155       | 2-IV- 1.991   | 6A. BTA.        | 8-IV - 1991-NO.   | 3.862   |
| 797         | 7-II -1.991   | 6A. BTA.        | 7- V -1991-NO.    | 3.882   |
| 1.739       | 14-III-1.991  | 6A. BTA.        | 7- V -1991-NO.    | 3.881   |
| 5.886       | 21-VIII-1.991 | 6A. BTA.        | 27-VIII-1991 NO.  | 4.019   |
| 8.596       | 4-XII -1.991  | 6A. BTA.        | 16-III -1992 NO.  | 4.430   |
| 1.494       | 10-III -1.992 | 6A. BTA.        | 19-III -1992 NO.  | 4.436   |
| 4.205       | 8 -VII -1.992 | 6A. BTA.        | 15-VII -1992 NO.  | 4.554   |
| 8.829       | 16-XII -1.992 | 6A. BTA.        | 24-XII -1992 NO.  | 4.819   |
| 12          | 5-I -1.993    | 6 STAFE BTA     | 13-I -1993 NO.    | 4.850   |
| 4.877       | 29-VI -1.993  | 6 STAFE BTA     | 7-VII -1993 NO.   | 5.065   |
| 5.216       | 12-VII -1.993 | 6 STAFE BTA     | 16-VII -1993 NO.  | 5.077   |
| ACTA NO. 71 | 2-IX- 1.993   | JUNTA DE SOCIOS | 29-IX- 1993 NO.   | 5.174   |
| 2.034       | 18-IV- 1.995  | 6 STAFE BTA     | 27- IV -1995 NO.  | 5.937   |
| 2.227       | 25-IV-1.995   | 6 STAFE BTA     | 18-VIII-1.995 NO. | 6.092   |
| 7.594       | 12-XII-1.995  | 6 STAFE BTA     | 19- XII-1.995 NO. | 6.294   |
| 676         | 11- II-1.997  | 6 STAFE BTA     | 14- II -1.997 NO. | 6.873   |

CERTIFICA:

REFORMAS:

| E.P. NO. | FECHA      | NOTARIA     | CIUDAD | FECHA      | NO. INSC. |
|----------|------------|-------------|--------|------------|-----------|
| 0004506  | 1997/07/28 | 0006 BOGOTA | D.C.   | 1997/09/02 | 00007115  |
| 0002103  | 1998/04/08 | 0006 BOGOTA | D.C.   | 1998/04/21 | 00007426  |
| 0005326  | 1998/08/06 | 0006 BOGOTA | D.C.   | 1998/08/13 | 00007544  |
| 0005538  | 1998/08/14 | 0006 BOGOTA | D.C.   | 1998/08/27 | 00007564  |
| 0007760  | 1998/11/10 | 0006 BOGOTA | D.C.   | 1998/11/12 | 00007644  |
| 0006709  | 1997/11/04 | 0006 BOGOTA | D.C.   | 2000/12/04 | 00008481  |
| 0003034  | 2003/05/30 | 0006 BOGOTA | D.C.   | 2003/06/04 | 00882729  |
| 0003786  | 2004/07/16 | 0006 BOGOTA | D.C.   | 2004/07/28 | 00009703  |
| 0001432  | 2005/03/18 | 0006 BOGOTA | D.C.   | 2005/04/07 | 00009917  |
| 0004818  | 2005/08/22 | 0006 BOGOTA | D.C.   | 2005/08/26 | 00010008  |
| 0005506  | 2007/07/17 | 0006 BOGOTA | D.C.   | 2007/07/24 | 00010841  |
| 5453     | 2009/10/19 | 0006 BOGOTA | D.C.   | 2009/10/21 | 00012243  |
| 1336     | 2010/03/16 | 0006 BOGOTA | D.C.   | 2010/03/24 | 00012506  |
| 915      | 2011/02/28 | 0006 BOGOTA | D.C.   | 2011/03/03 | 00013022  |

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

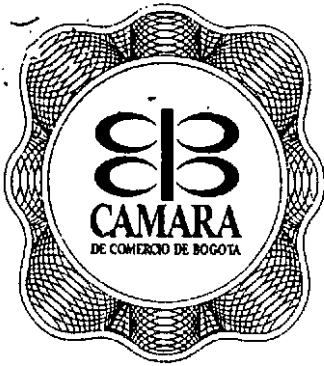
CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES

CERTIFICA:

27 AGO 2011 \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

AMPARO QUINTERO ARTURO  
NOTARIA



\*01\*



\* 1 0 7 0 0 6 3 9 3 \*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

15 DE JULIO DE 2011

HORA 09:02:14

R032051265

PAGINA: 2 de 3

\*\*\*\*\*

- SOCIO CAPITALISTA (S)

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

ZAPATA GIRALDO ADRIANA

C.C. 000000051680061

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

SARMIENTO CHARRY EDNA DARMELY

C.C. 000000052006265

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOBON FRANCO NATALIA

C.C. 000000051725514

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

OSORIO LOPEZ NIDIA

C.C. 000000039787682

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CORREA BARBOSA OSCAR FERNANDO

C.C. 000000079524634

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

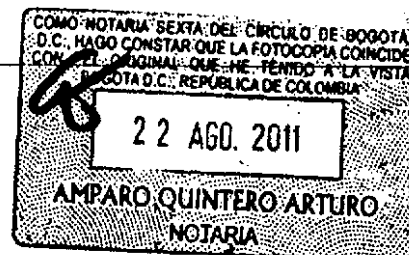
VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS ( 1200 ) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTAN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES



ESTATUTOS

CERTIFICA:

\*\* NOMBRAMIENTOS \*\*

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE                                                   | IDENTIFICACION       |
|----------------------------------------------------------|----------------------|
| PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO<br>CAVELIER GAVIRIA GERMAN | C.C. 000000002877924 |

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE                                                    | IDENTIFICACION         |
|-----------------------------------------------------------|------------------------|
| DIRECTORA<br>ZAPATA GIRALDO ADRIANA                       | C.C. 000000051680061   |
| REPRESENTANTE LEGAL<br>ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO    | N.I.T. 000008001722568 |
| REPRESENTANTE LEGAL<br>GALLON GIRALDO CARLOS              | C.C. 000000019066425   |
| REPRESENTANTE LEGAL<br>GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE | C.E. 000000000131100   |
| SOCIO COLECTIVO<br>GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE     | C.E. 000000000131100   |
| SOCIO COLECTIVO<br>ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO        | N.I.T. 000008001722568 |

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

| NOMBRE                                                                           | IDENTIFICACION       |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO<br>GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE | C.E. 000000000131100 |

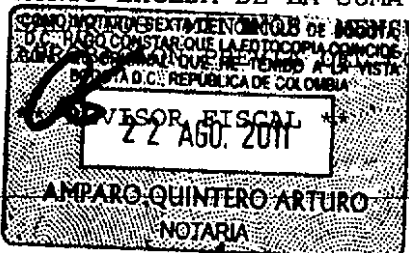
CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLON GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C ) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA ( 180 ) MIL MONEDAS DE MENSAJES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:





**\*01\***

\* 1 0 7 0 0 6 3 9 4 \*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

15 DE JULIO DE 2011

HORA 09:02:14

R032051265

PAGINA: 3 de 3

\* \* \* \* \*

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO

C.C. 000000002877024

QUE POR ACTA NO. 33 DE CONCEJO DEL 25 DE MARZO DE 2011, INSCRITA EL 10 DE MAYO DE 2011 BAJO EL NUMERO 00013098 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL SUPLENTE

PAEZ SANABRIA ALVARO

C.C. 000000019323543

CERTIFICA:

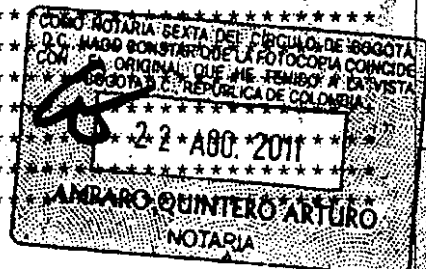
DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE  
FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A [www.supersociedades.gov.co](http://www.supersociedades.gov.co) PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

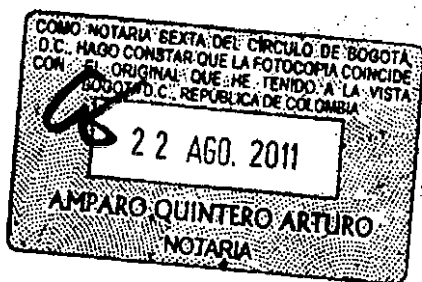
EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

[illegible]

VALOR : \$ 3,700

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban Q



1306 10

**CAVELIER**

**ABOGADOS**  
EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4a N° 72-35  
BOGOTÁ 8 - COLOMBIA

**REPRESENTACION**

**REPRESENTATION**

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

**TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

domiciliado (s) 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 Japan  
en/of

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circulo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

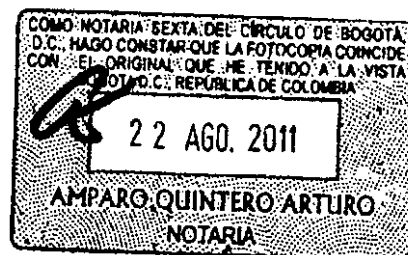
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar,

● CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the





admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this June 24, 2011

En/in Tokyo, Japan

Por/by Akira UEHARA  
President

Firma/Signature [Signature]



Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada.\*

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada\* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

\*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized.\*

In addition a legalized copy\* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

\*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

© CAVELIER ABOGADOS







CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascripto Notario Certifica: Que la firma que antecede de \_\_\_\_\_  
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de \_\_\_\_\_  
de la compañía \_\_\_\_\_  
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de \_\_\_\_\_  
que la dirección de dicha compañía es \_\_\_\_\_  
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.  
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.  
Dado y firmado en \_\_\_\_\_  
El \_\_\_\_\_

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of \_\_\_\_\_  
is authentic, that the signatory currently acts in the position of \_\_\_\_\_  
of the company \_\_\_\_\_  
a company currently existing and organized under the laws of \_\_\_\_\_  
that the address is \_\_\_\_\_  
and that the signatory has the power to grant this document.  
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.  
Given and signed in \_\_\_\_\_  
On \_\_\_\_\_

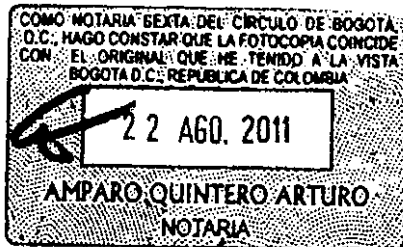
**APOSTILLE**  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....  
This public document  
2. has been signed by .....  
3. acting in the capacity of .....  
4. bears the seal/stamp of .....

**Certified**

5. at ..... 6. the .....  
7. by .....  
8. No. ....  
9. Seal/stamp ..... 10. Signature .....

© CAVELIER ABOGADOS





Registration No. 585 of 2011

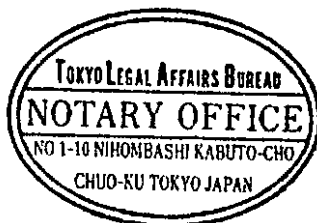
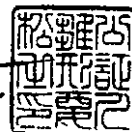
Notarial Certificate

This is to certify that Manami SEKIGUCHI, the attorney of Akira UEHARA, President of TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., a corporation duly organized and legally existing under the laws of Japan domiciled at 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 Japan, has stated in my very presence that said Akira UEHARA acknowledges himself to have signed the attached Power of Attorney in compliance with the authority bestowed on him as President of TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

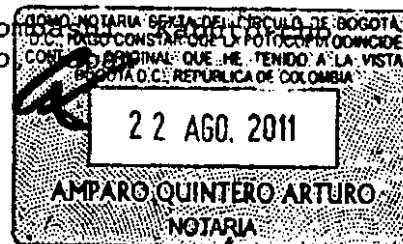
The foregoing was duly proven by the certified copy of the company register issued by Tokyo Legal Affairs Bureau, Japanese Government, dated May 26, 2011.

Dated this 14th day of July, 2011

*Younatsu Hinagata*  
Younatsu Hinagata, Notary  
Notary Public



No. 1-10, Nihonbashi Kabuto-cho,  
Chuo-ku, Tokyo





認 証

平成 23 年 登 簿 第

585

号

認

証

12

日本国政府東京法務局の平成 23 年 5 月 26 日付発行にかかる現在事項全部証明書により明らか  
なところであるが、東京都豊島区高田三丁目 24 番 1 号に所在する大正製薬株式会社の代表取締役で  
日本国法律に従って添付の書類に署名する権限を付与されている上原 明は、代理人 関口 麻奈美  
を通じ、該証書の署名が自己のものに相違ない旨、自認した。

よって、これを認証する。

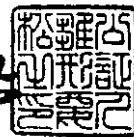
平成 23 年 7 月 14 日、本公証人役場において  
東京都中央区日本橋兜町 1 番 10 号

東京法務局所属

公 証 人

Notary

雛形 要 祐  
Youmatsu Hinagata



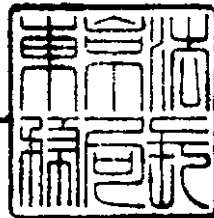
証 明

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 23 年 7 月 14 日

東京法務局長

相澤 恵



# APOSTILLE

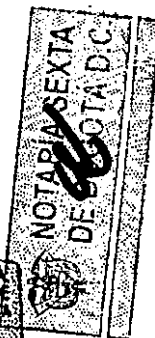
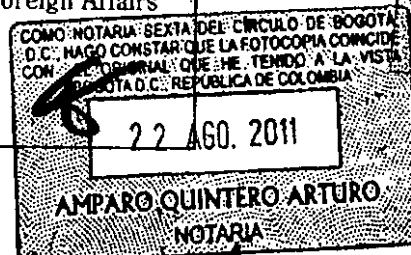
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN  
This public document
2. has been signed by Youmatsu Hinagata
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of Youmatsu Hinagata, Notary  
Certified
5. at Tokyo
6. JUL 14, 2011
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 11-Nº 004008
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE  
For the Minister for Foreign Affairs



Aparece documento de Representación de TAISHO PHARMACEUTICAL, LTD con domicilio en 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokio, 170-862 Japón; dado y firmado el 24 de junio, 2011 por Akira UEHARA, Presidente (aparece firma) (Aparece sello: Oficina de Asuntos Legales de Tokio, OFICINA DEL NOTARIO, NO 1-10 NIHOMBASHI KABUTO-CHO CHUO-KU TOKIO JAPÓN)

Aparece documento de Nota para Sociedades. Aparece Certificación Notarial

| APOSTILLA                                    |           |
|----------------------------------------------|-----------|
| (Convención de La Haya de Octubre 5 de 1961) |           |
| 1. País:                                     | .....     |
| 2. Este documento público                    | .....     |
| 3. ha sido firmado por                       | .....     |
| 4. actuando en calidad de                    | .....     |
| 5. lleva el sello/timbre de                  | .....     |
| CERTIFICA                                    |           |
| 6. en                                        | 6. el     |
| 7. por                                       | .....     |
| 8. No.                                       | .....     |
| 9. Sello/timbre                              | 10. Firma |

Registro No. 585 de 2011

Certificado Notarial

La presente es para certificar que Manami SEKIGUCHI, el abogado de Akira UEHARA, Presidente de TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., una sociedad debidamente organizada y que existe legalmente de conformidad con las leyes de Japón domiciliada en 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokio 170-8633 Japón, ha declarado en mi presencia, que dicho Akira UEHARA reconoce por sí mismo haber firmado el Poder de Abogado adjunto de conformidad con la autoridad otorga a él como Presidente de TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Lo anterior está debidamente probado por la copia certificada del registro de la compañía emitido por la Oficina de Asuntos Legales de Tokio, Gobierno Japonés, de fecha 26 de mayo, 2011.

(Aparece sello: Oficina de Asuntos Legales de Tokio, OFICINA DEL NOTARIO, NO 1-10 NIHOMBASHI KABUTO-CHO CHUO-KU TOKIO JAPÓN)

Fechado este 14 de julio, 2011.

(Aparece firma)

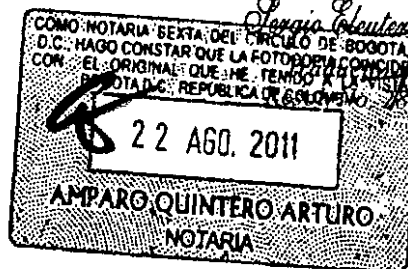
Youmatzu Hinagata Notario

Notario Público

No. 1-10, Nihombashi, Kabuto-cho

Chuo-ku, Tokio, Japón

| APOSTILLA                                                  |                                                   |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| (Convención de La Haya de Octubre 5 de 1961)               |                                                   |
| 1. País:                                                   | JAPÓN                                             |
| 2. Este documento público                                  | .....                                             |
| 3. ha sido firmado por                                     | Youmatzu Hinagata                                 |
| 4. actuando en calidad de                                  | Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio |
| 5. Lleva el sello/timbre de                                | Youmatzu Hinagata, Notario                        |
| Certifica                                                  |                                                   |
| 6. en Tokio                                                | 6. Julio 14, 2011                                 |
| 7. por el Ministro de Relaciones Exteriores                | .....                                             |
| 8. 11- No. 004008                                          | .....                                             |
| 9. Sello/timbre:                                           | 10. Firma                                         |
| (Aparece sello: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES JAPÓN) | (Aparece firma) Kazutoyo OYABE                    |
| Por el Ministro de Relaciones Exteriores                   |                                                   |



Interprete Oficial  
Minjusticia 1991



**ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día 14 de julio de 2011 por. **TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.** documento que está debidamente legalizado por Apostilla. -----

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLON GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. -----

hasta aquí la minuta presentada (e-mail)

**CONSTANCIA NOTARIAL:** (Artículo 9 Decreto Ley 960 de 1970). El Notario responde de la regularidad formal del instrumento que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados. Tampoco responde de la capacidad o aptitud legal de estos para celebrar el acto o contrato respectivo. ----

**OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION :** Leída la presente escritura pública por el Compareciente y habiéndosele hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartió su aprobación y en constancia la firma por ante mí el Notario que **AUTORIZA**. -----

**DERECHOS NOTARIALES :** RESOLUCION 11621 del 22 de diciembre año 2010, MODIFICADA POR LA RESOLUCION 11903 del 30 de diciembre de 2010  
\$ 44,000 ----- IVA : \$ 16,544 -----

**PAPEL NOTARIAL :** Esta escritura se extendió en las hojas de papel sellado números : 7-700135-642146, 7-700135-642139 -----

**EN BLANCO... EN BLANCO**

**CARLOS ALBERTO GALLON GIRALDO**

CC.# 19066425 Bm

Representante Legal **CAVELIER ABOGADOS**





AMPARO QUINTANA ARANGO  
NOTARIO SEXTO (6°) DE BOGOTÁ D.C.

|            |                               |
|------------|-------------------------------|
| Digitó     | Mile Atuesta/ año 2011-taisho |
| Revisó     | <i>h</i>                      |
| Identificó |                               |
| Cerro      | <i>NE</i>                     |

ES FIEL Y SEGUNDA COPIA ( FOTOCOPIA ) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 4268 DE FECHA AGOSTO 22 DE 2011.



COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 09 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION, O SUSTITUCIÓN, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTÁ, D.C. AGOSTO 23 DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



AMPARO QUINTERO ARTURO  
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

CAVELIER

ABOGADOS  
EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4a N° 72-35  
BOGOTA 8 - COLOMBIA

DOCUMENTO DE TRASPASO Y  
REPRESENTACION

Yo, (nosotros), abajo firmado (s)

domiciliado (s) en

aquí llamado (s) CEDENTE(s), propietario(s) de la(s)  
(s) en

como sigue:

declara(n) por el presente instrumento que cede(n) la(s)  
dicha(s)  
a

sociedad organizada y existente bajo las leyes de

domiciliada en

(aquí llamada la CESIONARIA). Por el presente acto, la CESIONARIA acepta dicho traspaso y nombra a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circulo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representar a la CESIONARIA, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que represente a la CESIONARIA en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

© CAVELIER ABOGADOS

ASSIGNMENT WITH  
REPRESENTATION

I (we), the undersigned Hiroyuki KAKINUMA, Yohei KOBASHI, Tomomichi CHONAN, Takahiro OI, Fumiyasu SHIOZAWA, Yuki IWATA and Kenichi KAWABE of c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., 24-1, Takada 3-chome,

Toshima-ku, Tokyo 170-8633 Japan, respectively

hereinafter the ASSIGNOR(s) owner of the 4-ISOPROPYLPHENYL GLUCITOL COMPOUNDS AS SGLT1 INHIBITORS in as follows:

declares by this document that assigns the mentioned 4-ISOPROPYLPHENYL GLUCITOL COMPOUNDS AS SGLT1 INHIBITORS to TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

a corporation organized and existent under the laws of Japan

and domiciled in 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 Japan

(which in this document will be called the ASSIGNEE). The ASSIGNEE accepts the said assignment and do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent the ASSIGNEE, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.



La representante podrá, en nombre de la CESIONARIA, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en su nombre, como demandante, como demandada, como litisconsortes, como agente oficiosa, como tercero, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy \_\_\_\_\_

The representative may, in the name of the ASSIGNEE, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Given and signed this July 6, 2011  
in Tokyo, Japan



18

Hiroyuki Kakinuma  
Cedente                      Hiroyuki KAKINUMA                      Assignor

Yohei Kobashi  
Cedente                      Yohei KOBASHI                      Assignor

Tomomichi Chonan  
Cedente                      Tomomichi CHONAN                      Assignor

Takahiro Oi  
Cedente                      Takahiro OI                      Assignor

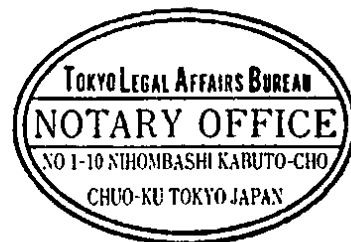
Fumiyasu Shiozawa  
Cedente                      Fumiyasu SHIOZAWA                      Assignor

Yuki Iwata  
Cedente                      Yuki IWATA                      Assignor

Kenichi Kawabe  
Cedente                      Kenichi KAWABE                      Assignor

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Akira Uehara  
Cesionario                      Akira UEHARA                      Assignee  
President





#### PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada\*.

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada\* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

\*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

#### PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

#### FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized\*.

In addition a legalized copy\* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

\*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

#### FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.



25

**CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)**

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de \_\_\_\_\_

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de \_\_\_\_\_ de la compañía \_\_\_\_\_

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de \_\_\_\_\_

que la dirección de dicha compañía es \_\_\_\_\_

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en \_\_\_\_\_

**NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)**

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of \_\_\_\_\_

is authentic, that the signatory currently acts in the position of \_\_\_\_\_ of the company \_\_\_\_\_

a company currently existing and organized under the laws of \_\_\_\_\_

that the address is \_\_\_\_\_

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in \_\_\_\_\_

On \_\_\_\_\_

**APOSTILLE**

**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

- 1. Country: .....  
This public document
- 2. has been signed by .....
- 3. acting in the capacity of .....
- 4. bears the seal/stamp of .....

**Certified**

- 5. at ..... 6. the .....
- 7. by .....
- 8. No. ....
- 9. Seal/stamp 10. Signature
- .....

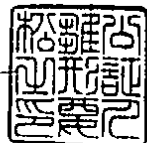
Registration No. 590 of 2011

Notarial Certificate

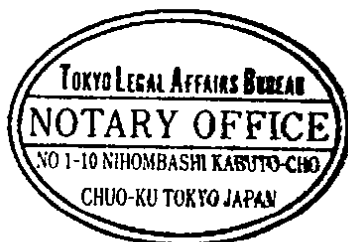
This is to certify that Kumiko AKUTSU, the attorney of Hiroyuki KAKINUMA, Yohei KOBASHI, Tomomichi CHONAN, Takahiro OI, Fumiyasu SHIOZAWA, Yuki IWATA and Kenichi KAWABE, respectively of c/o TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. of 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 Japan, have stated in my very presence that said Hiroyuki KAKINUMA, Yohei KOBASHI, Tomomichi CHONAN, Takahiro OI, Fumiyasu SHIOZAWA, Yuki IWATA and Kenichi KAWABE acknowledge themselves to have signed the attached Assignment with Representation.

Dated this 14th day of July, 2011.

*Younatsu Hinagata*  
Younatsu Hinagata, Notary



Notary Public



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



平成 23 年 登簿第

590

号

認

証

22

嘱託人 柿沼浩行、小橋陽平、長南具通、大井隆宏、塩澤史康、岩田由紀 及び 川部憲一 は、別添文書における各署名が自己のものに相違ない旨、代理人 坪 久美子 を通じ、本公証人に対し自認した。

よって、これを認証する。

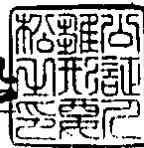
平成 23 年 7 月 14 日、本公証人役場において

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

雛形 要 祐  
Youmatsu Hinagata



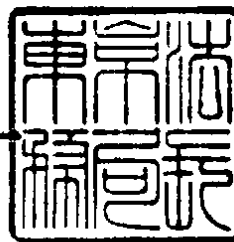
証 明

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 23 年 7 月 14 日

東京法務局長

相澤 恵一



# APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN  
This public document
2. has been signed by **Youmatsu Hinagata**
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of **Youmatsu Hinagata, Notary**

Certified

5. at Tokyo
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 11-Nº 004012

6. JUL 14, 2011

9. Seal/stamp:

10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE  
For the Minister for Foreign Affairs

23

Aparece Documento de Traspaso y Representación de Hiroyuki KAKINUMA, Yohei KOBASHI, Tomomichi CHONAN, Takahiro OI, Fumiyasu SHIOZAWA, Yuki IWATA y Kenichi KAWABE de c/o Taisho Pharmaceutical Co. Ltd. 24-1 Takada 3-chome. Toshima-ku. Tokio 170-8633 Japón, respectivamente de la invención COMPUESTOS DE 4-ISOPROPILFENIL GLUCITOL COMO INHIBIDORES DE SGLT1, de TAISHO PHARMACEUTICAL CO. LTD. De Japón con domicilio en 24-1 Takada 3-chome. Toshima-ku. Tokio 170-8633 Japón; Dado y firmado el 6 de julio, 2011 en Tokio, Japón

(Aparece hoja de firmas de cedentes: Hiroyuki KAKINUMA, Yohei KOBASHI, Tomomichi CHONAN, Takahiro OI, Fumiyasu SHIOZAWA. Yuki IWATA, Kenichi KAWABE de TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD

CESIONARIO Akira UEHARA, Presidente

(Aparece sello:  
OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO  
OFICINA DE NOTARIO  
NO 1-10 NHOMBASHI KABUTO-CHO  
CHUO-KU TOKIO JAPÓN)

Aparece Nota para Sociedades, Aparece Certificado Notarial de Sociedad

|                                                                  |                                |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>APOSTILLA</b><br>(Convención de La Haya de Octubre 5 de 1961) |                                |
| 1.                                                               | País: .....                    |
| Este documento público                                           |                                |
| 2.                                                               | ha sido firmado por .....      |
| 3.                                                               | actuando en calidad de .....   |
| 4.                                                               | lleva el sello/timbre de ..... |
| <b>CERTIFICA</b>                                                 |                                |
| 5.                                                               | en .....                       |
| 6.                                                               | el .....                       |
| 7.                                                               | por .....                      |
| 8.                                                               | No. ....                       |
| 9.                                                               | Sello/timbre .....             |
| 10.                                                              | Firma .....                    |

Registro No. 590 de 2011

Certificado Notarial

El presente es para certificar que Kumiko AKUTSU, el abogado de Hiroyuki KAKINUMA, Yohei KOBASHI, Tomomichi CHONAN, Takahiro OI, Fumiyasu

*Sergio Eleuterio Llorente Mendoza*  
Traductor e Interpretre Oficial  
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

SHIOZAWA, Yuki IWATA y Kenichi KAWABE respectivamente de c/o TAISHO PHARMACEUTICAL CO. LTD. de 24-1 Takada 3-chome. Toshima-ku. Tokio 170-8633 Japón ha declarado en mi presencia que dichos Hiroyuki KAKINUMA, Yohei KOBASHI, Tomomichi CHONAN, Takahiro OI, Fumiyasu SHIOZAWA, Yuki IWATA y Kenichi KAWABE reconocieron por sí mismos haber firmado la Cesión con Representación adjunta.

