

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 05 - abril - 2005

① SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

SOLICITANTE (71)
Nombre: **KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.**
Dirección: **19-48, Yoshino, Matsumoto-shi**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
Domicilio: **NAGANO, JAPON**
Lugar de constitución: **JAPON**

REPRESENTANTE (74) Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 508 C.C.** ☒ NIT ☐
O APODERADO Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** C.E. ☐ OTRO ☐
E-mail: No. **17'192.062 T.P. 50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) (72) Nombre: **Nobuyuki TANAKA; Tetsuro TAMAI; Harunobu MUKAIYAMA; Takehiro IKEMAWA; Junichi KOBAYASHI; Satoshi AKAHANE; Hiroshi HARADA**
Dirección: **Ver Anexo**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647**
E-mail:
Domicilio: **NAGANO, JAPÓN**

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/JP2002/008034** Fecha **05 DE SEPTIEMBRE DE 2002**
Publicación Internacional No. **WO 2004/026807** Fecha **01 DE ABRIL DE 2.004**

TÍTULO (54) "INTERMEDIOS EN LA PRODUCCIÓN DE DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXIACÉTICO Y METODO DE UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS"

② Clasificación Internacional (51) **A61K31/085; A61P3/10.**

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número	de
SI ☐ NO ☐				

Comprobante de pago No. **05-8,133** Fecha: **03 DE FEBRERO DE 2.005**

cpfm

2

**ANEXO
INVENTORES**

- 1.- Nobuyuki TANAKA.- 3710-50, Oaza Takibe, Toyoshina-machi, Minamiazumi-gun, Nagano 399-8204 Japón.
- 2.- Tetsuro TAMAI.- 2381-9, Oaza Meisei, Misato-mura, Minamiazumi-gun, Nagano, 399-8101 Japón
- 3.- Harunobu MUKAIYAMA.- 5944-63, Oaza Ariake, Hotaka-machi, Minamiazumi-gun, Nagano 399-8301 Japón.
- 4.- Takehiro ISHIKAWA.- Isekikan 2-D, 4897-2, Toyoshina, Toyoshina-machi, Minamiazumi-gun, Nagano 399-8205 Japón.
- 5.- Junichi KOBAYASHI.- Sejoule-Hirabayashi 201, 5908-2, Hotaka, Hotaka-machi, Minamiazumi-gun, Nagano 399-8303 Japón
- 6.- Satoshi AKAHANE.- 4246, Sasaga, Matsumoto-shi, Nagano 399-0033 Japón.
- 7.- Hiromu HARADA.- 8054, Nakagawa, Shiga-mura, Higashichikuma-gun, Nagano 399-7411 Japón.

3

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

Entrada fase Nacional 05-04-2005

(21) No. SOLICITUD:	(51) INT. CL.:	
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN:	(71) SOLICITANTE:	KISSEI PHARMACEUTICAL, CO., LTD.
(30) PRIORIDAD:	(72) INVENTORES:	Nobuyuki TANAKA Tetsuro TAMAI Harunobu MUKAIYAMA Takehiro ISHIKAWA Junichi KOBAYASHI Satoshi AKAHANE Hiromu HARADA
(31) No. DE SOLICITUD:		
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN:		
(33) PAÍS:	(74) APODERADO:	Humberto RUBIO CAMACHO

Solicitud Internacional No. **PGT/JP2002/009034** Fecha **05 DE SEPTIEMBRE DE 2002**

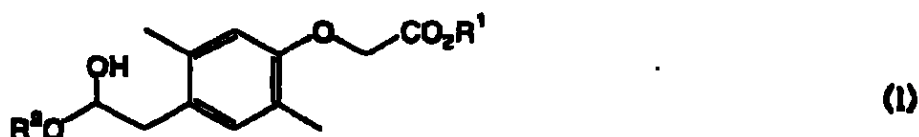
Publicación Internacional No. **WO 2004/026807** Fecha **01 DE ABRIL DE 2004**