Fechado el 14 de julio de 2011-08-22

Aparece firma  
**Youmatsu Hinagata, Notario**  
Notario Público  
NO 1-10 NHOMBASHI KABUTO-CHO CHUO-KU TOKIO JAPÓN

(Aparece sello:  
OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO  
OFICINA DE NOTARIO  
NO 1-10 NHOMBASHI KABUTO-CHO  
CHUO-KU TOKIO JAPÓN)

| APOSTILLA                                                        |                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| (Convención de La Haya de Octubre 5 de 1961)                     |                                                                                      |
| 1. País:                                                         | JAPÓN                                                                                |
| Este documento público                                           |                                                                                      |
| 2. ha sido firmado por                                           | <b><u>Youmatsu Hinagata</u></b>                                                      |
| 3. actuando en calidad de                                        | Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio                                    |
| 4. Lleva el sello/timbre de                                      | <b><u>Youmatsu Hinagata , NOTARIO</u></b>                                            |
| Certifica                                                        |                                                                                      |
| 5. en Tokio                                                      | 6. JUL. 14.2011                                                                      |
| 7. por el Ministro de Relaciones Exteriores                      |                                                                                      |
| 8. 11- No 004012                                                 |                                                                                      |
| 9. Sello/timbre:                                                 | 10. Firma                                                                            |
| (Aparece sello:<br>MINISTERIO DE RELACIONES<br>EXTERIORES JAPÓN) | (Aparece firma)<br><b>Kazutoyo OYABE</b><br>Por el Ministro de Relaciones Exteriores |

*Sergio Eleuterio Llorente Mendoza*  
Traductor e Interprete Oficial  
Resol. No. 2835 Minjusticia 1991



## CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
26 August 2010 (26.08.2010)(10) International Publication Number  
**WO 2010/095768 A8**

PCT

(51) International Patent Classification:

C07D 309/10 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 31/351 (2006.01)

Pharmaceutical Co., Ltd., 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo, 1708633 (JP).

(21) International Application Number:

PCT/JP2010/053187

(74) Agents: ONO, Shinjiro et al.; YUASA AND HARA, Section 206, New Ohtemachi Bldg., 2-1, Ohtemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, 1000004 (JP).

(22) International Filing Date:

23 February 2010 (23.02.2010)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

2009-038776 23 February 2009 (23.02.2009) JP

(71) Applicant (for all designated States except US):  
TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP];  
24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo, 1708633 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KAKINUMA, Hiroyuki [JP/JP]; c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo, 1708633 (JP). KOBASHI, Yohei [JP/JP]; c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo, 1708633 (JP). CHONAN, Tomomichi [JP/JP]; c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo, 1708633 (JP). OI, Takahiro [JP/JP]; c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo, 1708633 (JP). SHIOZAWA, Fumiyasu [JP/JP]; c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo, 1708633 (JP). IWATA, Yuki [JP/JP]; c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo, 1708633 (JP). KAWABE, Kenichi [JP/JP]; c/o Taisho

Published:

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

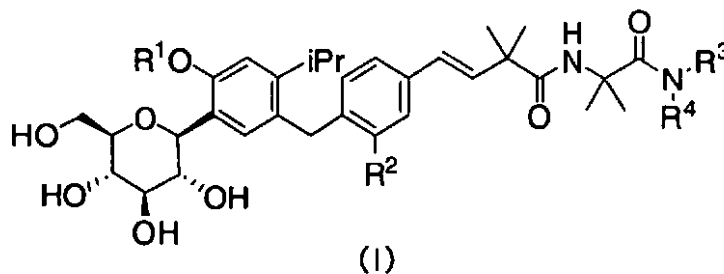
(48) Date of publication of this corrected version:

4 August 2011

(15) Information about Correction:

see Notice of 4 August 2011

(54) Title: 4-ISOPROPYLPHENYL GLUCITOL COMPOUNDS AS SGLT1 INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention provides 4-isopropylphenyl glucitol compounds which have no tendency to accumulate in the body and which inhibit SGLT1 activity to suppress postprandial hyperglycemia (or impaired glucose tolerance) through suppression of glucose absorption in the small intestine, whereby the compounds, for example, can suppress the onset of diabetes and metabolic syndrome or can treat these diseases. A 4-isopropylphenyl glucitol compound represented by the following formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof: [Chem. 1] wherein R<sup>1</sup> represents a hydrogen atom, etc., R<sup>2</sup> represents a methyl group, etc., R<sup>3</sup> represents a C<sub>1-4</sub> alkyl group substituted with an amino group(s), etc., and R<sup>4</sup> represents a hydrogen atom, etc.

126803

## COMPUESTOS DE 4-ISOPROPILFENILGLUCITOL

### CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a compuestos de 4-isopropilfenilglucitol que tienen actividad inhibitoria específica para el transportador de glucosa dependiente de sodio 1 (en adelante abreviado como "SGLT1", por conveniencia) que interviene en la absorción de glucosa y galactosa en el intestino delgado.

### ANTECEDENTES EN LA TÉCNICA

Los niveles de glucosa sanguínea se usan como biomarcador de síndrome metabólico, y las personas reciben el diagnóstico de diabetes si sus niveles de glucosa en sangre exceden 126 mg/dL. Además, incluso si los niveles de glucosa en sangre en ayunas descienden hasta el rango normal, algunas personas tienen niveles de glucosa en sangre dos horas posprandial de hasta 140 a 200 mg/dL y reciben el diagnóstico de deterioro de la tolerancia a glucosa (o hiperglucemia posprandial). Recientes estudios epidemiológicos han informado que el deterioro de la tolerancia a glucosa incrementa el riesgo de trastornos cardiovasculares (ver NPL 1 y NPL 2). Además, se ha informado que la terapia de ejercicio y/o medicación no sólo suprime el desarrollo de diabetes tipo II a partir de deterioro de la tolerancia a glucosa, sino que además suprime significativamente el inicio de hipertensión (ver NPL 3).

En vista de lo anterior, la supresión de hiperglucemia posprandial tiene importancia para suprimir en inicio de diabetes y/o síndrome metabólico, y en consecuencia ha habido una creciente demanda de fármacos

usados para controlar la hiperglucemia posprandial.

Como agentes para mejorar la hiperglucemia posprandial, se han usado ampliamente y convencionalmente los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, que inhiben las azúcar hidrolasas y así retrasan la absorción de azúcar desde el intestino delgado. Además de estos agentes, se han desarrollado otros agentes con un nuevo mecanismo de acción para mejorar la hiperglucemia posprandial.

En el epitelio del intestino delgado de los mamíferos, el transportador de glucosa dependiente de sodio 1 (SGLT1) se expresa con gran frecuencia. Es sabido que SGLT1 actúa con dependencia de sodio y juega un papel importante en el transporte activo de glucosa o galactosa en el intestino delgado. Sobre la base de estos hallazgos, se han informado derivados de pirazol que inhiben la actividad de SGLT1 para así suprimir la absorción de glucosa de una comida y se pueden usar para la prevención o el tratamiento de la hiperglucemia posprandial (ver PTL 1 a PTL 6). Por otra parte, el transportador de glucosa dependiente de sodio 2 (SGLT2) se expresa con alta frecuencia en el riñón, y la glucosa filtrada por los glomérulos se reabsorbe a través de SGLT2 (ver NPL 4). Además, se ha informado que luego de la inhibición de la actividad de SGLT2, la excreción de azúcar a la orina se ve facilitada, a fin de inducir una acción hipoglucemiante (ver NPL 5). Los inhibidores de SGLT2 se caracterizan por tener una excelente acción hipoglucemiante para reducir los niveles casuales de glucosa en sangre, pero su acción para controlar la hiperglucemia posprandial es baja, a diferencia de los inhibidores de SGLT1. Además, un informe sobre los derivados de C-fenilglucitol establece que inhibe no sólo la actividad de SGLT1 sino también la actividad de SGLT2

28

al mismo tiempo (ver PTL 7).

Por otra parte, en el caso de los fármacos requeridos para ser administrados en forma continua, incluso los agentes para mejorar la hiperglucemia posprandial, es importante tener un amplio margen de seguridad entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica o con efectos secundarios. En particular, en el caso de fármacos con tendencia a permanecer en el organismo, es difícil controlar su dosificación requerida para el tratamiento, por lo que se desarrolla un efecto excesivo del fármaco como consecuencia de la suma de fármacos residuales remanentes en el organismo, lo cual conduce a toxicidad y efectos secundarios inesperados. Por ejemplo, es sabido que los fármacos catiónicos cuya molécula tiene un grupo hidrofílico (por ejemplo, una amina terciaria) y un grupo hidrofóbico (por ejemplo, un anillo aromático) se unen a los fosfolípidos a través de enlaces hidrofóbicos y son captados por lisosomas y en consecuencia se acumulan en todos los órganos del cuerpo. Como ejemplos típicos, se demostró que la cloroquina causa retinopatía, mientras que la perhexilina da origen a un problema de neuropatía, dado que induce cambios en el pulmón y el cerebelo (ver NPL 6).

Por lo tanto, es deseable que los fármacos sean excretados rápidamente del organismo después de desarrollar su eficacia. En particular, se desea que los agentes para mejorar la hiperglucemia posprandial, que deben ser administrados continuamente estén libres del problema de acumulación en el organismo.

#### LISTA DE CITAS

#### BIBLIOGRAFÍA DE PATENTES

PTL 1: Publicación Internacional N.º WO 2002/098893

- PTL 2: Publicación Internacional N.º WO 2004/014932  
PTL 3: Publicación Internacional N.º WO 2004/018491  
PTL 4: Publicación Internacional N.º WO 2004/019958  
PTL 5: Publicación Internacional N.º WO 2005/121161  
PTL 6: Publicación Internacional N.º WO 2004/050122  
PTL 7: Publicación Internacional N.º WO 2007/136116

#### BIBLIOGRAFÍA NO DE PATENTES

NPL 1: Pan XR, et al. Diabets Care, vol. 20, p. 537, 1997

NPL 2: M Tominaga, et al. Diabets Care, vol. 22, p. 920, 1999

NPL 3: J.-L. Chiasson, et al. Lancet, vol. 359, p. 2072, 2002

NPL 4: E. M. Wright, Am. J. Physiol. Renal. Physiol., vol. 280, p. F10, 2001

NPL 5: G. Toggenburger, et al. Biochem. BioPhys. Acta., vol. 688, p. 557, 1982

NPL 6: Folia Pharmacol. Jpn. vol. 113, p. 19, 1999

#### SÍNTESIS DE LA INVENCION

##### PROBLEMA TÉCNICO

El objeto de la presente invención consiste en proveer compuestos o sus sales que tengan efecto inhibitorio contra SGLT1, que tengan un amplio margen de seguridad entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica o de efectos secundarios, así como preparaciones farmacéuticas que los comprenden.

##### SOLUCIÓN DEL PROBLEMA

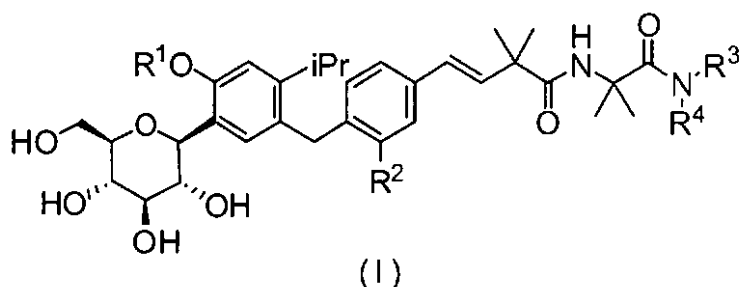
Se halló que los derivados de C-fenilglucitol descritos en PTL 7 tenían una tendencia a permanecer en el riñón sin ser excretados. Sobre la base de este hecho,

los inventores de la presente invención han hecho extensos e intensivos esfuerzos por investigar compuestos sin el problema de acumulación en el organismo. Como consecuencia, los inventores hallaron que los compuestos de 4-isopropilfenilglucitol representados por la siguiente fórmula (I), que se obtienen, en particular, al introducir un grupo isopropilo en el anillo de benceno directamente adosado al resto de azúcar e introducir un grupo butenoílo con un grupo amino en el otro anillo benceno, inesperadamente no tienen tendencia a permanecer en el riñón. Este descubrimiento condujo a la compleción de la presente invención.

A continuación se proveen formas de realización para los compuestos de 4-isopropilfenilglucitol de la presente invención (en adelante referidos como "los compuestos de la presente invención").

(1) Un compuesto de 4-isopropilfenilglucitol representado por la siguiente fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

[Quím. 1]



en donde

$R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,

$R^2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

$R^3$  representa un "grupo alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un grupo amino o grupos amino o un grupo di-alquil  $C_{1-4}$ -

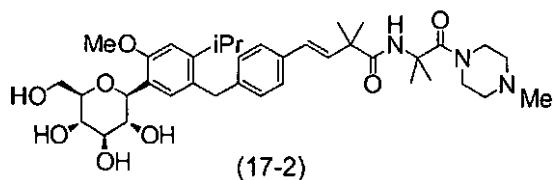
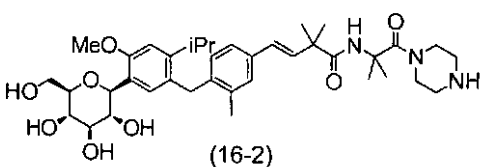
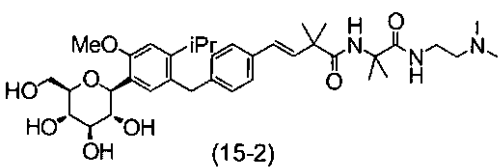
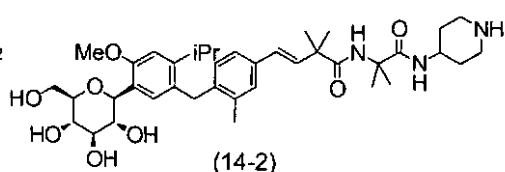
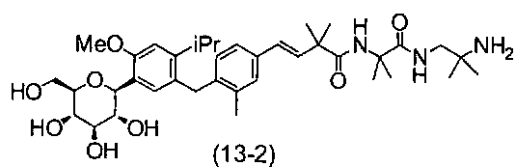
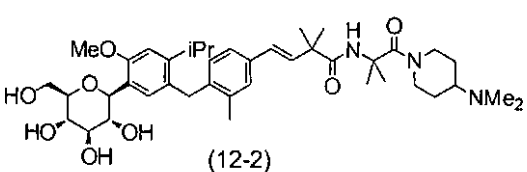
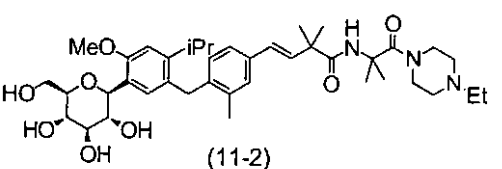
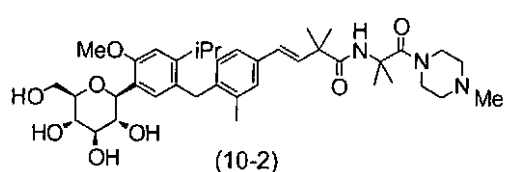
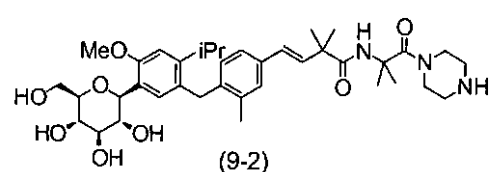
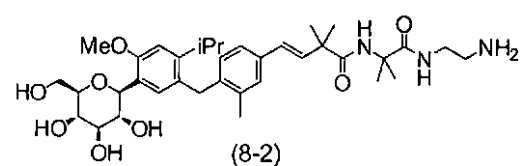
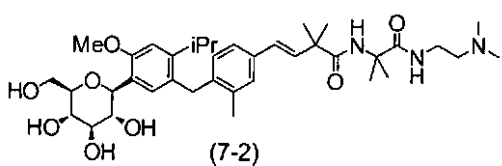
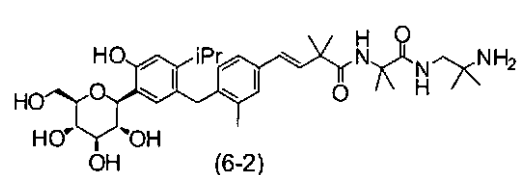
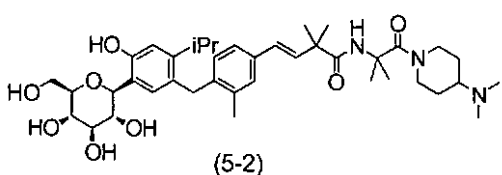
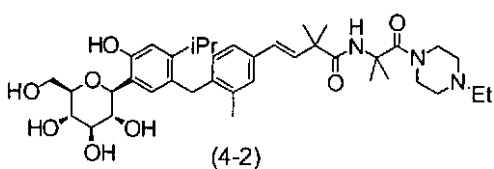
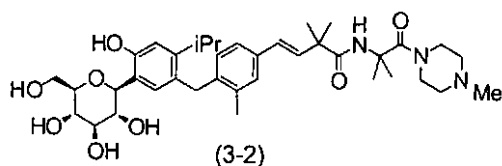
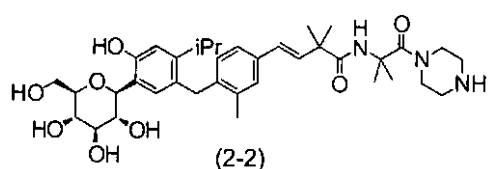
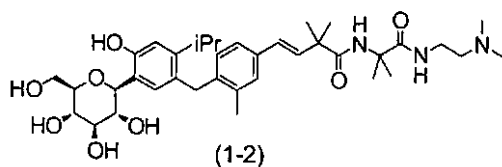
amino o grupos di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino" o un grupo piperidilo, y

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o, de modo alternativo, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con su átomo de nitrógeno adyacente, forman un grupo piperidino o un grupo piperazinilo, que puede estar sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o grupos alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo dimetilamino o grupos dimetilamino.

(2) Un compuesto de 4-isopropilfenilglucitol seleccionado del siguiente grupo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[Quím. 2]

7

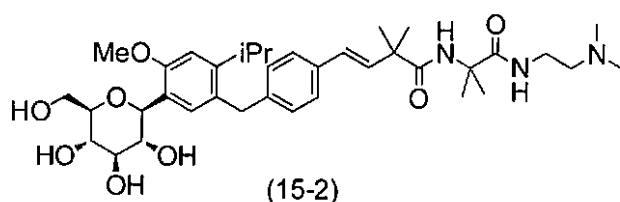
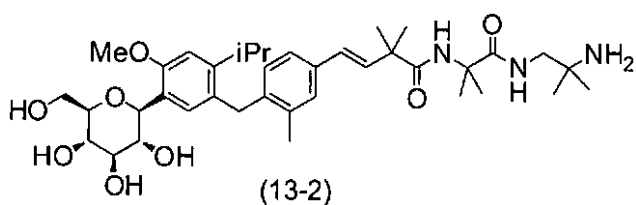
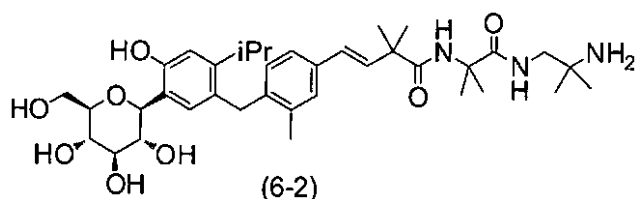
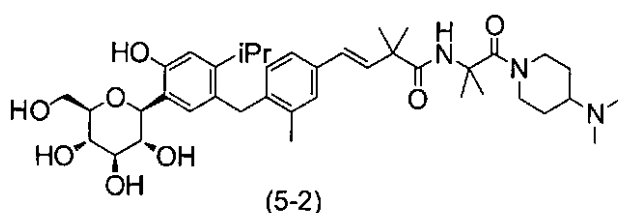
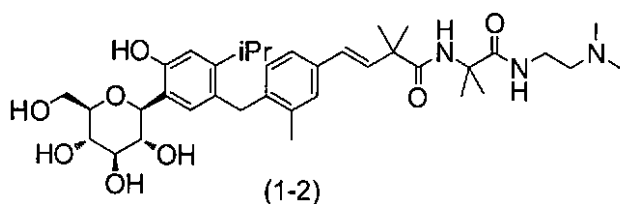


(3) Un compuesto de 4-isopropilfenilglucitol



seleccionado del siguiente grupo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[Quím. 3]



(4) Una preparación farmacéutica, que comprende el compuesto de 4-isopropilfenilglucitol de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (3) anteriores o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

(5) Un inhibidor de la actividad del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 (SGLT1), que comprende el

compuesto de 4-isopropilfenilglucitol de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (3) anteriores o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

(6) Un agente para mejorar la hiperglucemia posprandial, que comprende el compuesto de 4-isopropilfenilglucitol de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (3) anteriores o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

(7) Un agente preventivo o terapéutico para diabetes, que comprende el compuesto de 4-isopropilfenilglucitol de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (3) anteriores o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

(8) Uso del compuesto de 4-isopropilfenilglucitol de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (3) anteriores o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de agentes preventivos o terapéuticos para diabetes.

(9) Un método para prevenir o tratar diabetes, que comprende la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de 4-isopropilfenilglucitol de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (3) anteriores o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

#### EFFECTOS VENTAJOSOS DE LA INVENCION

La presente invención permite proveer compuestos de 4-isopropilfenilglucitol que no tienen tendencia a acumularse en el organismo y que inhiben la actividad de SGLT1.

#### DESCRIPCION DE LAS FORMAS DE REALIZACION

Los términos y frases usados en la presente se definen de la siguiente manera.

La expresión "grupo alquilo  $C_{1-4}$ " implica un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo y un grupo ter-butilo.

La expresión "grupo di-alquil  $C_{1-4}$ -amino" implica un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo  $C_{1-4}$ . Los ejemplos incluyen un grupo dimetilamino y un grupo dietilamino.

Además, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" implica, por ejemplo, una sal con un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, amonio o un alquilamonio o una sal con un ácido mineral o un ácido orgánico. Los ejemplos incluyen una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de amonio, una sal de aluminio, una sal de trietilamonio, una sal de formiato, una sal de acetato, una sal de propionato, una sal de butirato, una sal de hexanoato, una sal de octanoato, una sal de trifluoroacetato, una sal de maleato, una sal de tartrato, una sal de citrato, una sal de estearato, una sal de succinato, una sal de etilsuccinato, una sal de lactobionato, una sal de gluconato, una sal de glucuronato, una sal de glucoheptato, una sal de glutarato, una sal de pimelato, una sal de suberato, una sal de azelato, una sal de sebacato, una sal de 1,9-nonandicarboxilato, una sal de dodecandioato, una sal de tridecandioato, una sal de tetradecandioato, una sal de pentadecandioato, una sal de hexadecandioato, una sal de heptadecandioato, una sal de benzoato, una sal de 2-hidroxibenzoato, una sal de metansulfonato, una sal de etansulfonato, una sal de

etandisulfonato, una sal de 2-hidroxietansulfonato, una sal de bencensulfonato, una sal de p-toluensulfonato, una sal de 1,5-naftalendisulfonato, una sal de laurilsulfato, una sal de lactato, una sal de hipurato, una sal de fumarato, una sal de malonato, una sal de trans-cinamato, una sal de malato, una sal de aspartato, una sal de glutamato, una sal de adipato, una sal con cisteína, una sal con N-acetilcisteína, una sal de clorhidrato, una sal de bromhidrato, una sal de fosfato, una sal de sulfato, una sal de yodhidrato, una sal de nicotinato, una sal de oxalato, una sal de picrato, una sal de tiocianato, una sal de undecanoato, una sal con un polímero de acrilato y una sal con un polímero de carboxivinilo.

La frase "agente para mejorar la hiperglucemia posprandial" pretende significar un fármaco que suprime la hiperglucemia posprandial a fin de así suprimir el inicio de las enfermedades relacionadas con la hiperglucemia posprandial (por ejemplo, diabetes, síndrome metabólico) o tratar dichas enfermedades. Tal como se usa en la presente, el término "hiperglucemia posprandial" pretende significar un estado en el cual los niveles de glucosa en sangre están anormalmente elevados después de una comida, más específicamente un estado en el cual los niveles de glucosa en sangre de dos horas posprandial superan 140 mg/dl.

La utilidad de los compuestos de la presente invención se describe más adelante (para los detalles, ver los ejemplos de prueba descritos más adelante).

Los compuestos de la presente invención tienen fuerte actividad inhibitoria de SGLT1 y también tienen algo de actividad inhibitoria de SGLT2, aunque débil. Además, los compuestos de la presente invención tienen un efecto hipoglucemiante tan fuerte como los compuestos

descritos en el documento WO 2007/136116. Además, los compuestos descritos en el documento WO 2007/136116 tienden a permanecer en el riñón sin ser excretados, incluso el día 7 después de la administración oral de 1 mg/kg, mientras que los compuestos de la presente invención exhibieron una propiedad característica de que incluso cuando se administran durante 3 días consecutivos en una dosis de 3 mg/kg, inesperadamente no permanecen en el riñón al día 2 siguiente.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención no tienen tendencia a permanecer en el organismo y tienen menos probabilidades de causar efectos secundarios y toxicidad debido a la administración continua, y en consecuencia parecen tener excelentes propiedades prácticas como preparaciones farmacéuticas.

Cuando los compuestos de la presente invención se proveen en la forma de preparaciones farmacéuticas, se pueden seleccionar diversos tipos de formas de dosificación adecuadas tales como sólidos y soluciones. En este caso, también se puede(n) incorporar un(os) portador(es) farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dicho portador incluyen excipientes, extensores, aglutinantes, agentes desintegrantes, agentes de cobertura, agentes de cubierta de azúcar, agentes de ajuste del pH, solubilizantes, o solventes acuosos o no acuosos de uso común. Los compuestos de la presente invención y estos portadores se pueden formular en comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas de dosificación.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden proveer en la forma de comprimidos orales al ser mezclados y comprimidos con excipientes y

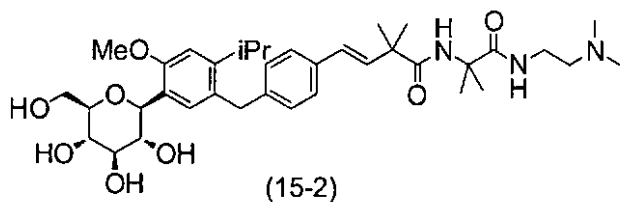
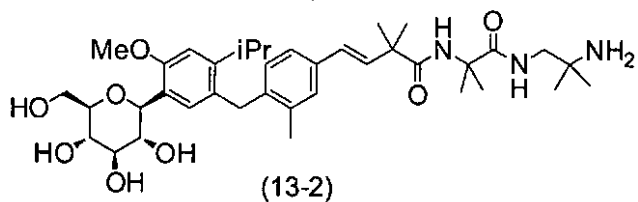
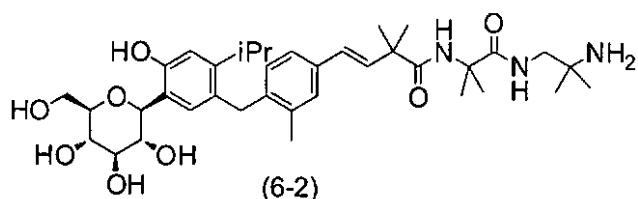
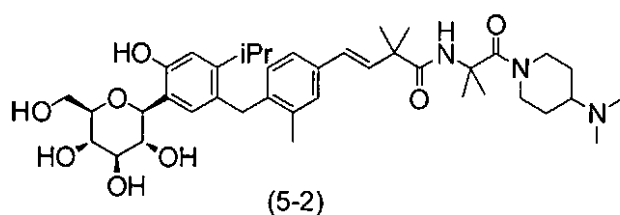
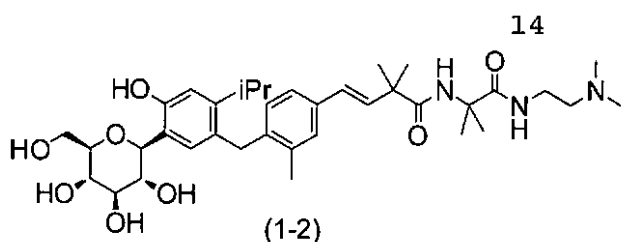
similares de uso común para la fabricación de preparaciones sólidas.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden incluir, por ejemplo, en  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrina o ciclodextrina metilada para mejorar su solubilidad.

La dosis de los compuestos de la presente invención variará según la enfermedad o el síntoma a tratar, el peso corporal, la edad, el sexo, la vía de administración, etc. La dosis diaria para adultos es de 0,1 a 1000 mg/kg de peso corporal, con preferencia 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal, y con mayor preferencia 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal, dados como dosis única o en dosis divididas.

Como formas de realización preferidas de la presente invención, se pueden presentar los siguientes compuestos, los cuales se preparan en la sección de Ejemplos.

[Quím. 4]



A continuación, se explicará con mayor detalle cómo preparar el compuesto (I) de la presente invención por medio de algunos ejemplos, pero no está limitada a los casos particulares ilustrados más abajo.

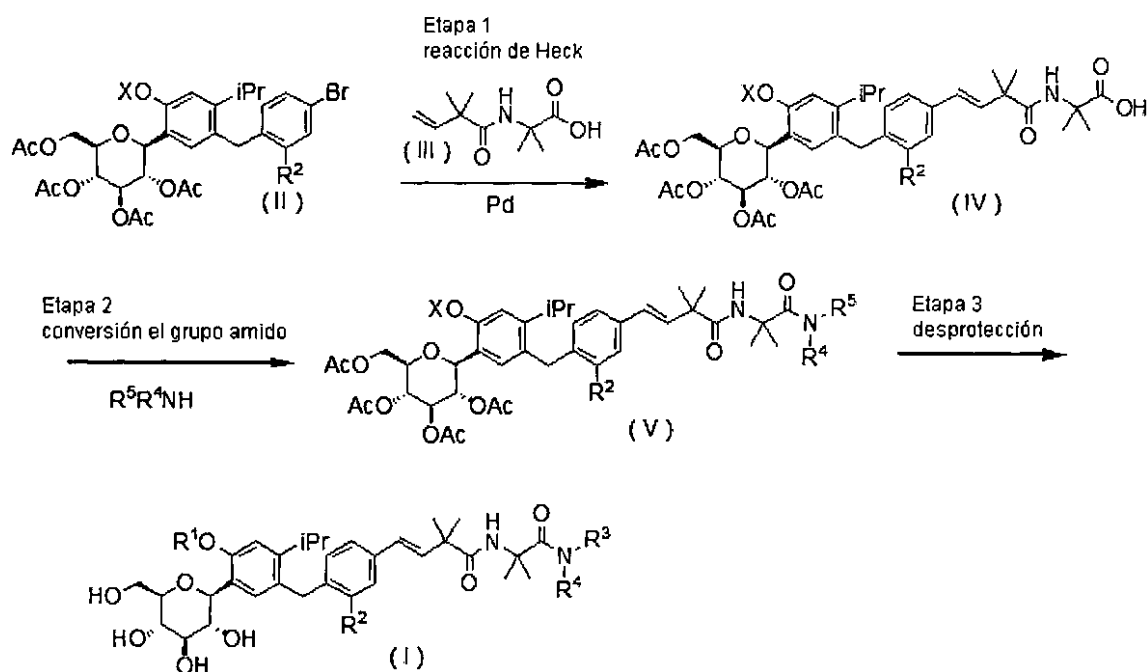
#### Procedimiento de preparación 1

El compuesto (I) de la presente invención se puede sintetizar de la siguiente manera.

En el siguiente esquema, X representa un grupo acetilo o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>5</sup> representa R<sup>3</sup> o R<sup>3</sup> en

donde el grupo amino está protegido con *tert*-butilcarbonato (Boc) y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

[Quím. 5]



#### (1) Etapa 1 (reacción de Heck)

El compuesto (II) y ácido olefincarboxílico (III) se pueden someter a una reacción de Heck en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de fosfina y una base apropiada para dar el compuesto (IV). Los ejemplos de un catalizador de paladio usado para este fin incluyen acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dibencilidenacetonaaladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio y paladio sobre carbón activado. Los ejemplos de un ligando de fosfina incluyen trifenilfosfina y tri-*O*-tolilfosfina. Asimismo, los ejemplos de una base disponible para usar incluyen trietilamina, *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de cesio y *t*-



butóxido de potasio. Los ejemplos de un solvente disponible para usar en la reacción incluyen acetonitrilo, tolueno y tetrahidrofurano. La temperatura de reacción varía de 0 °C a temperatura de reflujo o se puede usar microondas en lugar de ello.

(2) Etapa 2 (conversión en el grupo amido)

El compuesto (IV) se puede condensar por deshidratación con una amina ( $R^5R^4NH$ ) para dar el compuesto (V). Los ejemplos de un solvente preferidos para usar en esta reacción incluyen cloroformo, diclorometano y N,N- dimetilformamida. Los ejemplos de un agente de condensación de deshidratación preferido a tal fin incluyen N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-etil-N'-3-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDC·HCl), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y EDC·HCl / 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (HOBt·H<sub>2</sub>O). La temperatura de reacción en este caso varía de 0 °C a 60 °C.

(3) Etapa 3 (desprotección)

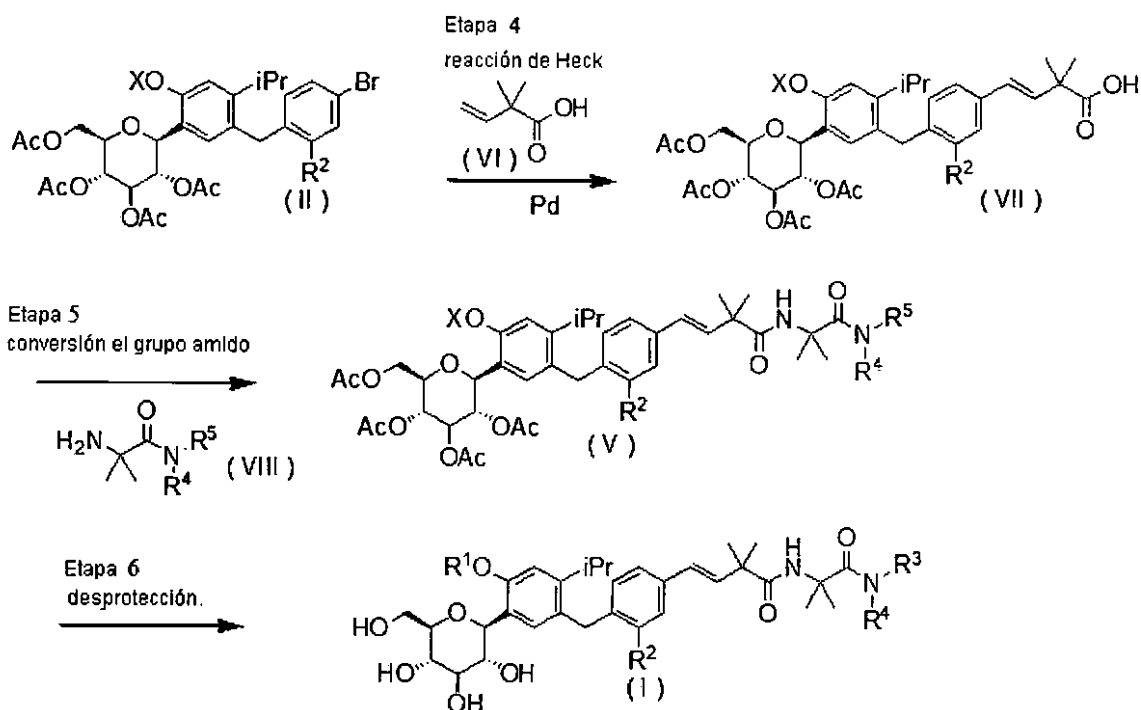
El grupo Boc en el compuesto (V) se puede eliminar en condiciones ácidas y los grupos acetilo (Ac) se pueden eliminar en condiciones básicas para dar el compuesto (I). El grupo Boc se trata con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético con o sin un solvente (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dioxano). Para los grupos acetilo, es posible usar una base tales como metóxido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o trietilamina. Los ejemplos de un solvente preferido a tal fin incluyen metanol, etanol y metanol acuoso. La temperatura de reacción en este caso varía de 0 °C a 60 °C.

Procedimiento de preparación 2

El compuesto (I) de la presente invención también se puede sintetizar a través de otra ruta mostrada más

abajo. En el esquema mostrado más abajo, los símbolos son como se definieron más arriba.

[Quím. 6]



#### (4) Etapa 4 (reacción de Heck)

El compuesto (II) y ácido olefincarboxílico (VI) se pueden usar y someter a la reacción de Heck tal como se indica en la Etapa 1 del Procedimiento de preparación 1 para dar el compuesto (VII).

#### (5) Etapa 5 (conversión en grupo amido)

El compuesto (VII) y amina (VIII) se pueden usar y condensar a través de deshidratación tal como se indica en la Etapa 2 del Procedimiento de preparación 1 para dar el compuesto (V).

#### (6) Etapa 6 (desprotección)

El compuesto (V) obtenido con anterioridad se puede convertir en el compuesto (I) por reacción de desprotección tal como se indica en la Etapa 3 del Procedimiento de preparación 1.

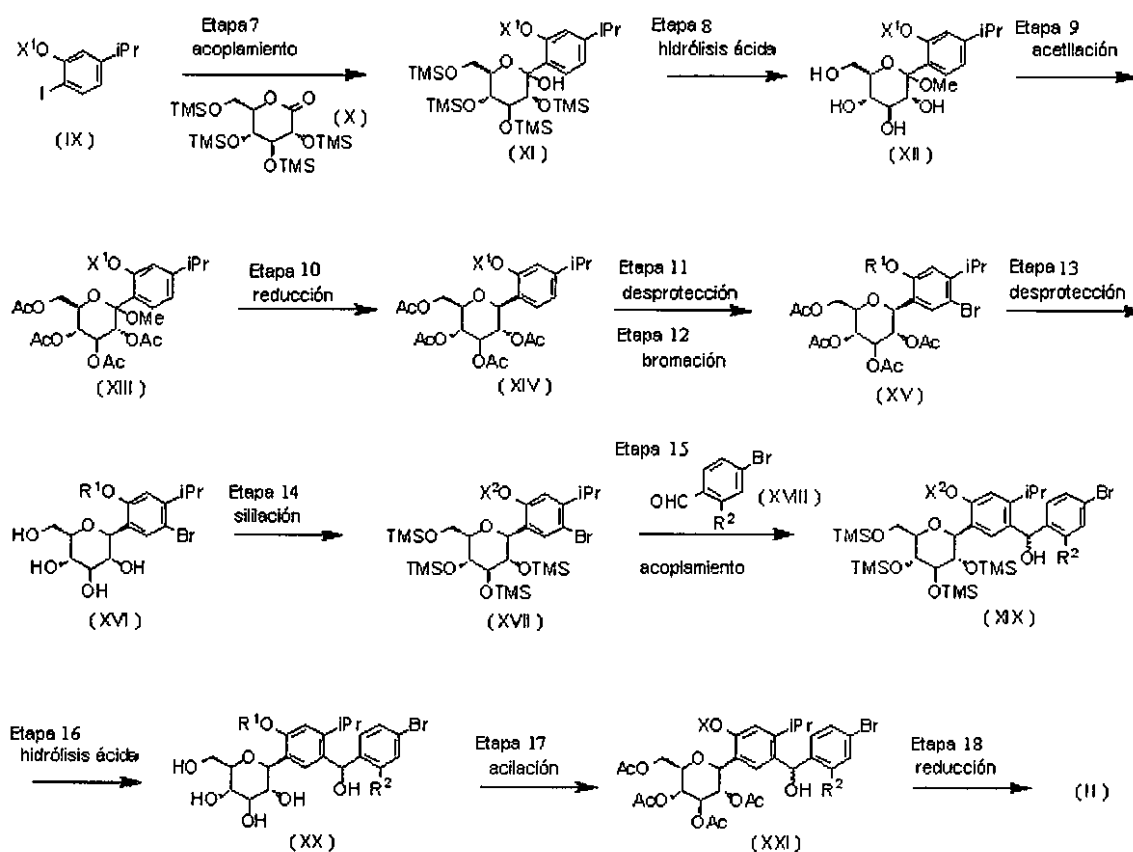
## Procedimiento de preparación 3

## Procedimiento de preparación para el intermediario (II)

A continuación se ilustrará cómo preparar el intermediario (II), que se requiere para la preparación del compuesto (I) de la presente invención.

En el esquema mostrado más abajo,  $X^1$  representa un grupo bencilo o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  $X^2$  representa un grupo trimetilsililo o un grupo alquilo  $C_{1-4}$  y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

[Quím. 7]



## (7) Etapa 7 (acoplamiento)

El compuesto (IX) se puede tratar con un reactivo organometálico (por ejemplo, n-butil-litio, sec-butil-litio, ter-butil-litio) para preparar un reactivo de aril-litio. A este reactivo, se puede añadir gluconolactona (X) para dar el compuesto (XI). Los

ejemplos de un solvente disponible para usar en esta reacción incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico y tolueno. La temperatura de reacción varía de  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente, con preferencia de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

(8) Etapa 8 (hidrólisis ácida)

Junto con la eliminación de los grupos sililo en el compuesto (XI) en metanol en condiciones ácidas, se puede convertir la posición del resto de azúcar en éter metílico para dar el compuesto (XII). Los ejemplos de un ácido usado para este fin incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico monohidrato, p-toluensulfonato de piridinio, fluoruro de hidrógeno y piridina y  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ . A pesar de que la temperatura de la reacción variará según el tipo de ácido por usar, varía de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , con preferencia de  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

(9) Etapa 9 (acetilación)

Los grupos hidroxilo en el compuesto (XII) se pueden proteger con grupos acetilo para dar el compuesto (XIII). El compuesto (XII) se puede hacer reaccionar con, por ejemplo, anhídrido acético o cloruro de acetilo en un solvente en presencia de una base apropiada para dar el compuesto (XIII). Los ejemplos de un solvente disponible para usar en la reacción incluyen cloroformo, diclorometano, dioxano, acetato de etilo, tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida. Los ejemplos de una base preferida a tal fin incluyen trietilamina, colidina y piridina. Como catalizador de reacción, se puede usar 4-dimetilaminopiridina. La temperatura de reacción con preferencia varía de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente.

(10) Etapa 10 (reducción)

El compuesto (XIII) se puede hacer reaccionar con

Et<sub>3</sub>SiH, i-Pr<sub>3</sub>SiH, t-BuMe<sub>2</sub>SiH o Ph<sub>2</sub>SiHCl en presencia de un ácido de Lewis para dar el compuesto (XIV). Los ejemplos de un ácido de Lewis disponible para usar en esta reacción incluyen BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, CF<sub>3</sub>COOH, InCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, TMSOTf, ácido p-toluensulfónico y ácido metansulfónico. Los ejemplos de un solvente incluyen cloroformo, diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo o solventes mixtos de ellos y se prefieren solventes mixtos con acetonitrilo, tales como acetonitrilo/cloroformo, acetonitrilo/diclorometano, acetonitrilo/tetrahidrofurano, acetonitrilo/tetrahidrofurano/tolueno, etc. La temperatura de reacción en este caso varía de -60 °C a 25 °C, con preferencia de -30 °C a 25 °C.

(11) Etapa 11 (desprotección)

En un caso en que X<sup>1</sup> en el compuesto (XIV) fuera un grupo bencilo, la desbencilación se puede llevar a cabo por hidrogenación catalítica bajo una atmósfera de hidrógeno usando un catalizador tales como paladio sobre carbón activado, hidróxido de paladio o platino-paladio sobre carbón activado. Entre ellos, se prefiere paladio sobre carbón activado o hidróxido de paladio como catalizador. Los ejemplos de un solvente disponible para usar en esta reacción incluyen metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, ácido acético, y solventes mixtos de ellos. La temperatura de reacción varía de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, prefiriendo la temperatura ambiente.

(12) Etapa 12 (bromación)

El compuesto (XIV) o el compuesto obtenido en la Etapa 11 anterior se puede hacer reaccionar con bromo, N-bromosuccinimida, bromuro de hidrógeno o similares en un solvente para dar el compuesto (XV). Los ejemplos de un solvente disponible para usar en la reacción incluyen

cloroformo, diclorometano, ácido acético, metanol y N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción en este caso varía de 0 °C a temperatura ambiente.

(13) Etapa 13 (desprotección)

Los grupos acetilo en compuesto (XV) se pueden eliminar en condiciones básicas para dar el compuesto (XVI). Los ejemplos de una base disponible para usar incluyen metóxido de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y trietilamina. Los ejemplos de un solvente preferido a tal fin incluyen metanol, etanol y metanol acuoso. La temperatura de reacción en este caso varía de 0 °C a 60 °C.

(14) Etapa 14 (sililación)

Los grupos hidroxilo en el compuesto (XVI) se pueden proteger con grupos sililo (por ejemplo, grupos trimetilsililo) para dar el compuesto (XVII). El compuesto (XVI) se puede hacer reaccionar con cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo, cloruro de ter-butildimetilsililo o similares en un solvente en presencia de una base apropiada para dar el compuesto (XVII). Los ejemplos de un solvente disponible para usar en la reacción incluyen cloroformo, diclorometano, dioxano, acetato de etilo, tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida. Los ejemplos de una base preferida a tal fin incluyen trietilamina, colidina y piridina. La temperatura de reacción con preferencia varía de 0 °C a temperatura ambiente.

(15) Etapa 15 (acoplamiento)

El compuesto (XVII) se puede tratar con un reactivo organometálico (por ejemplo, n-butil-litio, sec-butil-litio, ter-butil-litio) para preparar un reactivo de aril-litio. A este reactivo, se puede añadir aldehído

(XVIII) para dar el compuesto (XIX). Los ejemplos de un solvente disponible para usar en esta reacción incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico y tolueno. La temperatura de reacción varía de  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente, con preferencia de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

(16) Etapa 16 (hidrólisis ácida)

El compuesto (XIX) obtenido con anterioridad se puede convertir en el compuesto (XX) por reacción de hidrólisis ácida tal como se indica en la Etapa 8 del Procedimiento de preparación 3.

(17) Etapa 17 (acetilación)

El compuesto (XX) obtenido con anterioridad se puede convertir en el compuesto (XXI) por reacción de acetilación tal como se indica en la Etapa 9 del Procedimiento de preparación 3.

(18) Etapa 18 (reducción)

El compuesto (XXI) obtenido con anterioridad se puede convertir en el intermediario (II) por reacción de reducción tal como se indica en la Etapa 10 de Procedimiento de preparación 3.

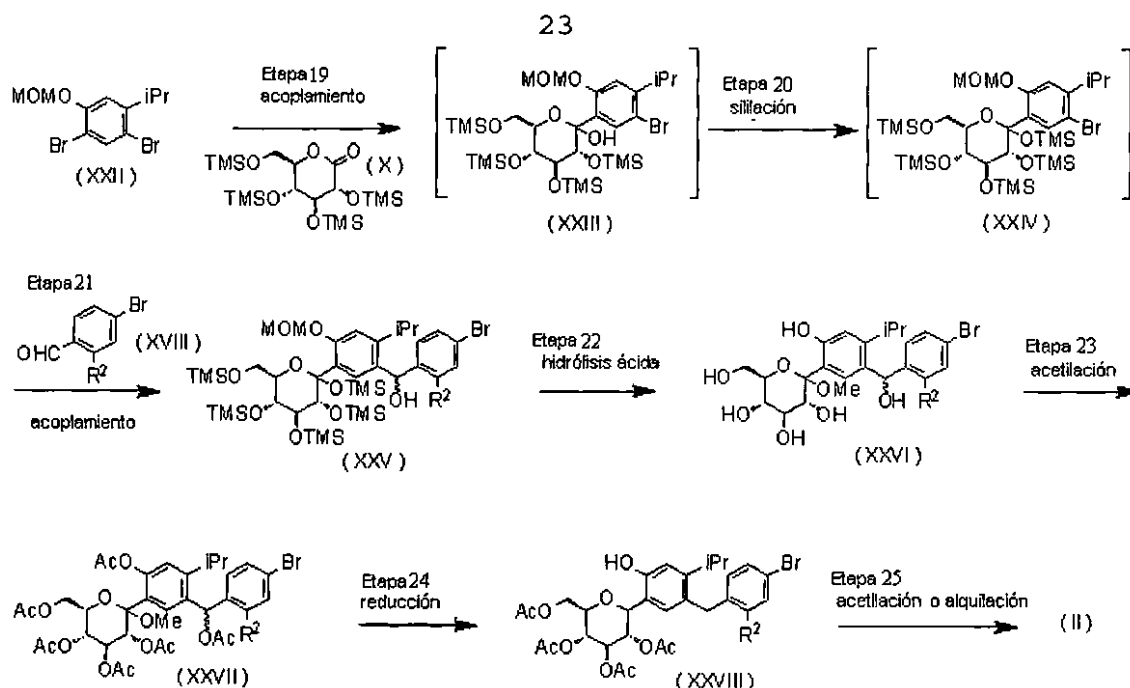
Procedimiento de preparación 4

Procedimiento de preparación para el intermediario (II)

El intermediario (II) también se puede sintetizar a través de otra ruta mostrada más abajo. En esta ruta, las Etapas 19 a 21 se pueden llevar a cabo en un recipiente, reduciendo así la cantidad de etapas.

En el esquema mostrado más abajo, los símbolos son como se definieron más arriba.

[Quím. 8]



#### (19) Etapa 19 (acoplamiento)

El compuesto (XXII) se puede tratar con un reactivo organometálico (por ejemplo, n-butil-litio, sec-butil-litio, ter-butil-litio) para preparar un reactivo de aril-litio. A este reactivo, se puede añadir gluconolactona (X) para dar el compuesto (XXIII). Los ejemplos de un solvente disponible para usar en esta reacción incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico y tolueno. La temperatura de reacción varía de  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente, con preferencia de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### (20) Etapa 20 (sililación)

Posteriormente a la Etapa 19 anterior, el grupo hidroxilo en la posición 1 del compuesto (XXIII) se puede proteger con un grupo sililo (por ejemplo, un grupo trimetilsililo). La solución de reacción de la Etapa 19 se puede hacer reaccionar con cloruro de trimetilsililo para dar el compuesto (XXIV). Un solvente disponible para usar en la reacción y una temperatura de reacción



preferida son los mismos que en la Etapa 19.

(21) Etapa 21 (acoplamiento)

Posteriormente a la Etapa 20 anterior, el compuesto (XXIV) así generado se puede tratar con un reactivo organometálico (por ejemplo, n-butil-litio, sec-butil-litio, ter-butil-litio) para preparar un reactivo de aril-litio. A este reactivo, se puede añadir aldehído (XVIII) para dar el compuesto (XXV). Un solvente disponible para usar en esta reacción y una temperatura de reacción preferida son los mismos que los de la Etapa 19.

(22) Etapa 22 (hidrólisis ácida)

El compuesto (XXV) obtenido con anterioridad se puede convertir en el compuesto (XXVI) por reacción de hidrólisis ácida tal como se indica en la Etapa 8 de Procedimiento de preparación 3.

(23) Etapa 23 (acetilación)

El compuesto (XXVI) obtenido con anterioridad se puede convertir en el compuesto (XXVII) por reacción de acetilación tal como se indica en la Etapa 9 de Procedimiento de preparación 3.

(24) Etapa 24 (reducción)

El compuesto (XXVII) obtenido con anterioridad se puede convertir en el compuesto (XXVIII) por reacción de reducción tal como se indica en la Etapa 10 de Procedimiento de preparación 3.

(25) Etapa 25 (acetilación o alquilación)

El grupo hidroxilo en el compuesto (XXVIII) se puede proteger con un grupo acetilo o se puede alquilar (por ejemplo, metilar) para preparar el intermediario (II). El compuesto (XXVIII) se puede hacer reaccionar con, por ejemplo, anhídrido acético o cloruro de acetilo en un solvente en presencia de una base apropiada para dar el

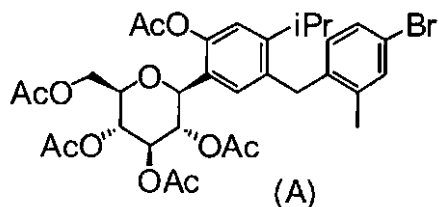
intermediario (II). Los ejemplos de un solvente disponible para usar en la reacción incluyen cloroformo, diclorometano, dioxano, acetato de etilo, tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida. Los ejemplos de una base preferida a tal fin incluyen trietilamina, colidina y piridina. Como catalizador, se pueden usar 4-dimetilaminopiridina o similares. La temperatura de reacción con preferencia varía de 0 °C a temperatura ambiente. De modo alternativo, el compuesto (XXVIII) se puede hacer reaccionar con yoduro de metilo, yoduro de etilo, 2-yodopropano o similares en un solvente en presencia de una base apropiada para dar el intermediario (II). Los ejemplos de un solvente disponible para usar en la reacción incluyen cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y acetona. Los ejemplos de una base preferida a tal fin incluyen carbonato de potasio y carbonato de cesio.

#### EJEMPLOS

La presente invención se describirá con mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos de ensayo, pero la presente invención no se ha de construir limitada por ellos.

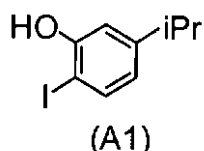
Ejemplo de referencia 1: Preparación del intermediario (A)

[Quím. 9]



(1) Ejemplo de referencia 1-1: El compuesto (A1)

[Quím. 10]

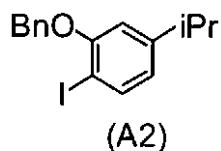


A una solución de 3-isopropilfenol (25,0 g, 0,184 mol) en ácido acético (200 mL), se añadieron una suspensión de yodato de potasio (7,88 g, 0,0368 mol) en agua (75 mL) y yodo (18,7 g, 0,0736 mol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de añadir éter dietílico (400 mL) y agua (300 mL), la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5) para dar el compuesto (A1) (27,6 g, 57%) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,16-1,25 (m, 6 H) 2,64-2,98 (m, 1 H) 5,21 (s, 1 H) 6,57 (dd,  $J=8,13$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,88 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,54 (d,  $J=8,13$  Hz, 1 H).

(2) Ejemplo de referencia 1-2: El compuesto (A2)

[Quím. 11]



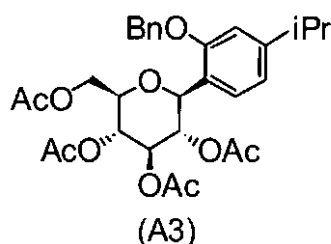
A una suspensión de acetonitrilo del compuesto (A1) (26,5 g, 0,101 mol) y carbonato de potasio (20,9 g, 0,152

mol), se añadió bromuro de bencilo (14,4 mL, 0,121 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de la adición de metanol (1,0 mL) y se agitó durante 30 minutos más. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5) para dar el compuesto (A2) (30,2 g, 85%) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,21 (d,  $J=7,03$  Hz, 6 H) 2,84 (sept,  $J=7,03$  Hz, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 6,62 (dd,  $J=8,35, 2,20$  Hz, 1 H) 6,74 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,23-7,58 (m, 5 H) 7,68 (d,  $J=8,35$  Hz, 1 H).

(3) Ejemplo de referencia 1-3: El compuesto (A3)

[Quím. 12]



A una solución del compuesto (A2) (30,2 g, 85,7 mmol) en THF (450 mL), se añadió n-butil-litio 2,6 M en hexano (33 mL, 85,7 mmol) gota a gota a  $-78^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A continuación, se añadió una solución de 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil-D-glucono-1,5-lactona (40,0 g, 85,7 mmol) en THF (230 mL) gota a gota durante 15 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado (150 mL) y agua (100 mL). Esta mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y luego se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se

S3

28

secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en una solución con ácido metansulfónico (2,9 g) en metanol (840 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 horas. Después de neutralizar con trietilamina (2,5 mL), la mezcla de reacción se concentró.

El residuo resultante (46,4 g) se disolvió en piridina (125 mL) se enfrió hasta 4 °C. A esta solución, se añadieron anhídrido acético (75 mL) y 4-dimetilaminopiridina (102 mg, 0,835 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de añadir agua helada (500 mL), la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y luego se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida para dar un compuesto crudo (53 g).