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "INTERMEDIOS EN LA PRODUCCIÓN DE DERIVADOS DE ACIDO FENOXIACÉTICO Y MÉTODO DE UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS"

RESUMEN:

Un compuesto representado por la fórmula general (I):

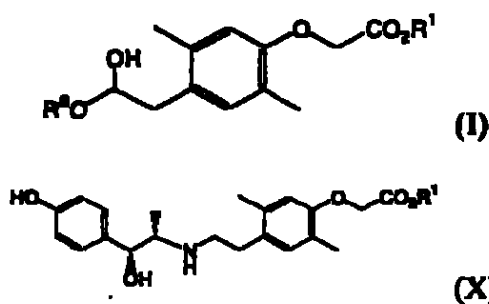


en la que cada uno de R¹ y R² son independientemente un grupo alquilo inferior.

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso. *Protocolo No. 18668 de 10/09/1948*
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la publicación PCT
- ☒ Copia informe búsqueda internacional.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

(11) Figura característica:



(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA

[Handwritten signature]

C.C.

17'192.062 de Bogotá

T.P.

50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA

PATENTE DE INVENCION:
"INTERMEDIOS EN LA
PRODUCCION DE DERIVADOS DE
ACIDO FENOXIACETICO Y METODO
DE UTILIZACION DE LOS MISMOS"

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 8,133
FECHA : FEBRERO 3 DE 2005

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radica: 05020005 00000000 Folios: 36
Fecha (MM): 2005-02-03 16:03:40
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 CASE MACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33234536	03/02/2005	3,227,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) 世界知的所有権機関
国際 事務局(43) 国際公開日
2004 年 4 月 1 日 (01.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/026807 A1

(51) 国際特許分類: C07C 69/736, 67/31, 43/178, 217/00

弘 (HARADA, Hirotsugu) [JP/JP]; 〒399-7411 長野県 東
筑摩郡 田賀村 中川 8054 Nagano (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2002/009034

(22) 国際出願日: 2002 年 9 月 5 日 (05.09.2002)

(74) 代理人: キッセイ薬品工業株式会社 知的財産部
(KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. INTEL-
LECTUAL PROPERTY); 〒399-8710 長野県 松本市
芳野 19 番 48 号 Nagano (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KI, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71) 出願人 (本国を除く全ての指定国について): キッセイ
薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野 19
番 48 号 Nagano (JP).

(72) 発明者: および

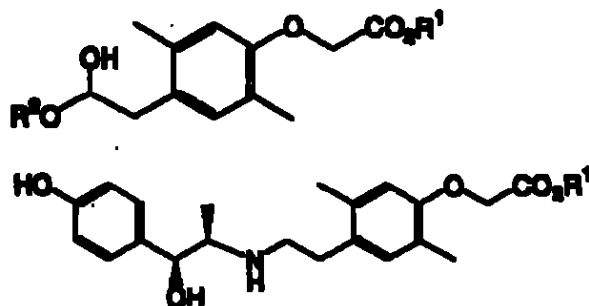
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KI, LS, MW,
MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, FR, ES, FI, GR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI
特許 (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TO).(75) 発明者/出願人 (本国についてのみ): 田中 信之
(TANAKA, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒399-8204 長野県 南
安曇郡 豊科町大字高家 3710-50 Nagano (JP). 玉井 智
郎 (TAMAI, Tetsuro) [JP/JP]; 〒399-8101 長野県 南
安曇郡 三郷村大字明愛 2381-9 Nagano (JP). 向山 清信
(MUKAIYAMA, Hayanobu) [JP/JP]; 〒399-8301 長野県
南安曇郡 穂高町大字有明 5944-63 Nagano (JP). 石川 健
宏 (ISHIKAWA, Takahiro) [JP/JP]; 〒399-8205 長野県
南安曇郡 豊科町豊科 4897-2 いせき 2-D Nagano (JP).
小林 淳一 (KOBAYASHI, Junichi) [JP/JP]; 〒399-8303
長野県 南安曇郡 穂高町穂高 5908-2 セジュール平林
201 Nagano (JP). 赤羽 敏 (AKAHANE, Satoshi) [JP/JP];
〒399-0033 長野県 松本市 征賀 4246 Nagano (JP). 原田

添付公開書類:

一 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: INTERMEDIATES IN PRODUCING PHENOXYACETIC ACID DERIVATIVES AND METHOD OF USING THE
SAME

(54) 発明の名称: フェノキシ酢酸誘導体の製造中間体およびその使用方法



each lower alkyl.