A una solución de este compuesto crudo en cloroformo (250 mL) y acetonitrilo (250 mL), se añadieron  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (13,7 mL, 85,7 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (10,9 mL, 85,7 mmol) a 4 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1  $\rightarrow$  2:1) para dar el compuesto (A3) (19,1 g, 40%; 4 etapas) en forma de una

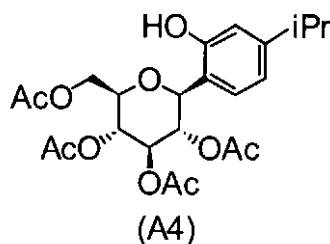
sustancia amorfa de color amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,21 (d,  $J=6,99$  Hz, 6 H) 1,78 (s, 3 H) 2,01 (s, 6 H) 2,05 (s, 3 H) 2,86 (sept,  $J=6,99$  Hz, 1 H) 3,80 (ddd,  $J=9,95, 4,59, 2,25$  Hz, 1 H) 4,06-4,13 (m, 1 H) 4,19-4,27 (m, 1 H) 4,96 (d,  $J=9,95$  Hz, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 5,16-5,25 (m, 1 H) 5,33 (t,  $J=9,17$  Hz, 1 H) 5,40-5,49 (m, 1 H) 6,79 (d,  $J=1,40$  Hz, 1 H) 6,85 (dd,  $J=7,93, 1,40$  Hz, 1 H) 7,26-7,52 (m, 6 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 579[M+Na] $^+$ .

(4) Ejemplo de referencia 1-4: El compuesto (A4)

[Quím. 13]



A una solución del compuesto (A3) (19,1 g, 34,3 mmol) en metanol (200 mL), se añadió paladio sobre carbón activado al 10% (1,8 g) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de filtrar la mezcla de reacción a través de celite, el solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1  $\rightarrow$  1:1) para dar el compuesto (A4) (12,3 g, 77%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,20 (d,  $J=6,89$  Hz, 6 H) 1,83 (s, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 2,06 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,82 (sept,  $J=6,89$  Hz, 1 H) 3,87 (ddd,  $J=9,60, 3,85, 2,25$  Hz, 1 H) 4,14-4,21 (m, 1 H) 4,27-4,36 (m, 1 H) 4,59 (d,  $J=9,33$  Hz, 1 H) 5,23-5,39 (m, 3 H) 6,70 (dd,  $J=7,93, 1,71$  Hz, 1 H) 6,77 (d,  $J=1,71$  Hz, 1 H) 6,80

SS

30

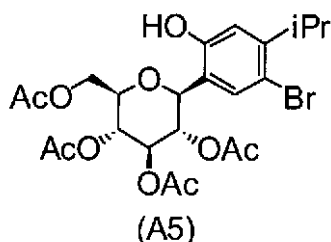
(s, 1 H) 6,91 (d, J=7,93 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 489[M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 501[M+Cl]<sup>-</sup>.

(5) Ejemplo de referencia 1-5: El compuesto (A5)

[Quím. 14]



A una solución del compuesto (A4) (12,3 g, 26,3 mmol) en ácido acético (120 mL), se añadió bromo (4,2 g, 26,3 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas y se agregó agua helada (150 mL). Esta mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, tiosulfato de sodio acuoso al 10% y salmuera y luego se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 2-propanol (20 mL), al que se añadió luego hexano (50 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a 4 °C durante 1 hora y el precipitado resultante se filtró para dar el compuesto (A5) (9,8 g, 68%) en forma de un polvo incoloro.

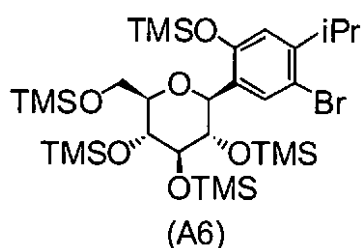
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12-1,26 (m, 6 H) 1,89 (s, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 3,22 (sept, J=6,74 Hz, 1 H) 3,87 (ddd, J=9,48, 3,73, 2,18 Hz, 1 H) 4,14-4,22 (m, 1 H) 4,28-4,36 (m, 1 H) 4,53 (d, J=9,33 Hz, 1 H) 5,16-5,39 (m, 3 H) 6,82 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 567[M+Na]<sup>+</sup>, 569[M+2+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 579 [M+Cl]<sup>-</sup>, 581 [M+2+Cl]<sup>-</sup>.

(6) Ejemplo de referencia 1-6: El compuesto (A6)

[Quím. 15]



A una solución del compuesto (A5) (12,2 g, 22,3 mmol) en metanol (120 mL), se añadieron trietilamina (24 mL) y agua (24 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y luego se agitó a 50 °C durante 10 horas, seguido de destilación del solvente a presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (106 mL), al que se añadieron trietilamina (18,6 mL, 134 mmol) y clorotrimetilsilano (14,3 mL, 112 mmol) a 4 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 4 °C durante 1 hora, seguido de la adición de agua helada (150 mL). Esta mezcla se extrajo tres veces con tolueno y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y luego se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida para dar el compuesto (A6) (17,4 g) en forma de un aceite. Este compuesto se usó para la siguiente reacción sin purificación.

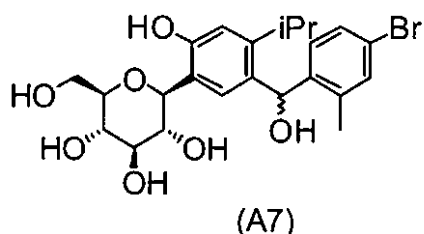
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -0,28 (s, 9 H) 0,08 (s, 9 H) 0,19 (s, 9 H) 0,20 (s, 9 H) 0,29 (s, 9 H) 1,16 (d, J=6,84 Hz, 3 H) 1,21 (d, J=6,84 Hz, 3 H) 3,17-3,37 (m, 1 H) 3,41-3,56 (m, 3 H) 3,62-3,72 (m, 1 H) 3,76-3,86 (m, 1 H) 4,46 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 6,64 (s, 1 H) 7,47



(s, 1 H).

(7) Ejemplo de referencia 1-7: El compuesto (A7)

[Quím. 16]



A una solución del compuesto (A6) (13,4 g, 15,9 mmol) en THF (140 mL), se añadió n-butil-litio 2,6 M en hexano (7,7 mL, 20,0 mmol) gota a gota durante 10 minutos a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. A continuación, una solución de 4-bromo-2-metilbenzaldehído (3,2 g, 15,9 mmol) en THF (24 mL) se añadió gota a gota durante 15 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado (100 mL) y agua (100 mL). Esta mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y luego se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida.

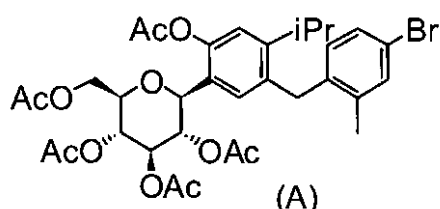
El residuo resultante se disolvió en una solución con ácido metansulfónico (0,9 g) en metanol (200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de neutralizar con trietilamina, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1 → 8:1) para dar el compuesto (A7) (5,75 g, 73%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, METANOL- $\text{d}_4$ )  $\delta$  ppm 1,01 y 1,04 (cada d,  $J=6,88$  Hz, 3 H) 1,18 y 1,19 (cada d,  $J=6,88$  Hz, 3 H) 2,24 y 2,26 (cada s, 3 H) 2,95-3,07 (m, 1 H) 3,35-3,69 (m, 5 H) 3,78-3,87 (m, 1 H) 4,37-4,50 (m, 1 H) 5,59 (s, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,98-7,10 (m, 2 H) 7,24-7,30 (m, 1 H) 7,33 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 479  $[\text{M}-\text{OH}]^+$ , 481  $[\text{M}+2-\text{OH}]^+$ .

(8) Ejemplo de referencia 1-8: intermediario (A)

[Quím. 17]



El compuesto (A7) (5,7 g, 11,5 mmol) se disolvió en piridina (34 mL). A esta solución, se añadieron anhídrido acético (17 mL) y 4-dimetilaminopiridina (10 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de añadir agua helada (500 mL), la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y luego se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida para dar un compuesto crudo (8,5 g).

A una solución de este compuesto crudo (8,5 g) en cloroformo (80 mL) y acetonitrilo (80 mL), se añadieron  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2,7 mL, 17,0 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2,2 mL, 17,0 mmol) a 4 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso

saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se cristalizó en una mezcla de 4:1 hexano:acetato de etilo y el precipitado resultante se filtró para dar el intermediario (A) (5,3 g, 68%) en forma de un polvo incoloro.

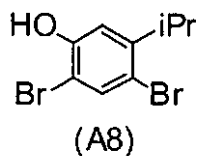
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,12 (d,  $J=6,68$  Hz, 3 H) 1,14 (d,  $J=6,68$  Hz, 3 H) 1,76 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,06 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,93 (sept,  $J=6,68$  Hz, 1 H) 3,76 (ddd,  $J=9,87$ , 4,51, 2,25 Hz, 1 H) 3,87 (s, 2 H) 4,06 (dd,  $J=12,51$ , 2,25 Hz, 1 H) 4,27 (dd,  $J=12,51$ , 4,51 Hz, 1 H) 4,49 (d,  $J=9,64$  Hz, 1 H) 5,10-5,33 (m, 3 H) 6,59 (d,  $J=8,39$  Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,20 (dd,  $J=8,39$ , 2,49 Hz, 1 H) 7,34 (d,  $J=2,49$  Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 713  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 715  $[\text{M}+2+\text{Na}]^+$ .

De modo alternativo, el intermediario (A) también se puede sintetizar tal como se describe en los Ejemplos de referencia 1-9, 1-10 y 1-11 siguientes.

(9) Ejemplo de referencia 1-9: El compuesto (A8)

[Quím. 18]



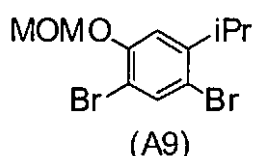
A una solución de 3-isopropilfenol (160 g, 1,18 mol) en ácido acético (1,6 L), se añadió una solución de bromo (469 g, 2,94 mol) en ácido acético (320 mL) gota a gota durante 32 minutos bajo enfriamiento con hielo de modo tal que la temperatura interna no excediera los

19 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de añadir tolueno (1,6 L), se añadió sulfito de sodio acuoso al 10% (1,0 L) gota a gota bajo enfriamiento con hielo de modo tal que la temperatura interna no excediera los 20 °C. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con sulfito de sodio acuoso al 10% (1,0 L) y cloruro de sodio acuoso al 10% (1,0 L) y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida para dar el compuesto (A8) (342 g, 99%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,21 (d,  $J=6,84$  Hz, 6 H) 3,25 (sept,  $J=6,84$  Hz, 1 H) 5,40 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H).

(10) Ejemplo de referencia 1-10: El compuesto (A9)

[Quím. 19]



A una solución del compuesto (A8) (512 g, 1,74 mol) en cloroformo (1,74 L), se añadió diisopropiletilamina (364 mL, 2,09 mol) y se enfrió en hielo. Se añadió éter clorometilmetílico (159 mL, 2,09 mol) gota a gota durante 60 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 M (1,5 L) gota a gota. La capa orgánica se separó y se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1 M (1,5 L) y agua (1,5 L) y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida. El

36

residuo resultante se purificó por destilación a presión reducida (0,93 a 1,5 hpa, 122 °C a 137 °C) para dar el compuesto (A9) (548 g, 96%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,22 (d,  $J=6,84$  Hz, 6 H) 3,28 (sept,  $J=6,84$  Hz, 1 H) 3,52 (s, 3 H) 5,23 (s, 2 H) 7,06 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 339  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 341  $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ .

(11) Ejemplo de referencia 1-11: intermediario (A)

A una solución del compuesto (A9) (210 g, 0,621 mol) en THF (3,1 L), se añadió *n*-butil-litio 2,76 M en hexano (236 mL, 0,652 mol) gota a gota durante 20 minutos de -86 °C a -74 °C bajo una atmósfera de argón y se agitó a la misma temperatura durante 35 minutos. A continuación, una solución de 2,3,4,6-tetra-*O*-trimetilsilil-D-glucono-1,5-lactona (305 g, 0,652 mol) en THF (890 mL) se añadió gota a gota durante 38 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 50 minutos. A continuación, se añadió trimetilclorosilano (82,8 mL, 0,652 mmol) gota a gota durante 4 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A continuación, se añadió *n*-butil-litio 2,76 M en hexano (326 mL, 0,901 mol) gota a gota durante 23 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. Finalmente, se añadió una solución de 4-bromo-2-metilbenzaldehído (136 g, 0,683 mmol) en THF (890 mL) gota a gota durante 43 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 35 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3,1 L) y se calentó hasta temperatura ambiente. Después de añadir tolueno (3,1 L), la capa orgánica se separó y el solvente se destiló a presión reducida.

El residuo resultante (633 g) se disolvió en metanol (3,1 L) y se añadió ácido metansulfónico (4,03 mL,

0,0621 mol), seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con trietilamina (17,3 mL, 0,124 mol) y luego se concentró. El producto concentrado (413 g) se disolvió en tolueno (1,1 L) y se lavó tres veces con agua (1,65 L). La capa orgánica se diluyó con tolueno (0,55 L) y se extrajo con hidróxido de sodio acuoso 1 M (0,55 L). La capa acuosa se lavó con tolueno (1,65 L) y se acidificó por adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M (0,43 L). La capa acuosa resultante se extrajo con tolueno (1,1 L). La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso al 10% (1,1 L), seguido de destilación del solvente a presión reducida.

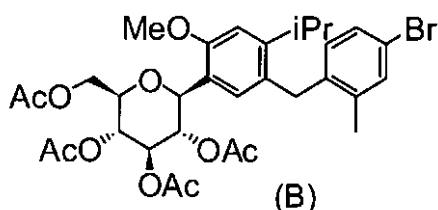
El residuo resultante (273 g) se disolvió en THF (1,01 L). A esta solución, se añadieron diisopropiletilamina (776 mL, 4,53 mol), anhídrido acético (381 mL, 4,03 mol) y 4-dimetilaminopiridina (615 mg, 5,04 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y se añadieron agua (1,0 L) y tolueno (1,0 L). La capa orgánica se separó y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1,0 L), seguido de destilación del solvente a presión reducida.

El residuo resultante (390 g) se disolvió en acetonitrilo (3,85 L). A esta solución, se añadieron agua (9,07 mL, 0,504 mol) y t-BuMe<sub>2</sub>SiH (334 mL, 2,02 mol) y se enfriaron en hielo, seguido de gota a gota la adición de TMSOTph (392 mL, 2,17 mol) durante 30 minutos. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se añadió anhídrido acético (95,2 mL, 1,01 mol) gota a gota durante 10 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos más. A la mezcla de reacción, se añadieron tolueno (3,85 mL) y bicarbonato de sodio acuoso al 3%

(1,92 L). La capa orgánica se separó y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 3% (1,92 L) y cloruro de sodio acuoso al 10% (1,92 L) y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se cristalizó en 2-propanol (1,42 L). El precipitado resultante se filtró para dar el intermediario (A) (201 g, 47%; 4 etapas) en forma de un polvo incoloro.

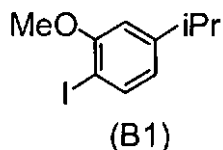
Ejemplo de referencia 2: Preparación del intermediario (B)

[Quím. 20]



(1) Ejemplo de referencia 2-1: El compuesto (B1)

[Quím. 21]



A una suspensión del compuesto (A1) (27,4 g, 0,104 mol) y carbonato de potasio (21,7 g, 0,156 mol) en acetonitrilo (200 mL), se añadió yoduro de metilo (9,8 mL, 0,156 mol) y se agitó a 40 °C durante 2,5 horas. Luego se agregó más yoduro de metilo (3,5 mL, 0,052 mol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, tiosulfato de sodio acuoso al 10% y salmuera y

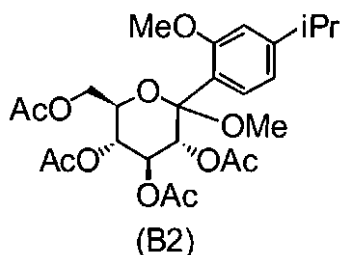
luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano → hexano:acetato de etilo = 95:5) para dar el compuesto (B1) (24,5 g, 85%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,24 (d,  $J=6,84$  Hz, 6 H) 2,87 (sept,  $J=6,84$  Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 6,58-6,65 (m, 1 H) 6,70 (d,  $J=1,87$  Hz, 1 H) 7,65 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 277  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(2) Ejemplo de referencia 2-2: El compuesto (B2)

[Quím. 22]



A una solución del compuesto (B1) (24,5 g, 88,6 mmol) en THF (100 mL), se añadió *n*-butil-litio 2,6 M en hexano (34 mL, 88,6 mmol) gota a gota a  $-78$  °C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. A continuación, una solución de 2,3,4,6-tetra-*O*-trimetilsilil-D-glucono-1,5-lactona (37,6 g, 80,5 mmol) en THF (60 mL) se añadió gota a gota durante 25 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción, se añadieron hielo y agua y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de



filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en una solución con ácido metansulfónico (1,55 g, 16,1 mmol) en metanol (380 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de neutralizar con trietilamina (11,2 mL, 80,5 mmol), la mezcla de reacción se concentró.

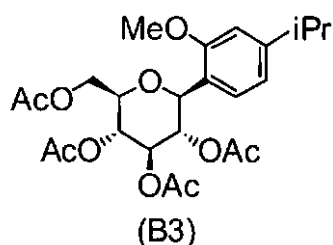
El residuo resultante (30,2 g) se disolvió en piridina (100 mL). A esta solución, se añadió anhídrido acético (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de añadir agua helada (400 mL), la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 M, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano → hexano:acetato de etilo = 6:4) para dar el compuesto (B2) (32,8 g, 80%; 3 etapas) en forma de un aceite de color amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,23 (d,  $J=6,92$  Hz, 6 H) 1,84 (s, 3 H) 1,97 (s, 3 H) 2,06 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 2,87 (sept,  $J=6,92$  Hz, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,04 (ddd,  $J=10,18, 4,74, 2,41$  Hz, 1 H) 4,17-4,23 (m, 1 H) 4,28-4,36 (m, 1 H) 5,25 (dd,  $J=10,18, 9,40$  Hz, 1 H) 5,36 (d,  $J=10,18$  Hz, 1 H) 5,60 (dd,  $J=10,18, 9,40$  Hz, 1 H) 6,74 (d,  $J=1,55$  Hz, 1 H) 6,79 (dd,  $J=8,08, 1,55$  Hz, 1 H) 7,26-7,33 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 533[M+Na] $^+$ .

(3) Ejemplo de referencia 2-3: El compuesto (B3)

[Quím. 23]



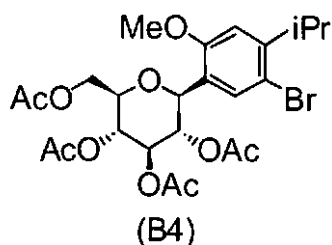
A una solución del compuesto (B2) (32,8 g, 64,0 mmol) en cloroformo (150 mL) y acetonitrilo (150 mL), se añadieron  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (21 mL, 128 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (49 mL, 385 mmol) a 4 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitaron a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto (B3) (22,9 g, 74%) en forma de una goma de color amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,22 (d,  $J=6,99$  Hz, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 2,87 (sept,  $J=6,96$  Hz, 1 H) 3,80-3,87 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 4,09-4,16 (m, 1 H) 4,22-4,29 (m, 1 H) 4,88-4,95 (m, 1 H) 5,18-5,27 (m, 1 H) 5,32-5,38 (m, 2 H) 6,71 (d,  $J=1,55$  Hz, 1 H) 6,83 (dd,  $J=7,93, 1,55$  Hz, 1 H) 7,23-7,30 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 515  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ .

(4) Ejemplo de referencia 2-4: El compuesto (B4)  
[Quím. 24]

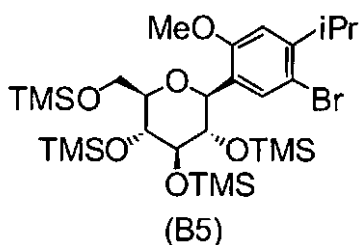


El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo de referencia 1-5 se repitió para dar el compuesto (B4) (25,5 g, 96%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro, excepto en que el compuesto (A4) se reemplazó por el compuesto (B3).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,20 (d,  $J=6,84$  Hz, 3 H) 1,23 (d,  $J=6,84$  Hz, 3 H) 1,80 (s, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 3,31 (sept,  $J=6,84$  Hz, 1 H) 3,77-3,82 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 4,10-4,17 (m, 1 H) 4,22-4,30 (m, 1 H) 4,83 (d,  $J=9,48$  Hz, 1 H) 5,17-5,38 (m, 3 H) 6,75 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 581[M+Na] $^+$ , 583[M+2+Na] $^+$ .

(5) Ejemplo de referencia 2-5: El compuesto (B5)  
[Quím. 25]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo de referencia 1-6 se repitió para dar el compuesto (B5) (30,3 g) en forma de un aceite marrón, excepto en que el compuesto (A5) se reemplazó por el compuesto (B4). Este compuesto se usó para la siguiente reacción sin purificación.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm -0,32 (s, 9 H) 0,09 (s, 9 H) 0,18 (s, 9 H) 0,20 (s, 9 H) 1,19 (d,  $J=6,84$

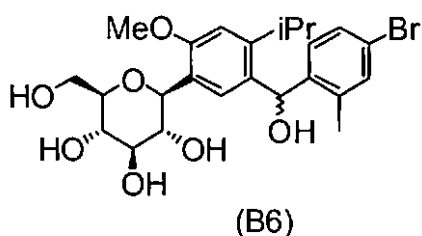
43

Hz, 3 H) 1,23 (d, J=6,84 Hz, 3 H) 3,26-3,44 (m, 3 H) 3,52-3,58 (m, 2 H) 3,65-3,75 (m, 3 H) 3,76-3,83 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 4,60 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 701[M+Na]<sup>+</sup>, 703[M+2+Na]<sup>+</sup>.

(6) Ejemplo de referencia 2-6: El compuesto (B6)

[Quím. 26]



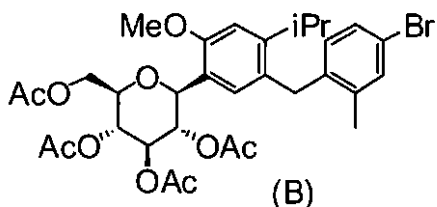
El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo de referencia 1-7 se repitió para dar el compuesto (B6) (14,7 g, 60%) en forma de una sustancia amorfa marrón, excepto en que el compuesto (A6) se reemplazó por el compuesto (B5).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 y 1,25 (cada d, J=6,84 Hz, 6 H) 1,80 (s, 2 H) 2,27 y 2,29 (cada s, 3 H) 2,30-2,58 (m, 2 H) 2,82-3,06 (m, 2 H) 3,34 y 3,35 (cada s, 3 H) 3,38-3,86 (m, 6 H) 4,56-4,73 (m, 1 H) 5,53 (d, J=3,11 Hz, 1 H) 6,75-7,35 (m, 5 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 493[M-OH]<sup>+</sup>, 495[M+2-OH]<sup>+</sup>

(7) Ejemplo de referencia 2-7: intermediario (B)

[Quím. 27]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo de referencia 1-8 se repitió para dar el intermediario (B)

69

44

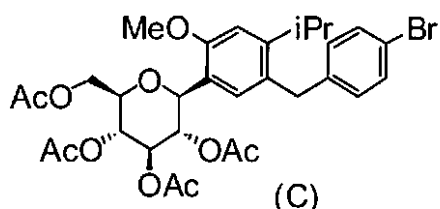
(14,2 g, 88%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (A7) se reemplazó por el compuesto (B6).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,11 (d,  $J=6,68$  Hz, 3 H) 1,14 (d,  $J=6,68$  Hz, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,90 (sept,  $J=6,68$  Hz, 1 H) 3,71-3,90 (m, 3 H) 3,86 (s, 3H) 3,85-3,87 (m, 1 H) 4,05-4,15 (m, 1 H) 4,19-4,28 (m, 1 H) 4,77-4,85 (m, 1 H) 5,11-5,23 (m, 1 H) 5,26-5,37 (m, 2 H) 6,54 (d,  $J=8,24$  Hz, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,17 (dd,  $J=8,24$ , 2,64 Hz, 1 H) 7,32 (d,  $J=2,64$  Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 685  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 687  $[\text{M}+2+\text{Na}]^+$ .

Ejemplo de referencia 3: Preparación del intermediario (C)

[Quím. 28]



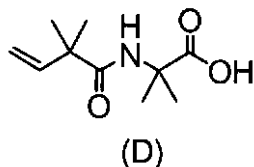
Los mismos procedimientos mostrados en los Ejemplos de referencia 1-7 y 1-8 se repitieron para dar el compuesto (C) (2,26 g) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro, excepto en que el compuesto (A6) se reemplazó por el compuesto (B5) y 4-bromo-2-metilbenzaldehído se reemplazó por 4-bromobenzaldehído.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,04 (d,  $J=6,84$  Hz, 3 H) 1,09 (d,  $J=6,84$  Hz, 3 H) 1,76 (s, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,06 (s, 3 H) 2,91-3,06 (m, 1 H) 3,80-3,88 (m, 4 H) 3,91 (d,  $J=5,13$  Hz, 2 H) 4,06-4,18 (m, 1 H) 4,20-4,31 (m, 1 H) 4,82-4,93 (m, 1 H) 5,15-5,43 (m, 3 H) 6,77 (s, 1 H) 6,92 (d,  $J=8,55$  Hz, 2 H) 7,11

(s, 1 H) 7,36 (d, J=8,55 Hz, 2 H).

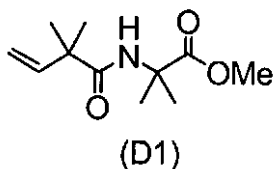
Ejemplo de referencia 4: Preparación del intermediario (D)

[Quím. 29]



(1) Ejemplo de referencia 4-1: El compuesto (D1)

[Quím. 30]



A una solución de ácido 2,2-dimetil-3-butenóico (J. Org. Quím., vol. 65, p. 8402, 2000) (5,42 g, 47,5 mmol) en cloroformo (250 mL), se añadieron cloruro de oxalilo (4,43 mL, 49,9 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 drops) bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió sobre hielo y se añadieron trietilamina (19,9 mL, 143 mmol) y clorhidrato de éster metílico de ácido  $\alpha$ -aminoisobutírico (10,9 g, 71,2 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 3 M, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano  $\rightarrow$  hexano:acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto (D1) (9,38 g, 93%) en forma de un

71

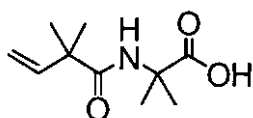
polvo incoloro.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,27 (s, 6 H) 1,51 (s, 6 H) 3,73 (s, 3 H) 5,17-5,32 (m, 2 H) 6,02 (dd,  $J=17,56, 10,57$  Hz, 1 H) 6,25 (br. s., 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 214  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(2) Ejemplo de referencia 4-2: intermediario (D)

[Quím. 31]



(D)

A una solución del compuesto (D1) (9,38 g, 43,9 mmol) en metanol (20 mL), se añadió hidróxido de sodio acuoso 4 M (16,5 mL, 66,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se disolvió en agua y se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 3 M. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida para dar el intermediario (D) (8,19 g, 94%) en forma de un polvo incoloro.

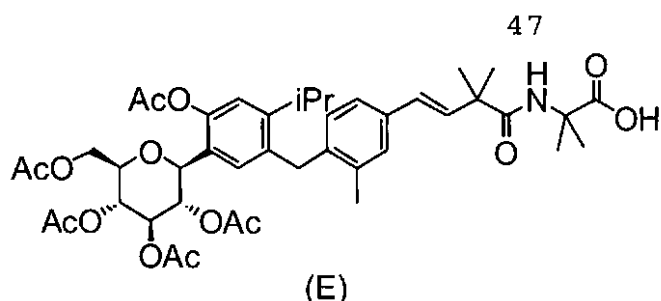
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,29 (s, 6 H) 1,54 (s, 6 H) 5,16-5,36 (m, 2 H) 6,01 (dd,  $J=17,49, 10,65$  Hz, 1 H) 6,14 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 200  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 222  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 198  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Ejemplo de referencia 5: Preparación del intermediario (E)

[Quím. 32]



Bajo una atmósfera de argón, una suspensión del intermediario (A) (5,0 g, 7,23 mmol), intermediario (D) (2,59 g, 13,0 mmol), acetato de paladio (II) (328 mg, 1,45 mmol), tri-*O*-tolilfosfina (880 mg, 2,89 mmol) y trietilamina (3,0 mL, 9,00 mmol) en acetonitrilo (24 mL) se agitó a 120 °C durante 20 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo) para dar el intermediario (E) (4,59 g, 78%) en forma de un polvo de color amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1,16, 1,18 (cada d,  $J=6,84$  Hz, cada 3 H) 1,40 (s, 6 H) 1,54–1,58 (m, 6 H) 1,76 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 2,98–3,10 (m, 1 H) 3,71–3,79 (m, 1 H) 3,94 (s, 2 H) 4,01–4,08 (m, 1 H) 4,24 (dd,  $J=12,43$ , 4,51 Hz, 1 H) 4,47 (d,  $J=9,17$  Hz, 1 H) 5,07–5,32 (m, 3 H) 6,31 (d,  $J=16,32$  Hz, 1 H) 6,35 (s, 1 H) 6,55 (d,  $J=16,32$  Hz, 1 H) 6,77 (d,  $J=7,62$  Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,12–7,18 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H) .

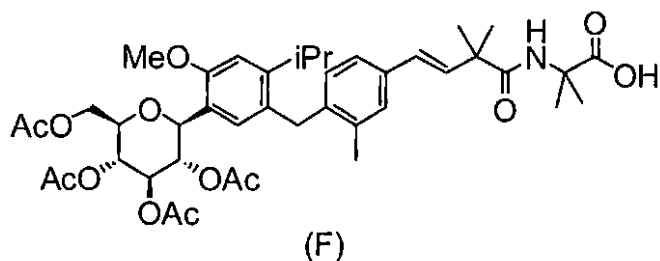
MS ESI/APCI Dual posi: 810  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 832  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  .

MS ESI/APCI Dual nega: 808  $[\text{M}-\text{H}]^-$  .

Ejemplo de referencia 6: Preparación del intermediario (F)



[Quím. 33]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo de referencia 5 se repitió para dar el intermediario (F) (2,03 g, 87%) en forma de un polvo amarillo, excepto en que el intermediario (A) se reemplazó por el intermediario (B).

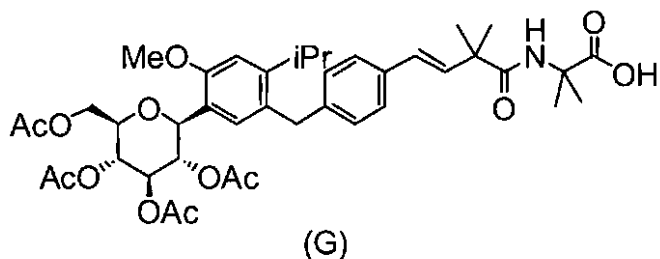
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,17, 1,14 (cada d,  $J=6,99$  Hz, 3 H) 1,38 (s, 6 H) 1,55 (s, 6 H) 1,76 (s, 3 H) 1,98 (s, 3 H) 2,04 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 2,94-3,03 (m, 1 H) 3,76-3,83 (m, 1 H) 3,84-3,95 (m, 4 H) 4,06-4,15 (m, 1 H) 4,16-4,25 (m, 1 H) 4,81 (d,  $J=9,79$  Hz, 1 H) 5,12-5,20 (m, 1 H) 5,23-5,35 (m, 2 H) 6,29 (s, 1H) 6,31 (d,  $J=16,32$  Hz, 1 H) 6,52 (d,  $J=16,32$  Hz, 1 H) 6,67 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,06-7,14 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 782  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 804  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 780  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Ejemplo de referencia 7: Preparación del intermediario (G)

[Quím. 34]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo de

referencia 5 se repitió para dar el intermediario (G) (854 mg, 60%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro, excepto en que el intermediario (A) se reemplazó por el intermediario (C).

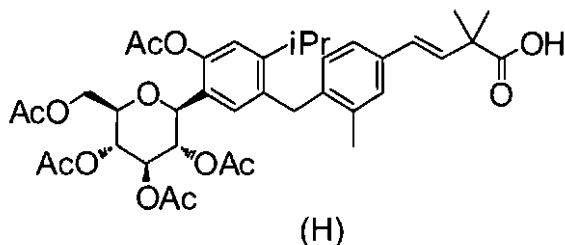
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,08 (d,  $J=6,84$  Hz, 3 H) 1,12 (d,  $J=6,84$  Hz, 3 H) 1,38 (s, 6 H) 1,53 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 2,00 (s, 3 H) 2,05 (s, 6 H) 3,06 (sept,  $J=6,84$  Hz, 1 H) 3,78-3,83 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,07-4,18 (m, 1 H) 4,17-4,27 (m, 1 H) 4,87 (dd,  $J=6,76, 2,88$  Hz, 1 H) 5,16-5,25 (m, 1 H) 5,27-5,40 (m, 2 H) 6,18-6,33 (m, 2 H) 6,54 (d,  $J=16,48$  Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 7,03 (d,  $J=8,08$  Hz, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,29 (d,  $J=8,08$  Hz, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 768  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 790  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 766  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Ejemplo de referencia 8: Preparación del intermediario (H)

[Quím. 35]



Bajo una atmósfera de argón, una suspensión del intermediario (A) (216 g, 0,312 mol), ácido 2,2-dimetil-3-butenico (53,4 g, 0,467 mol), acetato de paladio (II) (3,50 g, 15,6 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (9,48 g, 31,2 mmol) y trietilamina (86,9 mL, 0,623 mol) en acetonitrilo (623 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo (300 mL) y metanol (100 mL) y luego se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a

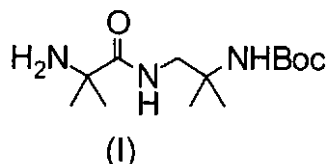
presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (1,32 L). Esta solución se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (0,96 L) y cloruro de sodio acuoso al 10% (1,2 L) y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el filtrado luego se diluyó con acetato de etilo (1,2 L), seguido de la adición de isopropilamina (28,2 mL, 0,327 mol). La mezcla se agitó durante 1 hora en un baño de hielo. El precipitado resultante se filtró para dar una sal de isopropilamina de intermediario (H). Esta sal se disolvió en acetato de etilo (1,2 L) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (500 mL) y se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con cloruro de sodio acuoso al 10% (500 mL) y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida para dar el intermediario (H) (207 g, 88%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,13 (d,  $J=6,80$  Hz, 3 H) 1,14 (d,  $J=6,80$  Hz, 3 H) 1,43 (s, 6 H) 1,76 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,98 (sept,  $J=6,80$  Hz, 1 H) 3,70-3,80 (m, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 4,05 (dd,  $J=12,43$ , 2,18 Hz, 1 H) 4,28 (dd,  $J=12,43$ , 4,35 Hz, 1 H) 4,43-4,50 (m, 1 H) 5,11-5,20 (m, 1 H) 5,22-5,33 (m, 2 H) 6,33-6,49 (m, 2 H) 6,68 (d,  $J=7,93$  Hz, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,06-7,14 (m, 1 H) 7,23 (d,  $J=1,40$  Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 747[M+Na] $^+$ .

Ejemplo de referencia 9: Preparación del intermediario (I)

[Quím. 36]



El ácido 2-aminoisobutírico (150 g, 1,45 mol) se disolvió en agua (2,2 L) y se añadió carbonato de sodio (465 g, 4,39 mol). La mezcla de reacción se enfrió en hielo, a la que se añadió una solución de cloroformiato de bencilo (227 mL, 1,60 mol) en 1,4-dioxano (0,63 L) gota a gota durante 45 minutos de modo tal que la temperatura interna no excediera los 10 °C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadieron agua (3,5 L) y tolueno (1,0 L) a la mezcla de reacción. La capa acuosa se separó, a la que reañadió ácido clorhídrico concentrado (700 mL) gota a gota hasta que el pH alcanzó 1. Se añadió acetato de etilo (1,0 L) y se agitó durante 1 hora. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida.

El residuo resultante (338 g) se disolvió en cloroformo (1,7 L). A esta solución, se añadió N,N'-carbonildiimidazol (CDI) (253 g, 1,56 mol) en porciones bajo enfriamiento con hielo de modo tal que la temperatura interna no excediera los 20 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se volvió a enfriar en hielo y se añadió 1,2-diamino-2-metilpropano (138 g, 1,56 mol) gota a gota durante 25 minutos. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadió carbonato de potasio acuoso al 10% (1,7 L). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de

filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida.

El residuo resultante (417 g) se disolvió en THF (2,0 L). A esta solución, se añadió  $\text{Boc}_2\text{O}$  (355 g, 1,63 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (1,0 L) a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida.

El residuo resultante (549 g) se disolvió en metanol (2,75 L). A esta solución, se añadió hidróxido de paladio al 10% (27,5 g) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Después de filtrar la mezcla de reacción a través de celite, el solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se cristalizó en una mezcla 2:1 de heptano:acetato de etilo (1,75 L). El precipitado resultante se filtró para dar el intermediario (I) (193 g, 53%; 4 etapas) en forma de un polvo incoloro.

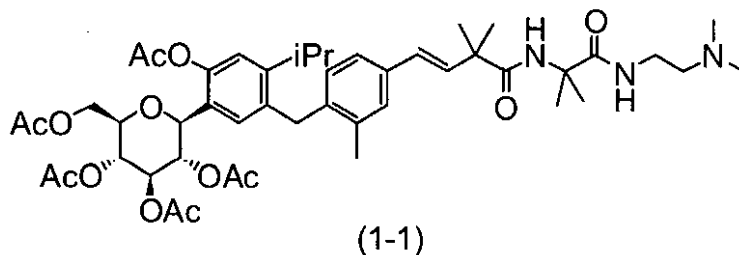
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,27 (s, 6 H) 1,37 (s, 6 H) 1,43 (s, 9 H) 1,53 (br. s, 2 H) 3,39 (d,  $J=6,53$  Hz, 2 H) 4,78 (br. s, 1 H) 8,04 (br. s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 274  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 296  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 308  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ .

Ejemplo 1-1

[Quím. 37]



A una solución del intermediario (E) (200 mg, 0,25 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (HOBt·H<sub>2</sub>O) (57 mg, 0,37 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (65 mg, 0,74 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,0 mL), se añadió clorhidrato de N-etil-N'-3-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDC·HCl) (71 mg, 0,37 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo → cloroformo:metanol = 9:1) para dar el compuesto (1-1) (132 mg, 61%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

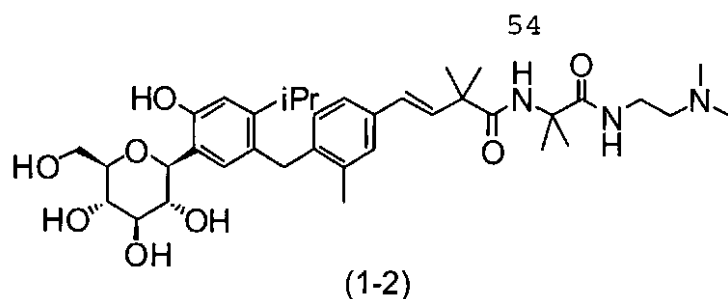
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13, 1,15 (cada d, J=6,92 Hz, cada 3 H) 1,38 (s, 6 H) 1,53 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,23 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,41 (t, J=5,67 Hz, 2 H) 2,90-3,03 (m, 1 H) 3,25-3,34 (m, 2 H) 3,71-3,80 (m, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 4,05 (dd, J=12,59, 2,18 Hz, 1 H) 4,23-4,32 (m, 1 H) 4,44-4,52 (m, 1 H) 5,11-5,20 (m, 1 H) 5,22-5,33 (m, 2 H) 6,33 (d, J=16,63 Hz, 1 H) 6,41 (br. s., 1 H) 6,51 (d, J=16,63 Hz, 1 H) 6,68 (d, J=7,77 Hz, 1 H) 6,77 (br. s., 1 H) 7,00 (s, 2 H) 7,12 (d, J=7,77 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) .

MS ESI/APCI Dual posi: 880 [M+H]<sup>+</sup>, 902 [M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 914 [M+Cl]<sup>-</sup>.

Ejemplo 1-2

[Quím. 38]



A una solución del compuesto (1-1) (127 mg, 0,14 mmol) en metanol (2,0 mL), se añadió metóxido de sodio (4,88 M/MeOH, 10  $\mu$ L) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una pequeña cantidad de hielo seco para neutralizar la mezcla de reacción y el solvente se destiló a presión reducida.

El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (cloroformo:metanol = 9:1  $\rightarrow$  6:4) para dar el compuesto (1-2) (77 mg, 80%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,10 (d,  $J=6,92$  Hz, 6 H) 1,36 (s, 6 H) 1,45 (s, 6 H) 2,23 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 2,40 (t,  $J=6,88$  Hz, 2 H) 2,87-2,96 (m, 1 H) 3,28 (t,  $J=6,88$  Hz, 2 H) 3,34-3,41 (m, 2 H) 3,43-3,50 (m, 1 H) 3,51-3,57 (m, 1 H) 3,67 (dd,  $J=12,15, 2,52$  Hz, 1 H) 3,84 (d,  $J=11,46$  Hz, 1 H) 3,89 (s, 2 H) 4,47 (d,  $J=9,63$  Hz, 1 H) 6,39 (d,  $J=16,05$  Hz, 1 H) 6,50 (d,  $J=16,05$  Hz, 1 H) 6,75 (d,  $J=8,25$  Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,11 (d,  $J=8,25$  Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) .

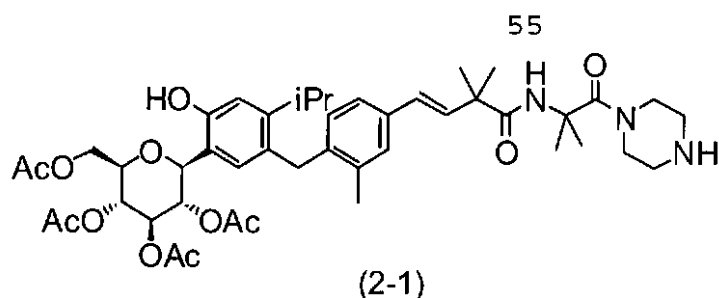
MS ESI/APCI Dual posi: 670  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 668  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 704  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ .

Anal. calc. para  $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_8 \cdot 1,4\text{H}_2\text{O}$ : C, 63,94; H, 8,38; N, 6,05. Exp.: C, 64,13; H, 8,39; N, 5,88.

Ejemplo 2-1

[Quím. 39]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-1 se repitió para dar el compuesto (2-1) (103 mg, 47%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que la N,N-dimetiletilendiamina se reemplazó por piperazina.

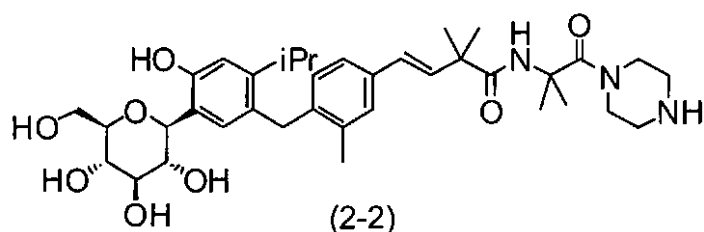
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,14, 1,16 (cada d,  $J=6,99$  Hz, cada 3 H) 1,38 (s, 6 H) 1,61 (s, 6 H) 1,71 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,79-2,87 (m, 4 H) 2,87-2,99 (m, 1 H) 3,56-3,66 (m, 4 H) 3,75-3,94 (m, 3 H) 4,12-4,20 (m, 1 H) 4,25-4,34 (m, 1 H) 4,44-4,52 (m, 1 H) 5,23-5,32 (m, 3 H) 6,30 (d,  $J=16,32$  Hz, 1 H) 6,48 (d,  $J=16,32$  Hz, 1 H) 6,53 (s, 1 H) 6,68 (d,  $J=7,77$  Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,05-7,12 (m, 1 H) 7,22 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 836  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 858  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 834  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 870  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ .

#### Ejemplo 2-2

[Quím. 40]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-2 se repitió para dar el compuesto (2-2) (52 mg, 66%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (2-1).



56

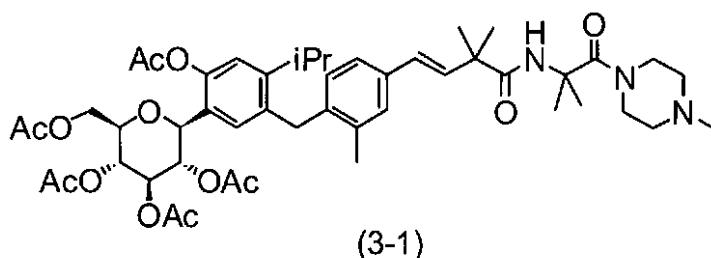
$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, METANOL- $\text{d}_4$ )  $\delta$  ppm 1,10 (d,  $J=6,42$  Hz, 6 H) 1,36 (s, 6 H) 1,44 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 2,70 (br. s, 4 H) 2,90-2,95 (m, 1 H) 3,36-3,39 (m, 2 H) 3,43-3,61 (m, 7 H) 3,65-3,69 (m, 1 H) 3,84 (d,  $J=11,92$  Hz, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 4,46 (d,  $J=9,63$  Hz, 1 H) 6,38 (d,  $J=16,05$  Hz, 1 H) 6,47 (d,  $J=16,05$  Hz, 1 H) 6,76 (d,  $J=7,79$  Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,10 (d,  $J=7,79$  Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 668  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 690  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 666  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 702  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ .

Ejemplo 3-1

[Quím. 41]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-1 se repitió para dar el compuesto (3-1) (135 mg, 61%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que la *N,N*-dimetiletilendiamina se reemplazó por 1-metilpiperazina.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $\text{d}$ )  $\delta$  ppm 1,13, 1,15 (cada d,  $J=6,84$  Hz, cada 3 H) 1,37 (s, 6 H) 1,60 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,33-2,41 (m, 7 H) 2,88-3,04 (m, 1 H) 3,60-3,70 (m, 4 H) 3,72-3,80 (m, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 4,05 (dd,  $J=12,59$ , 2,33 Hz, 1 H) 4,27 (dd,  $J=12,59$ , 4,51 Hz, 1 H) 4,43-4,54 (m, 1 H) 5,10-5,20 (m, 1 H) 5,22-5,32 (m, 2 H) 6,31 (d,  $J=16,48$  Hz, 1 H) 6,49 (d,  $J=16,48$  Hz, 1 H) 6,68 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,00 (s,

57

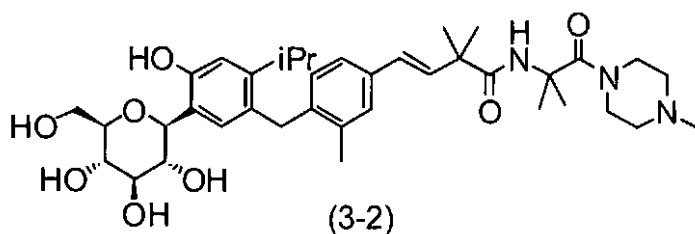
2 H) 7,08-7,14 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 892 [M+H]<sup>+</sup>, 914 [M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 926 [M+Cl]<sup>-</sup>.

Ejemplo 3-2

[Quím. 42]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-2 se repitió para dar el compuesto (3-2) (79 mg, 79%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (3-1).

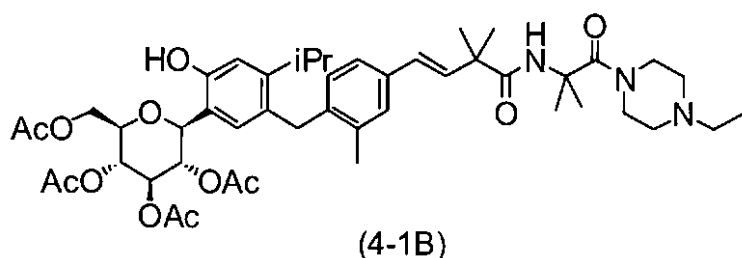
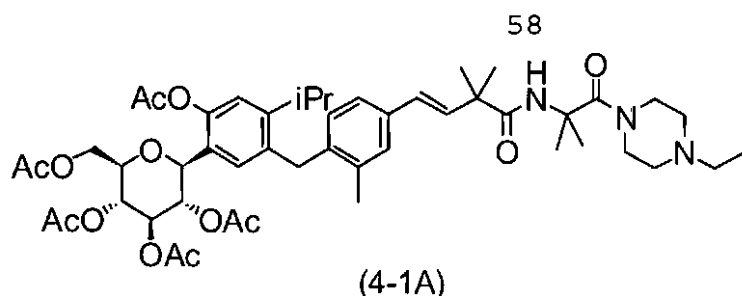
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,10 (d, J=6,88 Hz, 6 H) 1,37 (s, 6 H) 1,44 (s, 6 H) 2,16 (s, 3 H) 2,22-2,38 (m, 7 H) 2,87-2,96 (m, 1 H) 3,35-3,41 (m, 2 H) 3,42-3,51 (m, 2 H) 3,51-3,56 (m, 1 H) 3,56-3,71 (m, 5 H) 3,84 (d, J=12,38 Hz, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 4,47 (d, J=9,63 Hz, 1 H) 6,38 (d, J=16,51 Hz, 1 H) 6,46 (d, J=16,51 Hz, 1 H) 6,75 (d, J=8,25 Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,09 (d, J=8,25 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 682 [M+H]<sup>+</sup>, 704 [M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 680 [M-H]<sup>-</sup>, 716 [M+Cl]<sup>-</sup>.

Ejemplo 4-1

[Quím. 43]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-1 se repitió para dar el compuesto (4-1A) (87,9 mg, 38%) en forma de una goma incolora y el compuesto (4-1B) (42,9 mg, 19%) en forma de una goma incolora, excepto en que la N,N-dimetiletilendiamina se reemplazó por 1-etilpiperazina.

El compuesto (4-1A)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,07 (t,  $J=7,23$  Hz, 3 H) 1,12 - 1,16 (m, 6 H) 1,37 (s, 6 H) 1,61 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,34-2,44 (m, 9 H) 2,90-3,05 (m, 1 H) 3,60-3,72 (m, 4 H) 3,72-3,80 (m, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 4,05 (dd,  $J=12,36$ , 1,94 Hz, 1 H) 4,27 (dd,  $J=12,36$ , 4,43 Hz, 1 H) 4,48 (d,  $J=9,79$  Hz, 1 H) 5,15 (t,  $J=9,79$  Hz, 1 H) 5,22-5,31 (m, 2 H) 6,31 (d,  $J=16,2$  Hz, 1 H) 6,49 (d,  $J=16,2$  Hz, 1 H) 6,68 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 6,86-6,93 (m, 1 H) 7,00 (s, 2 H) 7,11 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 907  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 929  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 941  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ .

El compuesto (4-1B)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,03-1,19 (m,

59

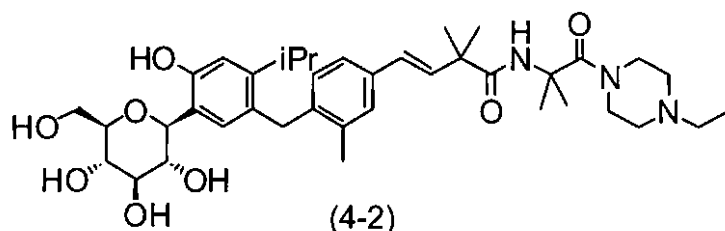
9 H) 1,37 (s, 6 H) 1,62 (s, 6 H) 1,71 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,33-2,46 (m, 6 H) 2,93 (sept,  $J=6,76$  Hz, 1 H) 3,58-3,71 (m, 4 H) 3,73-3,91 (m, 3 H) 4,12-4,21 (m, 1 H) 4,24-4,34 (m, 1 H) 4,48 (d,  $J=9,17$  Hz, 1 H) 5,21-5,34 (m, 3 H) 6,30 (d,  $J=16,1$  Hz, 1 H) 6,48 (d,  $J=16,1$  Hz, 1 H) 6,53 (s, 1 H) 6,68 (d,  $J=7,93$  Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,08 (d,  $J=7,93$  Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 865  $[M+H]^+$ , 887  $[M+Na]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 899  $[M+Cl]^-$ .

Ejemplo 4-2

[Quím. 44]



Al compuesto (4-1A) (87,9 mg, 0,0973 mmol) y al compuesto (4-1B) (42,9 mg, 0,0486 mmol), se añadieron trietilamina/agua/metanol (1/1/5, 5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo  $\rightarrow$  cloroformo:metanol = 8:2) para dar el compuesto (4-2) (79,2 mg, 78%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

$^1H$  RMN (600 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0,98 (t,  $J=7,23$  Hz, 3 H) 1,10 (d,  $J=6,88$  Hz, 6 H) 1,36 (s, 6 H) 1,44 (s, 6 H) 2,23-2,42 (m, 9 H) 2,85-2,99 (m, 1 H) 3,35-3,41 (m, 2 H) 3,42-3,48 (m, 1 H) 3,50-3,56 (m, 1 H) 3,55-3,71 (m, 5 H) 3,81-3,90 (m, 3 H) 4,47 (d,  $J=9,63$  Hz, 1 H) 6,39 (d,  $J=16,1$  Hz, 1 H) 6,46 (d,  $J=16,1$  Hz, 1 H) 6,71-6,77 (m, 1

60

H) 6,80 (s, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,09 (d,  $J=7,79$  Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H).

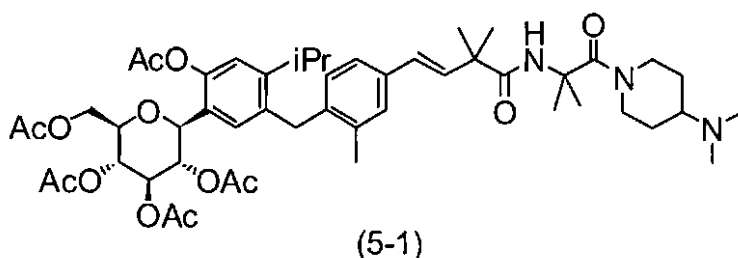
MS ESI/APCI Dual posi: 696  $[M+H]^+$ , 718  $[M+Na]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 694  $[M-H]^-$ .

Anal. calc. para  $C_{39}H_{57}N_3O_8 \cdot 1,2H_2O$ : C, 65,3; H, 8,34; N, 5,86. Exp.: C, 65,3; H, 8,36; N, 5,68.

Ejemplo 5-1

[Quím. 45]



A una solución del intermediario (E) (205 mg, 0,253 mmol), HOBT·H<sub>2</sub>O (68 mg, 0,506 mmol) y 4-dimetilaminopiperidine (65 mg, 0,506 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 mL), se añadió EDC·HCl (97 mg, 0,506 mmol) y se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo → cloroformo:metanol = 3:1) para dar el compuesto (5-1) (80 mg, 34%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 (d,  $J=6,76$  Hz, 3 H) 1,15 (d,  $J=6,76$  Hz, 3 H) 1,30-1,49 (m, 2 H) 1,38 (s, 6 H) 1,61 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,84 (d,  $J=12,75$  Hz, 2 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3

61

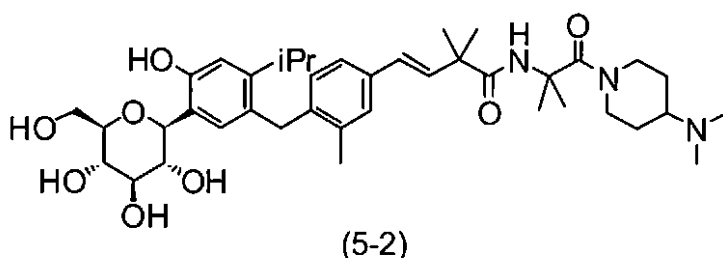
H) 2,27 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,81 (t, J=12,28 Hz, 2 H) 2,97 (sept, J=6,76 Hz, 1 H) 3,76 (ddd, J=10,03, 4,66, 2,25 Hz, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 4,05 (dd, J=12,43, 2,25 Hz, 1 H) 4,28 (dd, J=12,43, 4,66 Hz, 1 H) 4,33-4,53 (m, 3 H) 5,10-5,34 (m, 3 H) 6,31 (d, J=15,00 Hz, 1 H) 6,50 (d, J=15,00 Hz, 1 H) 6,68 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 6,97-7,04 (m, 2 H) 7,11 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 920 [M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 954 [M+Cl]<sup>-</sup>.

Ejemplo 5-2

[Quím. 46]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-2 se repitió para dar el compuesto (5-2) (33 mg, 53%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (5-1).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,08 (d, J=6,42 Hz, 6 H) 1,21-1,32 (m, 2 H) 1,35 (s, 6 H) 1,43 (s, 6 H) 1,73 (br. s., 2 H) 2,16 (s, 6 H) 2,28 (s, 3H) 2,28-2,37 (m, 1 H) 2,89 (sept, J=6,42 Hz, 1 H) 3,31-3,33 (m, 2 H) 3,44 (t, J=8,71 Hz, 1 H) 3,48-3,56 (m, 1 H) 3,66 (dd, J=11,92, 2,75 Hz, 1 H) 3,83 (d, J=11,92 Hz, 1 H) 3,86 (s, 2 H) 4,45 (d, J=9,63 Hz, 1 H) 6,35-6,41 (m, 1 H) 6,43-6,47 (m, 1 H) 6,72 (d, J=7,79 Hz, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,08 (d, J=7,79 Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H).

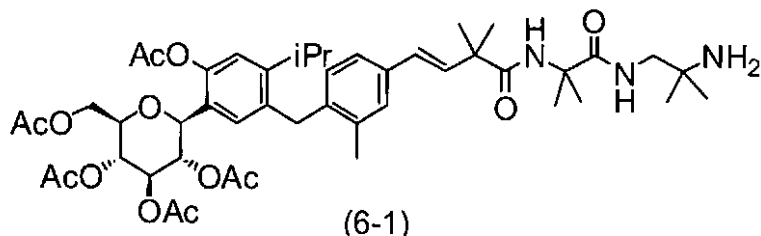
MS ESI/APCI Dual posi: 710 [M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 708 [M-H]<sup>-</sup>.

Anal. calc. para  $C_{40}H_{59}N_3O_8 \cdot 1,5H_2O$ : C, 65,19; H, 8,50; N, 5,70. Exp.: C, 64,81; H, 8,46; N, 5,61.

Ejemplo 6-1

[Quím. 47]



A una solución del intermediario (E) (680 mg, 0,746 mmol) en cloroformo (5,0 mL), se añadió CDI (182 mg, 1,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió 1,2-diamino-2-metilpropano (79 mg, 0,895 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo  $\rightarrow$  cloroformo:metanol = 85:15) para dar el compuesto (6-1) (140 mg, 21%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

$^1H$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,11-1,17 (m, 6 H) 1,11 (s, 6 H) 1,39 (s, 6 H) 1,53 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,89-3,05 (m, 1 H) 3,14 (d,  $J=5,91$  Hz, 2 H) 3,76 (ddd,  $J=9,71, 4,51, 2,10$  Hz, 1 H) 3,93 (s, 2 H) 4,05 (dd,  $J=12,51, 2,10$  Hz, 1 H) 4,27 (dd,  $J=12,51, 4,51$  Hz, 1 H) 4,49 (d,  $J=7,46$  Hz, 1 H) 5,11-5,20 (m, 1 H) 5,23-5,31 (m, 2 H) 6,26 (s, 1 H) 6,29-6,38 (m, 1 H) 6,48-6,57 (m, 1 H) 6,69 (d,  $J=7,93$  Hz, 1 H) 6,97-7,03 (m, 3 H)

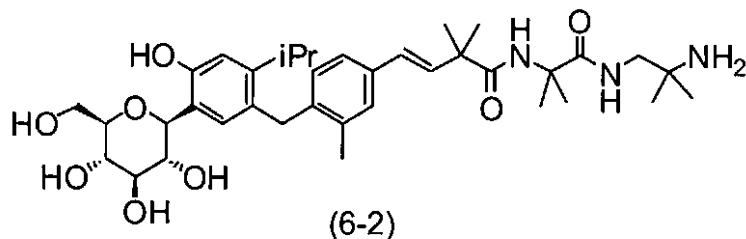
63

7,12 (d,  $J=7,93$  Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 880  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 6-2

[Quím. 48]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-2 se repitió para dar el compuesto (6-2) (104 mg, 98%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (6-1).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,02 (s, 6 H) 1,05-1,10 (m, 6 H) 1,35 (s, 6 H) 1,44 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 2,85-2,93 (m, 1 H) 3,09 (s, 2 H) 3,34-3,39 (m, 2 H) 3,42-3,47 (m, 1 H) 3,52 (t,  $J=9,40$  Hz, 1 H) 3,63-3,69 (m, 1 H) 3,80-3,85 (m, 1 H) 3,86 (s, 2 H) 4,46 (d,  $J=9,63$  Hz, 1 H) 6,35-6,41 (m, 1 H) 6,44-6,51 (m, 1 H) 6,73 (d,  $J=7,79$  Hz, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,06-7,10 (m, 1 H) 7,23 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 670  $[M+H]^+$ , 692  $[M+Na]^+$ .

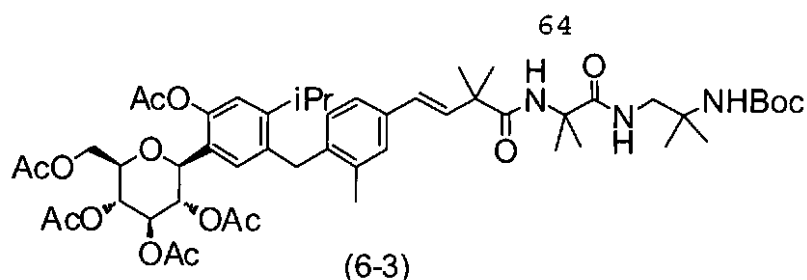
MS ESI/APCI Dual nega: 668  $[M-H]^-$ , 704  $[M+Cl]^-$ .

De modo alternativo, el compuesto (6-2) también se puede sintetizar tal como se describe en los Ejemplos 6-3 y 6-4 siguientes.

#### Ejemplo 6-3

[Quím. 49]





A una solución del intermediario (H) (205 g, 0,273 mol), intermediario (I) (97,0 g, 0,355 mol), HOBT·H<sub>2</sub>O (62,7 g, 0,410 mol) y trietilamina (114 mL, 0,819 mol) en N,N-dimetilformamida (1,98 L), se añadió EDC·HCl (78,5 g, 0,410 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron tolueno (1,0 L) y cloruro de sodio acuoso al 10% (2,0 L) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con tolueno (1,0 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso al 5% (1,0 L) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar el desecante, el solvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 2-propanol (300 mL) a 50 °C y se añadió heptano (2,7 L) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo y el precipitado resultante se filtró para dar el compuesto (6-3) (221 g, 83%) en forma de un polvo incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 (d, J=6,88 Hz, 3 H) 1,14 (d, J=6,88 Hz, 3 H) 1,26 (s, 6 H) 1,39 (s, 6 H) 1,44 (s, 9 H) 1,55 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,97 (sept, J=6,88 Hz, 1 H) 3,41 (d, J=5,60 Hz, 2 H) 3,72-3,80 (m, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 4,05 (dd, J=12,43, 2,02 Hz, 1 H) 4,28 (dd, J=12,43, 4,51 Hz, 1 H) 4,45-4,52 (m, 1 H) 4,65 (s, 1 H) 5,11-5,19 (m, 1 H) 5,22-5,33 (m, 2 H) 6,29-6,39 (m, 1 H) 6,46-6,57 (m, 2 H) 6,69 (d, J=8,00 Hz, 1 H) 6,96-7,03 (m, 2 H) 7,11 (dd, J=8,00,

1,63 Hz, 1 H) 7,24-7,26 (m, 1 H) 7,59 (br. s, 1 H).

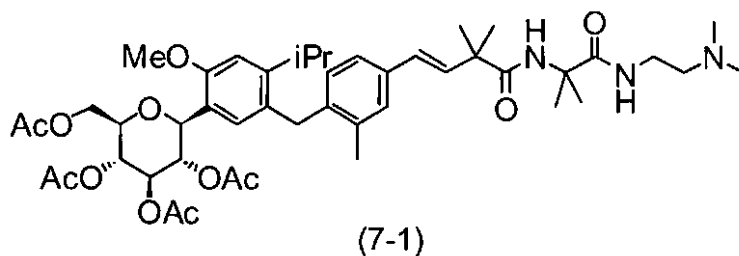
#### Ejemplo 6-4

A una solución del compuesto (6-3) (220 g, 0,225 mol) en cloroformo (3,0 L), se añadió ácido trifluoroacético (297 mL, 3,88 mol) gota a gota a temperatura ambiente durante 10 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (3,0 L) y se concentró. El producto concentrado se disolvió en acetato de etilo (3,0 L) y se lavó con carbonato de sodio acuoso al 10% (1,2 L) y salmuera (1,0 L), seguido de destilación del solvente a presión reducida.

El residuo resultante (240 g) se disolvió en metanol (1,5 L) y se enfrió en hielo, seguido de la adición de trietilamina (0,3 L) y agua (0,3 L). Después de agitar a temperatura ambiente durante 13 horas, se añadieron más metanol (1,5 L), trietilamina (0,3 L) y agua (0,3 L) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró y se coevaporó con metanol. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (acetato de etilo:etanol:agua = 15:2:1 → 10:2:1) para dar el compuesto (6-2) (129 g, 86%; 2 etapas) en forma de una sustancia amorfa incolora.

#### Ejemplo 7-1

[Quím. 50]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-1

se repitió para dar el compuesto (7-1) (112 mg, 74%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el intermediario (E) se reemplazó por el intermediario (F).

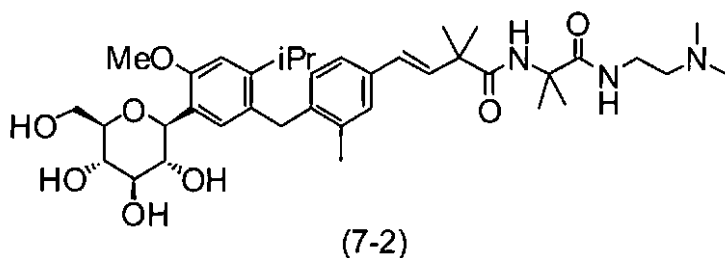
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,12, 1,14 (cada d,  $J=6,84$  Hz, cada 3 H) 1,37 (s, 6 H) 1,51 (s, 6 H) 1,76 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,23 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 2,41 (t,  $J=6,22$  Hz, 2 H) 2,86-2,99 (m, 1 H) 3,25-3,33 (m, 2 H) 3,76-3,90 (m, 6 H) 4,07-4,15 (m, 1 H) 4,18-4,26 (m, 1 H) 4,76-4,85 (m, 1 H) 5,13-5,22 (m, 1 H) 5,26-5,36 (m, 2 H) 6,31 (d,  $J=16,48$  Hz, 1 H) 6,37 (s, 1 H) 6,50 (d,  $J=16,48$  Hz, 1 H) 6,61-6,67 (m, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,06-7,12 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 852  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 886  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ .

#### Ejemplo 7-2

[Quím. 51]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-2 se repitió para dar el compuesto (7-2) (69 mg, 78%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (7-1).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,13, 1,15 (cada d,  $J=6,84$  Hz, cada 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,45 (s, 6 H) 2,21 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 2,39 (t,  $J=6,88$  Hz, 2 H) 2,93-3,02 (m, 1 H) 3,24-3,39 (m, 4 H) 3,42-3,48 (m, 1 H) 3,49-3,54 (m, 1 H) 3,58-3,65 (m, 1 H) 3,80-3,87 (m, 4 H) 3,91 (s, 2

92

67

H) 4,61 (d, J=9,63 Hz, 1 H) 6,39 (d, J=16,51 Hz, 1 H) 6,50 (d, J=16,51 Hz, 1 H) 6,73 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,10 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H).

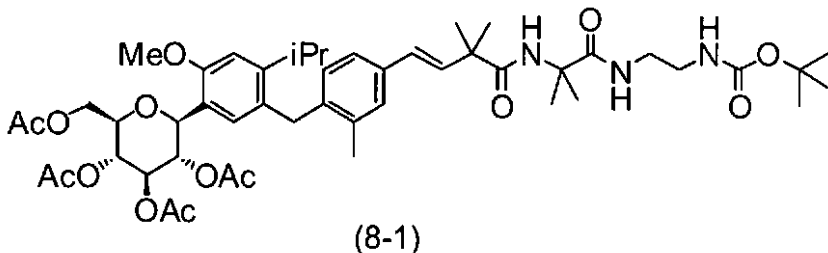
MS ESI/APCI Dual posi: 684 [M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 682 [M-H]<sup>-</sup>, 718 [M+Cl]<sup>-</sup>.

Anal. calc. para C<sub>38</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>·1,7H<sub>2</sub>O: C, 63,88; H, 8,52; N, 5,88. Exp.: C, 63,84; H, 8,41; N, 5,75.

#### Ejemplo 8-1

[Quím. 52]



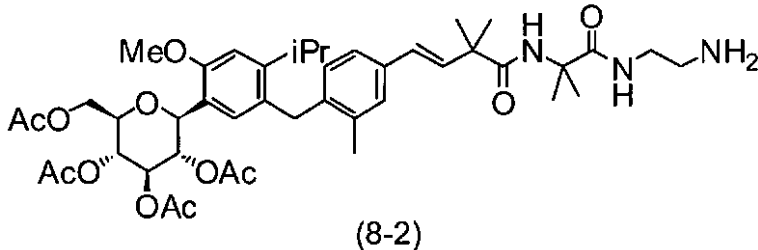
El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-1 se repitió para dar el compuesto (8-1) (145 mg, 89%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el intermediario (E) se reemplazó por el intermediario (F) y la N,N-dimetiletilendiamina se reemplazó por la N-t-butoxicarboniletilendiamina.

MS ESI/APCI Dual posi: 924 [M+H]<sup>+</sup>, 946 [M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 958 [M+Cl]<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 8-2

[Quím. 53]



A una solución del compuesto (8-1) en cloroformo

(3,0 ml), se añadió ácido trifluoroacético (600 µL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 95:5 → 60:40) para dar el compuesto (8-2) (68 mg, 55%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

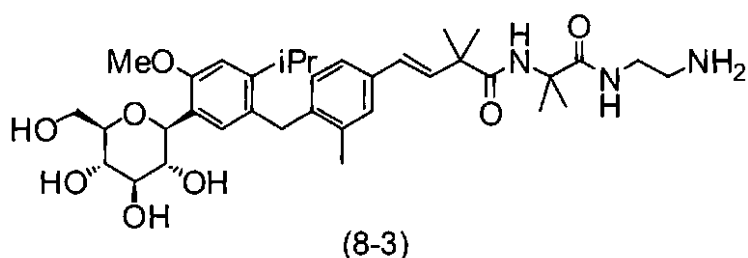
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,14, 1,16 (cada d,  $J=6,37$  Hz, cada 3 H) 1,32 (s, 6 H) 1,42 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,98 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,90-3,02 (m, 1 H) 3,22-3,34 (m, 2 H) 3,48-3,57 (m, 2 H) 3,76-3,96 (m, 6 H) 4,07-4,14 (m, 1 H) 4,17-4,25 (m, 1 H) 4,79-4,87 (m, 1 H) 5,12-5,22 (m, 1 H) 5,24-5,36 (m, 2 H) 6,32 (s, 1 H) 6,40 (d,  $J=16,63$  Hz, 1 H) 6,51 (d,  $J=16,63$  Hz, 1 H) 6,65 (d,  $J=8,55$  Hz, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,07-7,13 (m, 1 H) 7,28-7,31 (m, 1 H) 8,04 (br. s., 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 824  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 846  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 858  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ .

#### Ejemplo 8-3

[Quím. 54]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-2 se repitió para dar el compuesto (8-3) (22 mg, 44%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (8-2).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 1,13, 1,15 (cada

94

69

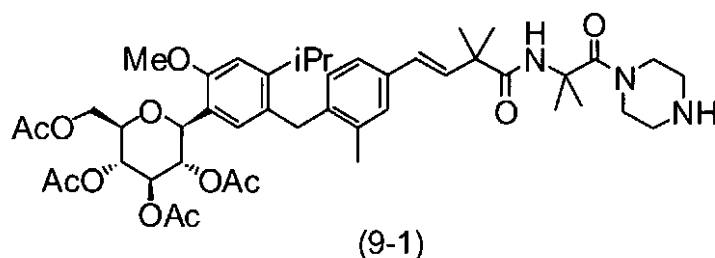
d,  $J=6,84$  Hz, cada 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,45 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 2,63-2,71 (m, 2 H) 2,94-3,03 (m, 1 H) 3,23 (t,  $J=5,96$  Hz, 2 H) 3,28-3,39 (m, 4 H) 3,43-3,48 (m, 1 H) 3,48-3,54 (m, 1 H) 3,62 (dd,  $J=12,15, 5,73$  Hz, 1 H) 3,79-3,88 (m, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 4,61 (d,  $J=9,63$  Hz, 1 H) 6,40 (d,  $J=16,51$  Hz, 1 H) 6,50 (d,  $J=16,51$  Hz, 1 H) 6,74 (d,  $J=7,79$  Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,11 (d,  $J=7,79$  Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 656  $[M+H]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 654  $[M-H]^-$ , 690  $[M+Cl]^-$ .

Ejemplo 9-1

[Quím. 55]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-1 se repitió para dar el compuesto (9-1) (42 mg, 38%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el intermediario (E) se reemplazó por el intermediario (F) y la N,N-dimetiletildiamina se reemplazó por piperazina.

$^1H$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,12, 1,14 (cada d,  $J=6,99$  Hz, cada 3 H) 1,37 (s, 6 H) 1,58 (s, 6 H) 1,76 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,79-2,86 (m, 4 H) 2,88-2,99 (m, 1 H) 3,57-3,64 (m, 4 H) 3,76-3,95 (m, 6 H) 4,07-4,14 (m, 1 H) 4,18-4,26 (m, 1 H) 4,77-4,84 (m, 1 H) 5,13-5,22 (m, 1 H) 5,26-5,37 (m, 2 H) 6,29 (d,  $J=16,16$  Hz, 1 H) 6,49 (d,  $J=16,16$  Hz, 1 H) 6,64 (d,  $J=7,93$  Hz, 1 H) 6,77-6,83 (m, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 7,05-7,11 (m, 1 H) 7,22 (br. s., 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 850  $[M+H]^+$ , 872  $[M+Na]^+$ .

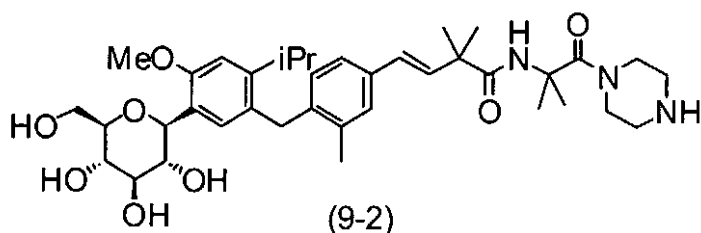
95

70

MS ESI/APCI Dual nega: 884 [M+Cl]<sup>-</sup>.

Ejemplo 9-2

[Quím. 56]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-2 se repitió para dar el compuesto (9-2) (27 mg, 94%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (9-1).

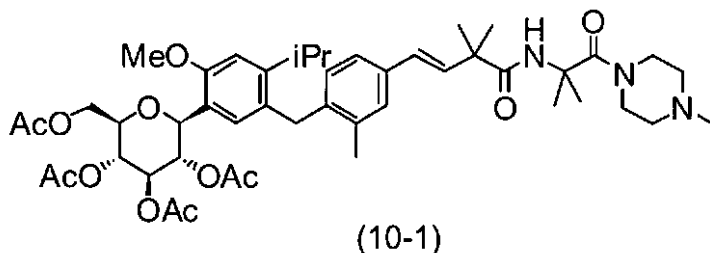
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,14, 1,16 (cada d, J=6,42 Hz, cada 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,44 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 2,69 (br. s., 4 H) 2,95-3,03 (m, 1 H) 3,28-3,38 (m, 2 H) 3,42-3,52 (m, 2 H) 3,53-3,65 (m, 5 H) 3,80-3,84 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,92 (s, 2 H) 4,61 (d, J=9,17 Hz, 1 H) 6,39 (d, J=16,05 Hz, 1 H) 6,47 (d, J=16,05 Hz, 1 H) 6,74 (d, J=7,79 Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,10 (d, J=7,79 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 682 [M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 680 [M-H]<sup>-</sup>, 716 [M+Cl]<sup>-</sup>.

Ejemplo 10-1

[Quím. 57]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-1 se repitió para dar un producto crudo del compuesto (10-

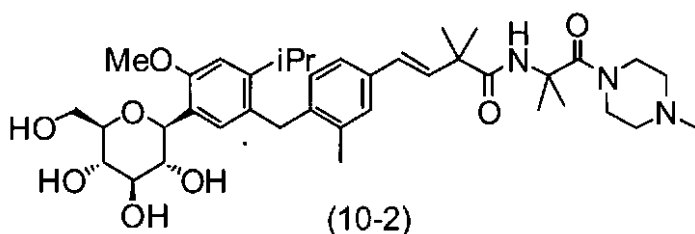
71

1) (100 mg) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el intermediario (E) se reemplazó por el intermediario (F) y la N,N-dimetiletetilendiamina se reemplazó por N-metilpiperazina. Este producto se usó para la siguiente reacción sin ulterior purificación.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,12 (d, J=8,5 Hz, 3 H) 1,15 (d, J=8,5 Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,56 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,38-2,50 (m, 4 H) 2,85-3,02 (m, 1 H) 3,61-3,74 (m, 4 H) 3,76-3,84 (m, 1 H) 3,81-3,96 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 4,07-4,15 (m, 1 H) 4,18-4,27 (m, 1 H) 4,75-4,88 (m, 1 H) 5,11-5,24 (m, 1 H) 5,26-5,37 (m, 2 H) 6,22-6,38 (m, 1 H) 6,43-6,54 (m, 1 H) 6,59-6,70 (m, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 6,96-7,02 (m, 1 H) 7,04-7,12 (m, 1 H) 7,20-7,26 (m, 1 H).

Ejemplo 10-2

[Quím. 58]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-2 se repitió para dar el compuesto (10-2) (8,0 mg, 9%; 2 etapas) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (10-1).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 1,09-1,16 (m, 6 H) 1,35 (s, 6 H) 1,42 (s, 6 H) 2,12-2,16 (m, 3 H) 2,23-2,33 (br. s., 4 H) 2,30 (s, 3 H) 2,92-3,01 (m, 1 H) 3,28 (s, 2 H) 3,30-3,38 (m, 1 H) 3,41-3,51 (m, 2 H) 3,55-3,66 (m, 5 H) 3,78-3,86 (m, 4 H) 3,90 (s, 2 H) 4,59 (d, J=9,17



97

72

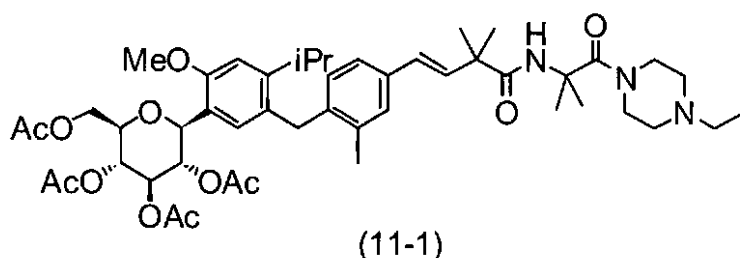
Hz, 1 H) 6,33-6,39 (m, 1 H) 6,42-6,47 (m, 1 H) 6,72 (d, J=7,79 Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,04-7,11 (m, 2 H) 7,19-7,24 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 696 [M+H]<sup>+</sup>, 718 [M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 694 [M-H]<sup>-</sup>, 730 [M+Cl]<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 11-1

[Quím. 59]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-1 se repitió para dar el compuesto (11-1) (200 mg, 89%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro, excepto en que el intermediario (E) se reemplazó por el intermediario (F) y la N,N-dimetiletildiamina se reemplazó por 1-etilpiperazina.

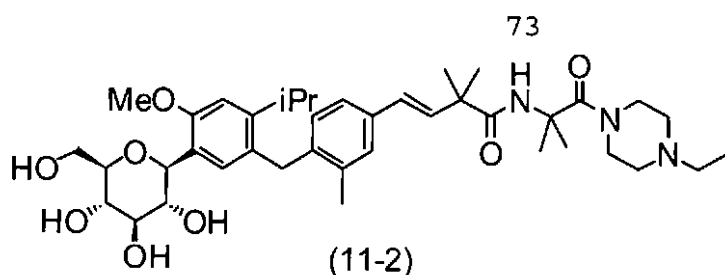
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,07 (t, J=7,23 Hz, 3 H) 1,11 (d, J=6,84 Hz, 3 H) 1,14 (d, J=6,84 Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,59 (s, 6 H) 1,76 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,36-2,44 (m, 6 H) 2,93 (sept, J=6,84 Hz, 1 H) 3,61-3,71 (m, 4 H) 3,77-3,84 (m, 1 H) 3,83-3,94 (m, 5 H) 4,05-4,16 (m, 1 H) 4,18-4,27 (m, 1 H) 4,76-4,86 (m, 1 H) 5,14-5,23 (m, 1 H) 5,25-5,37 (m, 2 H) 6,29 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 6,48 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=7,62 Hz, 1 H) 6,77-6,86 (m, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 7,08 (d, J=7,62 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 879 [M+H]<sup>+</sup>, 901 [M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 913 [M+Cl]<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 11-2

[Quím. 60]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 4-2 se repitió para dar el compuesto (11-2) (118 mg, 73%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que los compuestos (4-1A) y (4-1B) se reemplazaron por el compuesto (11-1).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 0,97 (t,  $J=7,11$  Hz, 3 H) 1,10-1,19 (m, 6 H) 1,37 (s, 6 H) 1,45 (s, 6 H) 2,26-2,42 (m, 9 H) 2,97 (sept,  $J=6,76$  Hz, 1 H) 3,32-3,40 (m, 2 H) 3,43-3,48 (m, 1 H) 3,48-3,55 (m, 1 H) 3,55-3,72 (m, 5 H) 3,79-3,89 (m, 4 H) 3,91 (s, 2 H) 4,61 (d,  $J=9,17$  Hz, 1 H) 6,39 (d,  $J=16,5$  Hz, 1 H) 6,46 (d,  $J=16,5$  Hz, 1 H) 6,73 (d,  $J=7,79$  Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,04-7,14 (m, 2 H) 7,23 (s, 1 H).

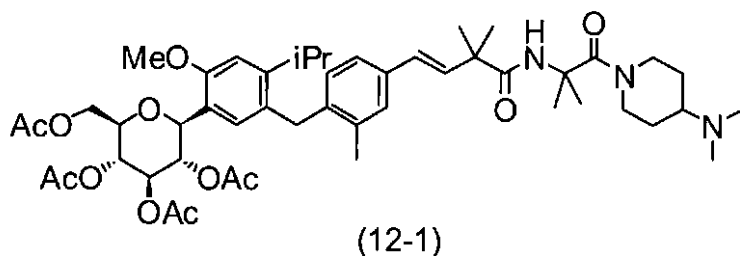
MS ESI/APCI Dual posi: 710  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 732  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 744  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ .

Anal. calc. para  $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_8 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ : C, 65,2; H, 8,48; N, 5,70. Exp.: C, 65,1; H, 8,38; N, 5,64.

Ejemplo 12-1

[Quím. 61]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 5-1 se repitió para dar el compuesto (12-1) (55 mg, 40%) en

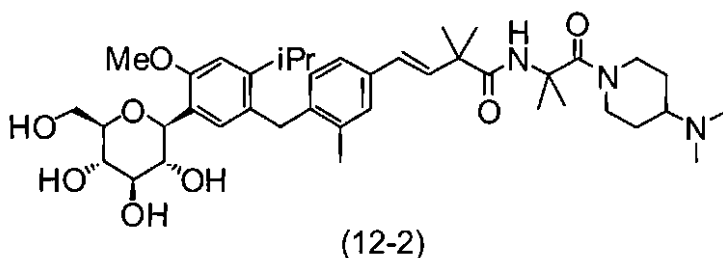
forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el intermediario (E) se reemplazó por el intermediario (F).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,12, 1,14 (cada d,  $J=6,92$  Hz, cada 3 H) 1,28-1,47 (m, 8 H) 1,60 (s, 6 H) 1,73-1,89 (m, 5 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,22-2,35 (m, 10 H) 2,73-2,99 (m, 3 H) 3,76-3,84 (m, 1 H) 3,84-3,90 (m, 5 H) 4,07-4,15 (m, 1 H) 4,18-4,26 (m, 1 H) 4,34-4,50 (m, 2 H) 4,75-4,86 (m, 1 H) 5,13-5,23 (m, 1 H) 5,26-5,39 (m, 2 H) 6,30 (d,  $J=16,48$  Hz, 1 H) 6,48 (d,  $J=16,48$  Hz, 1 H) 6,63 (d,  $J=8,39$  Hz, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 6,94-7,01 (m, 2 H) 7,04-7,11 (m, 1 H) 7,23 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 892  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 914  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Ejemplo 12-2

[Quím. 62]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-2 se repitió para dar el compuesto (12-2) (55 mg, 82%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (12-1).

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,13, 1,15 (cada d,  $J=6,84$  Hz, cada 3 H) 1,24-1,33 (m, 2 H) 1,37 (s, 6 H) 1,44 (s, 6 H) 1,75 (br. s, 2 H) 2,17 (s, 6 H) 2,30-2,39 (m, 4 H) 2,93-3,01 (m, 1 H) 3,28-3,38 (m, 5 H) 3,43-3,47 (m, 1 H) 3,47-3,53 (m, 1 H) 3,62 (dd,  $J=12,15, 5,73$  Hz, 1 H) 3,80-3,86 (m, 3 H) 3,91 (s, 2 H) 4,48 (br. s., 2 H) 4,61 (d,  $J=9,63$  Hz, 1 H) 6,40 (d,  $J=16,05$  Hz, 1 H) 6,47

75

(d,  $J=16,05$  Hz, 1 H) 6,73 (d,  $J=7,79$  Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,06-7,11 (m, 2 H) 7,23 (s, 1 H).

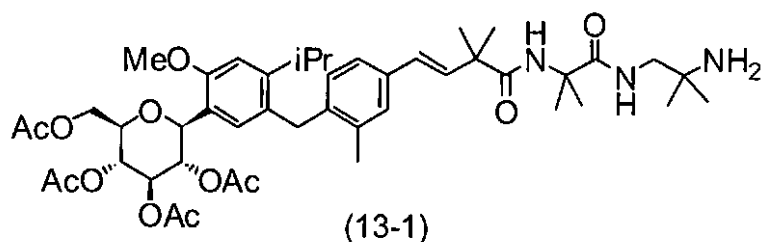
MS ESI/APCI Dual posi: 724  $[M+H]^+$ , 746  $[M+Na]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 722  $[M-H]^-$ , 758  $[M+Cl]^-$ .

Anal. calc. para  $C_{41}H_{61}N_3O_8 \cdot 2,5H_2O$ : C, 64,04; H, 8,65; N, 5,46. Exp.: C, 64,01; H, 8,38; N, 5,49.

Ejemplo 13-1

[Quím. 63]

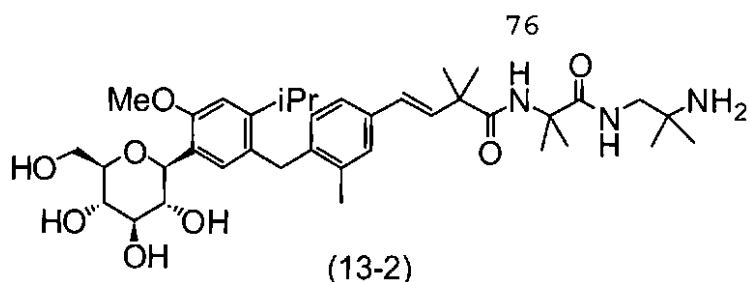


El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 6-1 se repitió para dar el compuesto (13-1) (1,98 g, 99%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el intermediario (E) se reemplazó por el intermediario (F).

$^1H$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,10 (s, 6 H) 1,12 (d,  $J=6,84$  Hz, 3 H) 1,14 (d,  $J=6,84$  Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,56 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 2,85-3,02 (m, 1 H) 3,13 (d,  $J=5,91$  Hz, 2 H) 3,76-3,84 (m, 1 H) 3,81-3,96 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 4,07-4,15 (m, 1 H) 4,18-4,27 (m, 1 H) 4,75-4,88 (m, 1 H) 5,11-5,24 (m, 1 H) 5,26-5,37 (m, 2 H) 6,22-6,38 (m, 1 H) 6,43-6,54 (m, 1 H) 6,59-6,70 (m, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 6,96-7,02 (m, 2 H) 7,04-7,12 (m, 1 H) 7,20-7,26 (m, 1 H).

Ejemplo 13-2

[Quím. 64]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-2 se repitió para dar el compuesto (13-2) (1,0 g, 65%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (13-1).

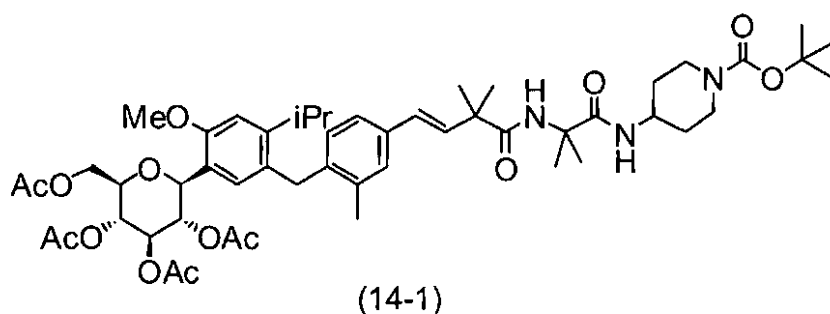
$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, METANOL- $\text{d}_4$ )  $\delta$  ppm 1,01 (s, 6 H) 1,09-1,15 (m, 6 H) 1,35 (s, 6 H) 1,43 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 2,91-3,00 (m, 1 H) 3,08 (s, 2 H) 3,27-3,36 (m, 5 H) 3,41-3,46 (m, 1 H) 3,47-3,52 (m, 1 H) 3,60 (dd,  $J=11,92$ , 5,96 Hz, 1 H) 3,80-3,84 (m, 4 H) 3,90 (s, 2 H) 4,59 (d,  $J=9,63$  Hz, 1 H) 6,36-6,41 (m, 1 H) 6,45-6,50 (m, 1 H) 6,71 (d,  $J=7,79$  Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,07-7,10 (m, 1 H) 7,20-7,25 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 684  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 682  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 718  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ .

#### Ejemplo 14-1

[Quím. 65]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-1 se repitió para dar el compuesto (14-1) (200 mg, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo claro, excepto en que el intermediario (E) se reemplazó por el

intermediario (F) y la N,N-dimetiletilendiamina se reemplazó por 4-amino-1-t-butoxicarbonilpiperidine.

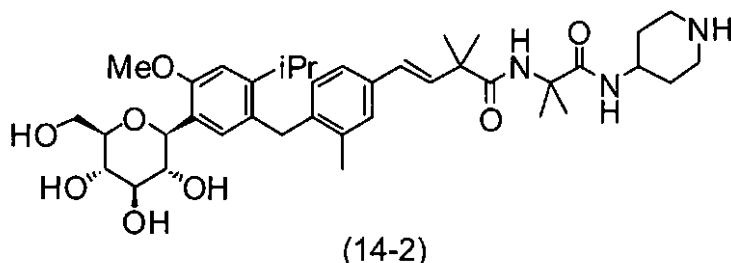
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,11 (d, J=6,99 Hz, 3 H) 1,14 (d, J=6,99 Hz, 3 H) 1,25-1,33 (m, 2 H) 1,36 (s, 6 H) 1,45 (s, 9 H) 1,48 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 1,79-1,93 (m, 2 H) 1,99 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,90-2,98 (m, 3 H) 3,75-4,00 (m, 9 H) 4,07-4,15 (m, 1 H) 4,18-4,27 (m, 1 H) 4,79-4,86 (m, 1 H) 5,19 (d, J=10,10 Hz, 1 H) 5,26-5,35 (m, 2 H) 6,09 (s, 1 H) 6,26 (d, J=16,48 Hz, 1 H) 6,50 (d, J=16,48 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=8,32 Hz, 1 H) 6,74-6,83 (m, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 7,08 (dd, J=8,32, 2,72 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=2,72 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 965 [M+H]<sup>+</sup>, 987 [M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 999 [M+Cl]<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 14-2

[Quím. 66]



A una solución del compuesto (14-1) (185 mg, 0,192 mmol) en cloroformo (2 mL), se añadió ácido trifluoroacético (450  $\mu\text{L}$ ). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el solvente se destiló a presión reducida. Al residuo resultante, se añadieron trietilamina/agua/metanol (1/1/5, 4 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se destiló a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo  $\rightarrow$

78

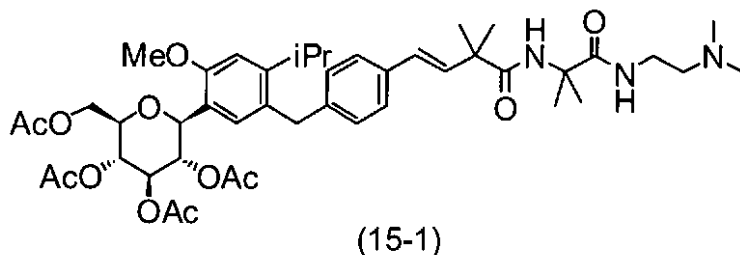
cloroformo:metanol = 8:2) para dar el compuesto (14-2) (103 mg, 77%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,14 (d,  $J=5,50$  Hz, 3 H) 1,15 (d,  $J=5,50$  Hz, 3 H) 1,27-1,35 (m, 2 H) 1,37 (s, 6 H) 1,45 (s, 6 H) 1,78 (d,  $J=11,46$  Hz, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,56-2,68 (m, 2 H) 2,95-3,03 (m, 3 H) 3,33-3,37 (m, 2 H) 3,43-3,48 (m, 1 H) 3,49-3,53 (m, 1 H) 3,57-3,66 (m, 1 H) 3,68-3,75 (m, 1 H) 3,81-3,84 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,92 (s, 2 H) 4,61 (d,  $J=9,17$  Hz, 1 H) 6,34-6,43 (m, 1 H) 6,45-6,56 (m, 1 H) 6,74 (d,  $J=7,79$  Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,04-7,16 (m, 2 H) 7,26 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 696  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 718  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Ejemplo 15-1

[Quím. 67]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-1 se repitió para dar el compuesto (15-1) (103 mg, 94%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el intermediario (E) se reemplazó por el intermediario (G).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,05 (d,  $J=6,84$  Hz, 3 H) 1,10 (d,  $J=6,84$  Hz, 3 H) 1,38 (s, 6 H) 1,49 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 2,00 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,06 (s, 3 H) 2,46 (s, 6 H) 2,64-2,78 (m, 2 H) 3,04 (sept,  $J=6,84$  Hz, 1 H) 3,38-3,49 (m, 2 H) 3,78-3,83 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87-4,04 (m, 2 H) 4,08-4,18 (m, 1 H) 4,18-4,30 (m, 1 H) 4,87 (d,  $J=9,48$  Hz, 1 H) 5,16-5,27 (m, 1 H) 5,28-5,44 (m, 2 H) 6,35 (s, 1 H) 6,40-6,57 (m, 2 H) 6,77

79

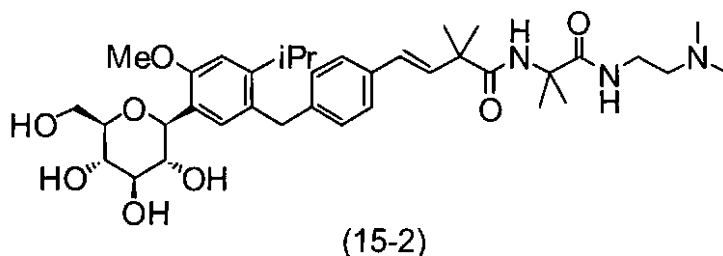
(s, 1 H) 7,01 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,32 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 7,40 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 839 [M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 873 [M+Cl]<sup>-</sup>.

Ejemplo 15-2

[Quím. 68]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 4-2 se repitió para dar el compuesto (15-2) (62,1 mg, 75%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que los compuestos (4-1A) y (4-1B) se reemplazaron por el compuesto (15-1).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,07 (d, J=6,76 Hz, 3 H) 1,09 (d, J=6,76 Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,44 (s, 6 H) 2,23 (s, 6 H) 2,41 (t, J=6,88 Hz, 2 H) 3,10 (sept, J=6,76 Hz, 1 H) 3,26-3,30 (m, 2 H) 3,35-3,45 (m, 2 H) 3,45-3,52 (m, 1 H) 3,54-3,60 (m, 1 H) 3,62-3,69 (m, 1 H) 3,79-3,89 (m, 4 H) 3,99 (s, 2 H) 4,65 (d, J=9,63 Hz, 1 H) 6,39 (d, J=16,51 Hz, 1 H) 6,52 (d, J=16,51 Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 7,07 (d, J=8,25 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,31 (d, J=8,25 Hz, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 670 [M+H]<sup>+</sup>.

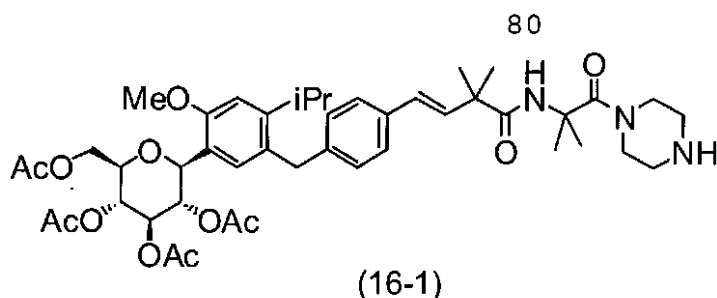
MS ESI/APCI Dual nega: 704 [M+Cl]<sup>-</sup>.

Anal. calc. para C<sub>37</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>·1,0H<sub>2</sub>O: C, 64,6; H, 8,36; N, 6,11. Exp.: C, 64,5; H, 8,31; N, 6,02.

Ejemplo 16-1

[Quím. 69]





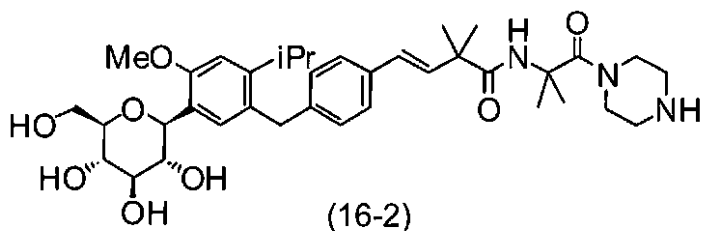
El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-1 se repitió para dar el compuesto (16-1) (90 mg, 55%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el intermediario (E) se reemplazó por el intermediario (G) y la N,N-dimetiletilendiamina se reemplazó por piperazina.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,06 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,11 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,35 (s, 6 H) 1,77 (s, 6 H) 2,00 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,06 (s, 3 H) 2,25 (br. s., 2 H) 2,78-2,88 (m, 4 H) 2,96-3,12 (m, 1 H) 3,55-3,65 (m, 4 H) 3,78-3,88 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,88-4,04 (m, 2 H) 4,09-4,18 (m, 1 H) 4,20-4,30 (m, 1 H) 4,88 (d, J=9,48 Hz, 1 H) 5,15-5,27 (m, 1 H) 5,28-5,44 (m, 2 H) 6,22-6,33 (m, 1 H) 6,41-6,55 (m, 1 H) 6,72-6,85 (m, 2 H) 6,96-7,06 (m, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 7,23-7,32 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 836 [M+H] $^+$ .

Ejemplo 16-2

[Quím. 70]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-2 se repitió para dar el compuesto (16-2) (52 mg, 70%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el compuesto (1-1) se reemplazó por el compuesto (16-1).

81

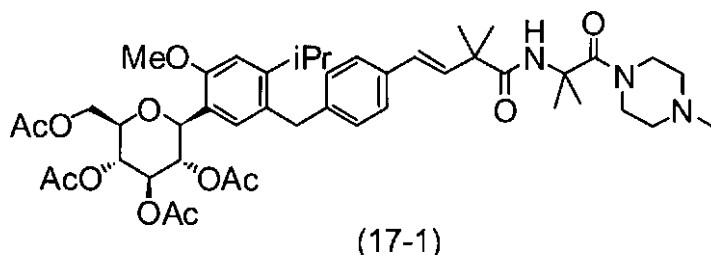
$^1\text{H}$  RMN (600 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,06 (d,  $J=6,80$  Hz, 3 H) 1,07 (d,  $J=6,80$  Hz, 3 H) 1,34 (s, 6 H) 1,42 (s, 6 H) 2,67 (br. s., 4 H) 3,04-3,12 (m, 1 H) 3,27-3,30 (m, 2 H) 3,33-3,38 (m, 2 H) 3,43-3,49 (m, 1 H) 3,50-3,61 (m, 3 H) 3,61-3,66 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,83 (d,  $J=11,92$  Hz, 1 H) 3,92-4,00 (m, 2 H) 4,63 (d,  $J=9,63$  Hz, 1 H) 6,33-6,39 (m, 1 H) 6,44-6,49 (m, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,06 (d,  $J=8,25$  Hz, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,27 (d,  $J=8,25$  Hz, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 668  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 690  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

MS ESI/APCI Dual nega: 666  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 702  $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ .

Ejemplo 17-1

[Quím. 71]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 1-1 se repitió para dar el compuesto (17-1) (187 mg, 95%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que el intermediario (E) se reemplazó por el intermediario (G) y la  $N,N$ -dimetiletilendiamina se reemplazó por 1-metilpiperazina.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,05 (d,  $J=6,84$  Hz, 3 H) 1,10 (d,  $J=6,84$  Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,59 (s, 6 H) 1,77 (s, 3 H) 2,00 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H) 2,06 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,32-2,40 (m, 4 H) 2,96-3,12 (m, 1 H) 3,59-3,71 (m, 4 H) 3,79-3,84 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,90-4,05 (m, 2 H) 4,10-4,16 (m, 1 H) 4,21-4,28 (m, 1 H) 4,87 (d,  $J=9,64$  Hz, 1 H) 5,16-5,27 (m, 1 H) 5,29-5,44 (m, 2 H) 6,28 (d,  $J=16,4$  Hz, 1 H) 6,49 (d,  $J=16,4$  Hz,

107

82

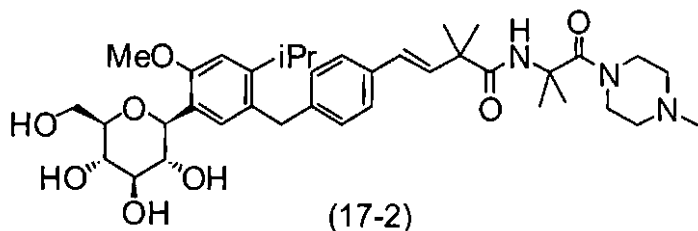
1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,01 (d, J=8,08 Hz, 2 H)  
7,13 (s, 1 H) 7,25-7,32 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 850 [M+H]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 884 [M+Cl]<sup>-</sup>.

Ejemplo 17-2

[Quím. 72]



El mismo procedimiento mostrado en el Ejemplo 4-2 se repitió para dar el compuesto (17-2) (127 mg, 84%) en forma de una sustancia amorfa incolora, excepto en que los compuestos (4-1A) y (4-1B) se reemplazaron por el compuesto (17-1).

<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,05 (d, J=6,65 Hz, 3 H) 1,07 (d, J=6,65 Hz, 3 H) 1,36 (s, 6 H) 1,45 (s, 6 H) 2,14 (s, 3 H) 2,23-2,40 (m, 4 H) 3,06-3,16 (m, 1 H) 3,34-3,42 (m, 2 H) 3,46-3,52 (m, 1 H) 3,51-3,73 (m, 6 H) 3,79-3,91 (m, 4 H) 3,98 (s, 2 H) 4,65 (d, J=9,63 Hz, 1 H) 6,38 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 6,48 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 7,08 (d, J=8,25 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,29 (d, J=8,25 Hz, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 682 [M+H]<sup>+</sup>, 704 [M+Na]<sup>+</sup>.

MS ESI/APCI Dual nega: 716 [M+Cl]<sup>-</sup>.

Anal. calc. para C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>·1,6H<sub>2</sub>O: C, 64,2; H, 8,25; N, 5,91. Exp.: C, 64,3; H, 8,08; N, 5,89.

Ejemplo de prueba 1

(1) Creación de células CHO-K1 que expresan SGLT1 humano en forma estable

Un vector plásmido que expresa la proteína SGLT1 humana fue transfectado en células CHO-K1 mediante el uso de lipofectamina 2000 (Invitrogen). Las células se cultivaron en presencia de 500 µg/mL de geneticina con el fin de seleccionar cepas resistentes, seguido del análisis del sistema mostrado más adelante mediante el uso de la capacidad de captación de azúcar como indicador para obtener células que expresan SGLT1.

(2) Creación de células CHO-K1 que expresan SGLT2 humano en forma estable

Método A (descrito en el documento WO 2007/136116): un vector plásmido que expresa proteína SGLT2 humana modificada para agregar LeuGluSerArgGliProVal al residuo final carboxiterminal fue transfectado en células CHO-K1 mediante el uso de lipofectamina 2000 (Invitrogen). Las células se cultivaron en presencia de 500 µg/mL de higromicina B para seleccionar las cepas resistentes, seguido del análisis del sistema mostrado más adelante mediante el uso de la capacidad de captación de azúcar como indicador para obtener células que expresan SGLT2. Los resultados calculados mediante el uso de estas células con expresión estable se muestran en la Tabla 1 como método A.

Método B: un vector plásmido que expresa proteína SGLT2 humana fue transfectado en células CHO-K1 mediante el uso de lipofectamina LTX (Invitrogen). Las células se cultivaron en presencia de 1000 µg/mL de geneticina para seleccionar las cepas resistentes, seguido del análisis del sistema mostrado más adelante mediante el uso de la capacidad de captación de azúcar como indicador para obtener células que expresan SGLT2. Los resultados calculados mediante el uso de estas células con expresión

estable se muestran en la Tabla 1 como método B.

(3) Prueba de inhibición para la captación de azúcar dependiente de sodio en células con expresión estable

Las células con expresión estable preparadas con anterioridad se usaron en la siguiente prueba.

Se añadió buffer pretratamiento (140 mM de cloruro de colina, 2 mM de KCl, 1 mM de CaCl<sub>2</sub>, 1 mM de MgCl<sub>2</sub>, 10 mM de HEPES/5 mM de Tris, pH 7,4) en un volumen de 200 µL a las células con expresión estable de SGLT1 o 2 mL para el método A y 200 µL para el método B a las células con expresión estable de SGLT2, seguido de incubación durante 20 minutos. Se extrajo el buffer pretratamiento y se reemplazó por buffer de captación que contiene un compuesto de prueba (1 mM de metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (que contiene [<sup>14</sup>C]metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido), 140 mM de NaCl, 2 mM de KCl, 1 mM de CaCl<sub>2</sub>, 1 mM de MgCl<sub>2</sub>, 10 mM de HEPES/5 mM de Tris, pH 7,4) en un volumen de 75 µL para SGLT1 y SGLT2 en el método B o 200 µL para SGLT2 en el método A. La reacción de captación se llevó a cabo a 37 °C durante 30 minutos (SGLT1) o 60 minutos (SGLT2). Después de la, las células se lavaron dos veces con buffer de lavado (10 mM de metil- $\alpha$ -D-glucopiranosido, 140 mM de cloruro de colina, 2 mM de KCl, 1 mM de CaCl<sub>2</sub>, 1 mM de MgCl<sub>2</sub>, 10 mM de HEPES/5 mM de Tris, pH 7,4) en un volumen de 200 µL para SGLT1 y SGLT2 en el método B o 2 mL para SGLT2 en el método B A, y luego se disolvieron en una solución 0,25 M de NaOH (75 µL para SGLT1 y SGLT2 en el método B o 400 µL para SGLT2 en el método A). Se añadió un centellador líquido (Perkin Elmer) y se mezcló bien con cada muestra, seguido de la medición de radioactividad mediante el uso de un analizador de rayos

β. Para el grupo control, se preparó buffer de captación que no contenía compuesto de prueba. Además, también se preparó otro buffer de captación que contiene cloruro de colina en lugar de NaCl, para la captación basal.

Para la determinación de los valores de  $IC_{50}$ , se usaron compuestos de prueba preparados a 6 concentraciones adecuadas y se calcularon las concentraciones requeridas para el 50% de inhibición de la cantidad de captación de azúcar (valores de  $IC_{50}$ ) respecto de la cantidad de captación de azúcar en el grupo control (100%). Los resultados de la prueba obtenida se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

| Ejemplo | $IC_{50}$ para<br>hSGLT1 (nM) | $IC_{50}$ para<br>hSGLT2 (nM)<br>Método A | $IC_{50}$ para<br>hSGLT2 (nM)<br>Método B |
|---------|-------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1-2     | 35                            | 2688                                      | 74                                        |
| 2-2     | 30                            | 971                                       | 28                                        |
| 3-2     | 35                            | 1723                                      | 81                                        |
| 4-2     | 46                            | 1643                                      | 76                                        |
| 5-2     | 42                            | 802                                       | 30                                        |
| 6-2     | 27                            | 3111                                      | 64                                        |
| 7-2     | 46                            | 11099                                     | -                                         |
| 8-3     | 50                            | 15721                                     | 476                                       |
| 9-2     | 34                            | 7234                                      | 200                                       |
| 10-2    | 55                            | 14889                                     | 281                                       |
| 11-2    | 59                            | 9754                                      | 546                                       |
| 12-2    | 70                            | 4948                                      | 113                                       |
| 13-2    | 54                            | 14781                                     | 322                                       |
| 14-2    | 72                            | 2387                                      | 82                                        |
| 15-2    | 29                            | 1276                                      | 20                                        |

111

|      |    |      |    |
|------|----|------|----|
| 16-2 | 38 | 1020 | 17 |
| 17-2 | 42 | 979  | 26 |

La Tabla 1 indica que los compuestos de la presente invención tienen fuerte actividad inhibitoria de SGLT1 y también tienen algo de actividad inhibitoria de SGLT2, aunque débil.

Ejemplo de prueba 2: Prueba de confirmación para el efecto hipoglucemiante en ratas modelo diabéticas inducidas por estreptozotocina

(1) Preparación de ratas modelo diabéticas

Ratas SD/IGS de 7 semanas de edad (machos, Charles River Laboratories Japan Inc.) se dejaron en ayunas durante aproximadamente 16 horas y luego se les inyectó 50 mg/kg de estreptozotocina (STZ) por la vena de la cola con anestesia, a fin de preparar ratas modelo diabéticas. De modo similar, a otro grupo de ratas SD/IGS de 7 semanas de edad se les inyectó 1,25 mmol/L de ácido cítrico en solución fisiológica (1 mL/kg) por la vena de la cola con anestesia, a fin de preparar ratas normales control. Una semana después de la inyección de STZ o 1,25 mmol/L de ácido cítrico en solución fisiológica, se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa en las ratas.

(2) Prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT)

Después de dejar las ratas modelo diabéticas en ayunas durante aproximadamente 16 horas, a cada grupo de fármaco se le administró por vía oral un fármaco (1 mg/kg) disuelto en una solución acuosa al 0,5% de carboximetilcelulosa sódica (CMC), mientras que al grupo control se le administró por vía oral una solución acuosa al 0,5% de CMC sola. Los fármacos usados eran los

compuestos 10, 11 y 33 descritos en el documento WO 07/136116, así como los compuestos 1-2, 5-2, 6-2, 13-2 y 15-2 de acuerdo con la presente invención. Inmediatamente después de la administración del fármaco, se administró por vía oral una solución de glucosa (2 g/kg) y se obtuvo sangre en 6 puntos en total: antes de la administración del fármaco (0 hora) y 0,25, 0,5, 1, 1,5 y 2 horas de la administración oral.

Se juntó sangre de la vena de la cola de cada rata sin anestesia usando un tubo de recolección de sangre recubierto con heparina, y se centrifugó para separar el plasma. Las concentraciones de glucosa en plasma se cuantificaron por medición con una prueba de Glucosa CII Wako (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japón). Para determinar la intensidad del efecto hipoglucemiante, el nivel de glucosa sanguínea antes de la administración del fármaco se sustrajo de cada nivel de glucosa sanguíneo medido hasta una hora después de la administración oral en cada grupo farmacológico, y los valores resultantes se analizaron por el método trapezoidal para calcular un incremento en el área bajo la curva para glucosa ( $\Delta AUC$ ), que se expresaron como descenso relativo a  $\Delta AUC$  del grupo control.

Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 2 y 3.

#### Ejemplo de prueba 3

(1) Cambios en las concentraciones renales de los compuestos descritos en el documento WO 07/136116 hasta una semana después de la administración oral

A ratas SD/IGS de 7 semanas de edad (machos, no en ayunas, Charles River Laboratories Japan Inc.) se les administró por vía oral el compuesto 10 ó 33 (1 mg/kg) o



el compuesto 11 (0,3 mg/kg) preparado en solución acuosa 0,5% de CMC. A 24, 72 y 168 horas después de la administración del fármaco, se extrajo sangre de las ratas por la vena poscava bajo anestesia con éter, y se extrajeron los riñones después de tener seguridad de ser sacrificados. Después de lavar la superficie del tejido con solución fisiológica, en cada tejido se determinó el peso y se homogeneizó en 4 volúmenes de agua purificada enfriada con hielo. A cada homogenato se añadió una solución de acetonitrilo/metanol que contiene una sustancia de estándar interno para extraer las proteínas, y luego se sometió el sobrenadante a LC-MS/MS (Applied Biosystems API3000). Los iones derivados de los fármacos generados por ionización de electroaspersión en modo iónico positivo se detectaron por monitoreo de reacción selectivo. El área pico del cromatograma iónico extraído resultante se analizó por el método de estándar interno a fin de calcular la concentración de fármaco en el homogenato.

La sustancia estándar interna usada para los compuestos 10 y 33 era (1S)-1,5-anhidro-1-[5-(4-etoxibencil)-2-metoxi-4-metilfenil]-1-tio-D-glucitol, etil-D<sub>5</sub>, mientras que la sustancia estándar interna usada para el compuesto 11 era el compuesto 11 (trishidroximetil-D<sub>6</sub>; -C(CD<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>).

Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la Tabla 2.

(2) Concentraciones renales de los compuestos de la invención después de administración de dosis repetidas por vía oral durante 3 días

Ratas SD/IGS de 7 semanas de edad (machos, no en ayunas, Charles River Laboratories Japan Inc.) se administró por vía oral una vez por día durante 3 días

consecutivos los compuestos 1-2, 5-2, 6-2, 13-2 o 15-2 de acuerdo con la presente invención (3 mg/kg) preparadas en una solución acuosa de 0,5% de CMC. A las 48 horas después de la administración final de fármaco, se extrajo sangre de las ratas por la vena poscava bajo anestesia con isoflurano, y se extrajeron los riñones después de tener seguridad de ser sacrificados. Después de lavar la superficie del tejido con solución fisiológica, en cada tejido se determinó el peso y se homogeneizó en 4 volúmenes de agua purificada enfriada con hielo. La concentración de fármaco de cada homogenato se determinó de la misma manera que se mostró en el Ejemplo de prueba 3(1) mediante LC-MS/MS usando el compuesto 11 como sustancia estándar interna.

Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 2]

Resultados de la prueba de tolerancia a glucosa y concentraciones renales de los compuestos de la técnica previa

| Compuesto<br>N.º<br>En el<br>documento<br>WO<br>07/136116 | OGTT <sup>s</sup> en<br>ratas STZ %<br>inhibición<br>$\Delta AUC_{0-1h}$<br>(mg/dl)<br>@1 mg/kg/po | Concentración de compuestos en<br>riñón después de la<br>administración oral única en<br>una dosis de 1 mg/kg a ratas<br>Sprague-Dawley machos |                                   |                                |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
|                                                           |                                                                                                    | Después<br>de 1 día<br>(ng/g)                                                                                                                  | Después<br>de 3<br>días<br>(ng/g) | Después de<br>7 días<br>(ng/g) |
| compuesto<br>10                                           | 69                                                                                                 | 167 ±<br>36,3                                                                                                                                  | 124 ±<br>21,2                     | 53,8 ±<br>7,61                 |

|           |                 |        |        |        |
|-----------|-----------------|--------|--------|--------|
| 90        |                 |        |        |        |
| compuesto | 68              | 63,5 ± | 67,3 ± | 48,7 ± |
| 11        |                 | 20,1*  | 3,15*  | 18,3*  |
| compuesto | 81 <sup>#</sup> | 29,8 ± | 25,5 ± | 16,2 ± |
| 33        |                 | 6,79   | 8,68   | 3,11   |

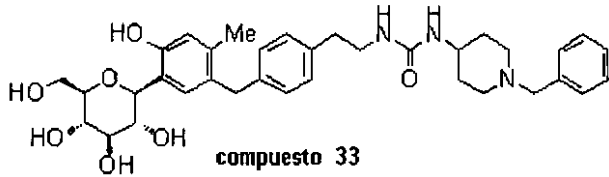
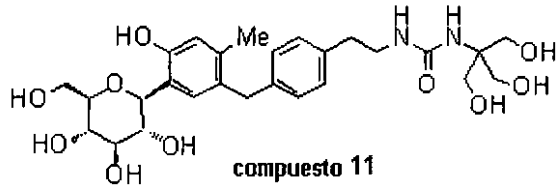
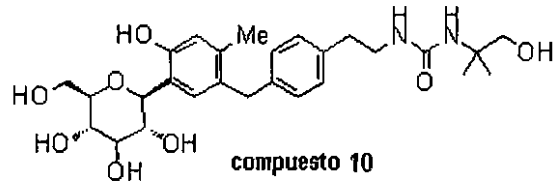
\*El valor representa la media ± DE cuando el compuesto 11 se administró por vía oral a 0,3 mg/kg.

<sup>\$</sup>Supresión de AUC<sub>0-1h</sub> glucosa en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina (STZ) versus control de vehículo, después de una dosis oral a 1 mg/kg.

<sup>#</sup>OGTT usando ratas Sprague-Dawley.

Los compuestos 10, 11 y 33 descritos en el documento WO 2007/136116 se muestran a continuación.

[Quím. 73]



[Tabla 3]

Resultados de la prueba de tolerancia a azúcar y concentraciones renales de los compuestos de la invención

| Ejemplo<br>N.º | OGTT* de<br>ratas STZ<br>% inhibición<br>$\Delta AUC_{0-1h}$<br>(mg/dl)<br>@1 mg/kg/po | Concentración de compuestos en<br>riñón después de 3 días de<br>administración oral continua en<br>una dosis de 3 mg/kg a ratas<br>Sprague-Dawley machos |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                                                                                        | Después de 2 días (ng/g)                                                                                                                                 |
| 1-2            | 74                                                                                     | BLQ <sup>#</sup>                                                                                                                                         |
| 5-2            | 66                                                                                     | BLQ                                                                                                                                                      |
| 6-2            | 64                                                                                     | BLQ                                                                                                                                                      |
| 13-2           | 54                                                                                     | BLQ                                                                                                                                                      |
| 15-2           | 62                                                                                     | BLQ                                                                                                                                                      |

\* Supresión de  $AUC_{0-1h}$  de glucosa en ratas diabéticas inducidas por STZ versus control de vehículo, después de una dosis oral a 1 mg/kg.

# BLQ significa debajo del límite inferior de cuantificación (5 ng/g).

Los compuestos descritos en el documento WO 2007/136116 mostraron un fuerte efecto hipoglucemiante en la prueba de tolerancia a azúcar después de la administración oral a 1 mg/kg. Sin embargo, a 1, 3 y 7 días después de la administración oral de 1 mg/kg, sus concentraciones en riñón no estaban sustancialmente reducidas, y los compuestos tendieron a permanecer en el riñón sin ser excretados aún después de 7 días (Tabla 2).

Por otra parte, se halló que los compuestos de la presente invención tienen fuerte efecto hipoglucemiante, como en el caso de los compuestos de la técnica previa anteriores. Además, los compuestos de la presente invención exhibieron una propiedad característica en cuanto a que incluso cuando se administraban durante 3 días consecutivos en una dosis de 3 mg/kg, inesperadamente no permanecían en el riñón al día 2

siguiente 2 (Tabla 3).

Una posible causa de esta diferencia es que los compuestos de la presente invención tienen menor probabilidad de ser absorbidos en el intestino delgado, y los compuestos absorbidos también se excretan sin permanecer en el riñón.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención no tienen tendencia a permanecer en el organismo y tienen menor probabilidad de causar efectos secundarios y toxicidad debido a la administración continua, y en consecuencia parecen tener excelentes propiedades prácticas como preparaciones farmacéuticas.

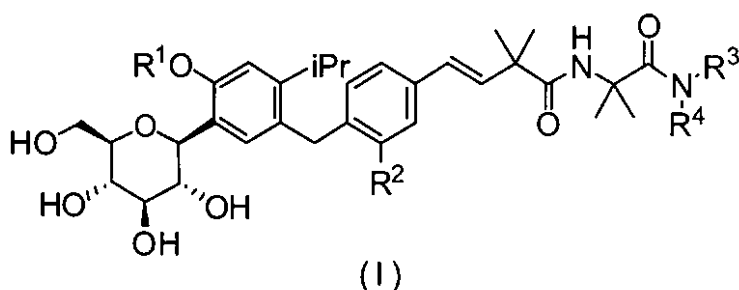
#### APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La presente invención permite la provisión de agentes para mejorar la hiperglucemia posprandial, que tienen fuerte actividad inhibitoria de SGLT1 y no tienen tendencia a acumularse en el organismo. La presente invención también contribuye a mejorar la salud humana y facilitar el desarrollo completo de la industria farmacéutica a través de la contribución al tratamiento y la prevención de las enfermedades inducidas por la hiperglucemia posprandial, contra las cuales es efectiva la inhibición de la actividad de SGLT1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 4-isopropilfenilglucitol representado por la siguiente fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

[Quím. 1]



caracterizado porque

$R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,

$R^2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

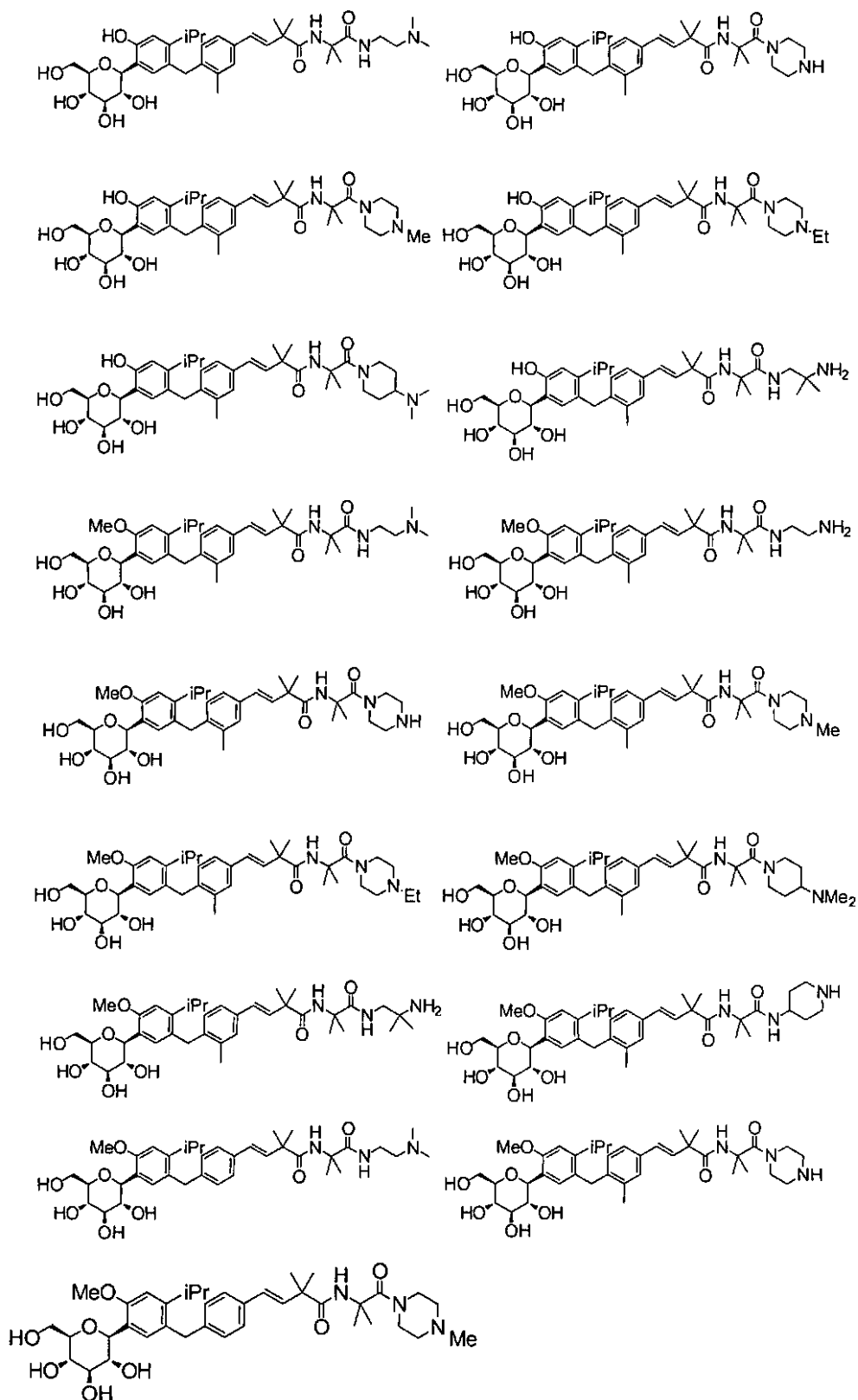
$R^3$  representa un "grupo alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un grupo amino o grupos amino o un grupo di-alquil  $C_{1-4}$ -amino o grupos di-alquil  $C_{1-4}$ -amino" o un grupo piperidilo, y

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno o, de modo alternativo,  $R^3$  y  $R^4$ , junto con su átomo de nitrógeno adyacente, forman un grupo piperidino o un grupo piperazinilo, que puede estar sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-4}$  o grupos alquilo  $C_{1-4}$  o un grupo dimetilamino o grupos dimetilamino.

2. Un compuesto de 4-isopropilfenilglucitol seleccionado del siguiente grupo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[Quím. 2]

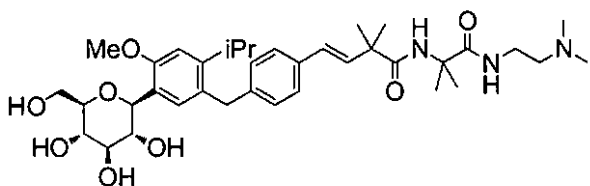
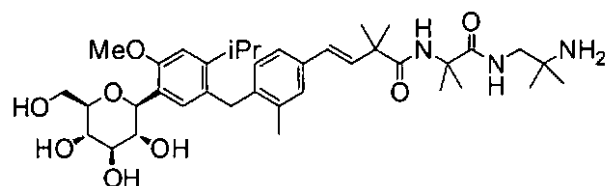
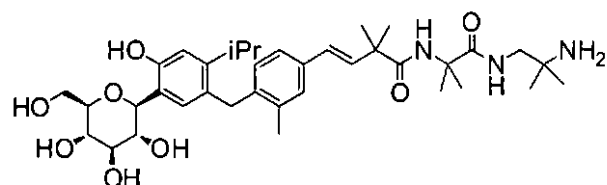
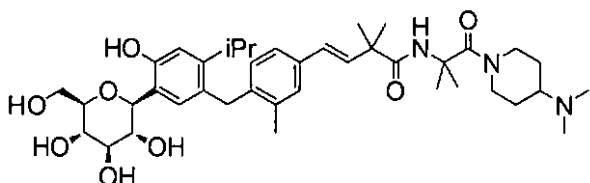
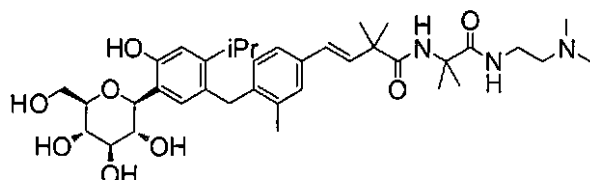
94



3. Un compuesto de 4-isopropilfenilglucitol seleccionado del siguiente grupo o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables.

[Quím. 3]



4. Una preparación farmacéutica, caracterizado porque comprende el compuesto de 4-isopropilfenilglucitol de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

5. Un inhibidor de la actividad del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 (SGLT1), caracterizado porque comprende el compuesto de 4-isopropilfenilglucitol



de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

6. Un agente para mejorar la hiperglucemia posprandial, caracterizado porque comprende el compuesto de 4-isopropilfenilglucitol de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

7. Un agente preventivo o terapéutico para diabetes, caracterizado porque comprende el compuesto de 4-isopropilfenilglucitol de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

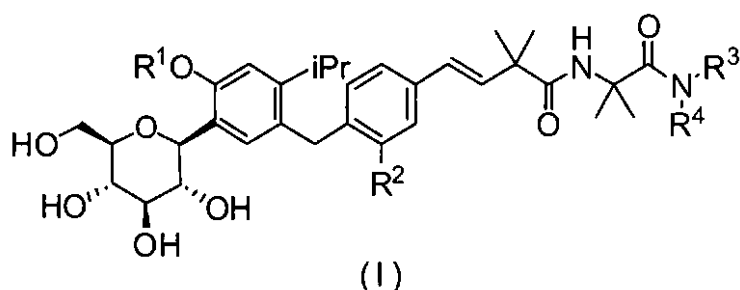
COMPUESTOS DE 4-ISOPROPILFENILGLUCITOL

RESUMEN

La presente invención provee compuestos de 4-isopropilfenilglucitol que no tienen tendencia a acumularse en el organismo y que inhiben la actividad de SGLT1 para suprimir la hiperglucemia posprandial (o tolerancia alterada a la glucosa) por medio de la supresión de absorción de glucosa en el intestino delgado, con lo cual los compuestos, por ejemplo, pueden suprimir el inicio de la diabetes y el síndrome metabólico o pueden tratar estas enfermedades.

Un compuesto de 4-isopropilfenilglucitol representado por la siguiente fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

[Quím. 1]



en donde  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, etc.,  $R^2$  representa un grupo metilo, etc.,  $R^3$  representa un grupo alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un grupo amino o grupos amino, etc. y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno, etc.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/JP2010/053187

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D309/10 A61K31/351 A61P3/10  
ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                             | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2007/136116 A2 (TAISHO PHARMA CO LTD [JP]; KAKINUMA HIROYUKI [JP]; KOBASHI YOHEI [JP];) 29 November 2007 (2007-11-29) cited in the application<br>the whole document, in particular claim 1 | 1-7                   |
| A         | EP 1 548 024 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL [JP]) 29 June 2005 (2005-06-29)<br>the whole document                                                                                                   | 1-7                   |

☐ 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 April 2010

Date of mailing of the international search report

27/04/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Klein, Didier

124

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2010/053187

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2007136116                             | A2 | 29-11-2007          | AR 061026 A1               | 30-07-2008          |
|                                           |    |                     | AU 2007252432 A1           | 29-11-2007          |
|                                           |    |                     | CA 2652707 A1              | 29-11-2007          |
|                                           |    |                     | EP 2076503 A2              | 08-07-2009          |
|                                           |    |                     | JP 2009537509 T            | 29-10-2009          |
|                                           |    |                     | KR 20090016456 A           | 13-02-2009          |
|                                           |    |                     | US 2010022460 A1           | 28-01-2010          |
| EP 1548024                                | A1 | 29-06-2005          | AU 2003262263 A1           | 11-03-2004          |
|                                           |    |                     | BR 0313694 A               | 05-07-2005          |
|                                           |    |                     | CA 2496329 A1              | 04-03-2004          |
|                                           |    |                     | HK 1082744 A1              | 08-05-2009          |
|                                           |    |                     | WO 2004018491 A1           | 04-03-2004          |
|                                           |    |                     | JP 2004137245 A            | 13-05-2004          |
|                                           |    |                     | KR 20050038633 A           | 27-04-2005          |
|                                           |    |                     | MX PA05002129 A            | 03-06-2005          |
|                                           |    |                     | NZ 538423 A                | 23-02-2007          |
|                                           |    |                     | RU 2369613 C2              | 10-10-2009          |
|                                           |    |                     | US 2009203633 A1           | 13-08-2009          |
|                                           |    |                     | US 2005272669 A1           | 08-12-2005          |

125

# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                                                                               |  |                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>144 211 ajme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  | <b>FOR FURTHER ACTION</b>                                                     |  | See Form PCT/PEA416                          |
| International application No.<br>PCT/JP2010/053187                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  | International filing date (day/month/year)<br>23.02.2010                      |  | Priority date (day/month/year)<br>23.02.2009 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>INV. C07D309/10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                                                                               |  |                                              |
| Applicant<br>Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |                                                                               |  |                                              |
| <p>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input type="checkbox"/> sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows:</p> <p><input type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).</p> <p><input type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).</p> |  |                                                                               |  |                                              |
| <p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the report</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |                                                                               |  |                                              |
| Date of submission of the demand<br><br>2010-12-02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  | Date of completion of this report<br><br>04.03.2011                           |  |                                              |
| Name and mailing address of the International preliminary examining authority:<br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0<br>Fax: +49 89 2399 - 4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  | Authorized officer<br><br>Klein, Didier<br><br>Telephone No. +49 89 2399-7896 |  |                                              |



INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY

126  
International application No.  
PCT/JP2010/053187

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
  - ☒ 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 (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
    - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
    - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements\*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

**Description, Pages**

1-75 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-7 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
  - ☐ the description, pages
  - ☐ the claims, Nos.
  - ☐ the drawings, sheets/figs
  - ☐ the sequence listing (*specify*):
  - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
  - ☐ the description, pages
  - ☐ the claims, Nos.
  - ☐ the drawings, sheets/figs
  - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

127

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/JP2010/053187

---

**Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

---

**1. Statement**

|                               |             |            |
|-------------------------------|-------------|------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | <u>1-7</u> |
|                               | No: Claims  |            |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | <u>1-7</u> |
|                               | No: Claims  |            |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-7</u> |
|                               | No: Claims  |            |

**2. Citations and explanations (Rule 70.7):**

see separate sheet

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2007/136116 A2 (TAISHO PHARMA CO LTD [JP]; KAKINUMA HIROYUKI [JP]; KOBASHI YOHEI [JP];) 29 November 2007 (2007-11-29) cited in the application
- D2 EP 1 548 024 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL [JP]) 29 June 2005 (2005-06-29)

**Novelty (Art. 33(2) PCT):**

D1 discloses SGLT inhibitors consisting in benzylphenyl-C-glycoside derivatives bearing on the benzyl moiety a different the side chain, which can be, when properly selected, a C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenylene group (therefore potentially being a -CH=CH-C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-) chain substituted by a CO-NHR<sup>A</sup>, R<sup>A</sup> being a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventually substituted by a carbamoyl.

D2 discloses SGLT1 inhibitors consisting benzylpyrrazole-O-glycoside derivatives bearing on the benzyl moiety a quite vaguely related side chain than the one claimed in the present application.

Thus claims 1-7 are considered new according to Art. 33(2) PCT.

**Inventive step (Art. 33(3) PCT) :**

D1 can be regarded as the closest prior art. The difference with D1, when selected from multiple lists, not only lack the 2 dimethyl groups on the side chain but also the substituents on the carbamoyl moiety (R3 and R4 of claim 1).

The problem to be solved can be considered as the provision of alternative compounds having SGLT1 inhibiting properties.



129

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY  
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/JP2010/053187

Not only these substituents are not suggested in the prior art, but also the new compounds unexpectedly provide the advantage of not remaining in the body, in particular in the kidneys (see comparative test at the end of the description) and therefore are less likely to cause side effect and toxicity due to continuous administration.

For these reasons, the claimed subject-matter is considered to involve an inventive step.

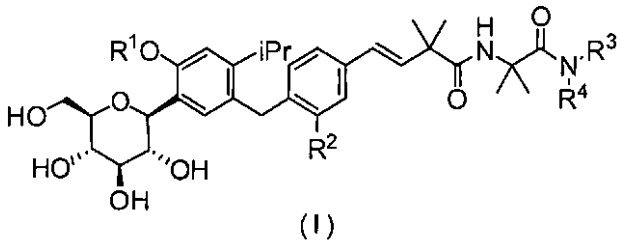
|                                                                                                                                      |                                      |                                                                                                                                                                             |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA |                                      | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</b><br><b>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT</b> |                        |
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                |                                      | (51) Int Cl: C07D 309/010                                                                                                                                                   |                        |
| 22) Fecha de solicitud:                                                                                                              |                                      | (71) Solicitante(s) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.                                                                                                                         |                        |
| (30) Prioridad                                                                                                                       | (31) <b>Prioridad</b><br>2009-038776 | (32) <b>Fecha</b><br>23/02/2009                                                                                                                                             | (33) <b>País</b><br>JP |
|                                                                                                                                      |                                      | (72) Inventor(es) HIROYUKI KAKINUMA<br>Y OTROS                                                                                                                              |                        |
|                                                                                                                                      |                                      | (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ                                                                                                                                       |                        |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: 23/09/2011                                                                                   |                                      | (87) Publicación internacional                                                                                                                                              |                        |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                                                           |                                      | Fecha: 26/08/2010                                                                                                                                                           |                        |
| Fecha de presentación de la solicitud: 23/02/2010                                                                                    |                                      | N° publicación: WO 2010/095768 A8                                                                                                                                           |                        |
| No. de solicitud PCT/JP2010/053187                                                                                                   |                                      |                                                                                                                                                                             |                        |
| (54) Título: <b>COMPUESTOS DE 4-ISOPROPILFENILGLUCITOL</b>                                                                           |                                      |                                                                                                                                                                             |                        |

**Resumen:**

La presente invención provee compuestos de 4-isopropilfenilglucitol que no tienen tendencia a acumularse en el organismo y que inhiben la actividad de SGLT1 para suprimir la hiperglucemia posprandial (o tolerancia alterada a la glucosa) por medio de la supresión de absorción de glucosa en el intestino delgado, con lo cual los compuestos, por ejemplo, pueden suprimir el inicio de la diabetes y el síndrome metabólico o pueden tratar estas enfermedades.

Un compuesto de 4-isopropilfenilglucitol representado por la siguiente fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

[Quím. 1]



en donde R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, etc., R<sup>2</sup> representa un grupo metilo, etc., R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un grupo amino o grupos amino, etc. y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, etc.

**HOJA EN BLANCO**



132

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

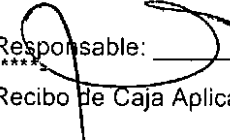
|                                                                                                                                      |                       |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>RECIBO DE CAJA</b> | <b>No. 11 - 0081483</b>                   |
|                                                                                                                                      |                       | Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 17:01:47 |

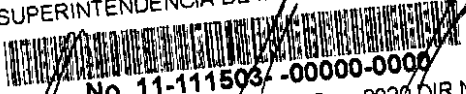
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

|                          |                 |           |           |            |               |
|--------------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| *** Soporte del Pago *** |                 |           |           |            |               |
| TIPO PAGO                | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO       |
| CONSIGNACION             | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 411764102 | 22/08/2011 | 56.093.000.00 |

|                           |                         |                                            |                             |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|
| *** Conceptos Pagados *** |                         |                                            |                             |
| CANT.                     | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO |
| 1                         | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 571.000.00 571.000.00       |
|                           |                         |                                            | \$571.000.00                |
|                           |                         |                                            | =====                       |

SON: \*\*QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable:   
\*\*\*\*  
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
**No. 11-111503-00000-0000**  
Fecha: 2011-08-31 11:25:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
**No. 11-111503-00000-0000**  
Fecha: 2011-08-31 11:25:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

COU: 01306-841-002-9



Fecha: 2011-08-31 11:25:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UT



Fecha: 2011-08-31 11:25:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