(57) Abstract: Intermediates represented by
the following general formula (I), etc. which are
useful in producing phenoxyacetic acid derivatives
represented by the following general formula
(X) or pharmaceutically acceptable salts thereof
having an effect of stimulating β 3-adrenalin
receptor and being useful as preventives or
remedies for obesity, hyperglycemia, diseases
caused by enteric movement disorders, urinary
frequency, urinary incontinence, depression or
biliary calculus; a process for producing these
intermediates; and a method of using the same:
(I) (X) wherein R^1 and R^2 independently represent

/続き /

WO 2004/026807 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/09034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07C69/736, 67/31, 43/178, 217/60 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) Int.Cl. ⁷ C07C69/736, 67/31, 43/178, 217/60 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 practicable, search terms used) STN (CA, REGISTRY)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/02846 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 January, 2000 (20.01.00), Full text & EP 1095932 A1 & JP 2000-559077 A	1-13
☐ 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 "B" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 03 December, 2002 (03.12.02)		Date of mailing of the international search report 17 December, 2002 (17.12.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP02/09084	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07C69/736, 67/31, 43/178, 217/60			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07C69/736, 67/31, 43/178, 217/60			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語) STN (CA, REGISTRY)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	WO 00/02846 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 20 00. 01. 20, 全文 & EP 1095932 A1 & JP 2000-559077 A	1-13	
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に拠拠を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 03. 12. 02		国際調査報告の発出日 17.12.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8916 東京都千代田区蔵前三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 古住 和之 電話番号 03-3581-1101 内線 8448	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 03 DE MARZO DE 2005.	
(51) Clasificación Internacional:			
(71) Solicitante(s) KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.			
(72) Inventor(es) Nobuyuki TANAKA; Tetsuro TAMAI; Harunobu MUKAIYAMA; Takahiro ISHIKAWA; Junichi KOBAYASHI; Satoshi AKAHANE; Hiromu HARADA			
(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación Internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 01/04/2004	
Fecha de presentación de la solicitud: 05/08/2002		N° publicación: WO 2004/028807	
No. de solicitud PCT/JP2002/008034			
(54) Título: INTERMEDIOS EN LA PRODUCCIÓN DE DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXIACETICO Y MÉTODO DE UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS.			

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 03 DE MARZO DE 2005

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(72) Inventor(es) Nobuyuki TANAKA; Tetsuro TAMAI; Harunobu MUKAYAMA; Takeshiro ISHIKAWA; Junichi KOBAYASHI; Satoshi AKAHANE; Hiromu HARADA

(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO

(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

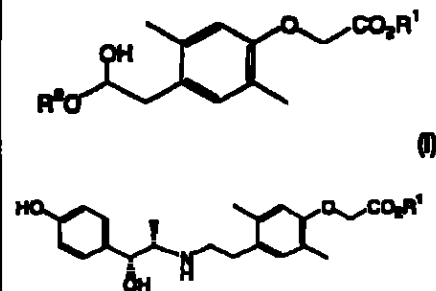
Fecha de presentación de la solicitud: 05/09/2002

No. de solicitud: PCT/JP2002/008034

(87) Publicación internacional:

Fecha: 01/04/2004

No. Publicación: WO 2004/028807



(54) Título: INTERMEDIOS EN LA PRODUCCIÓN DE DERIVADOS DE ACIDO FENOXIACETICO Y METODO DE UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS

(57) Resumen:

Un compuesto representado por la fórmula general (I):

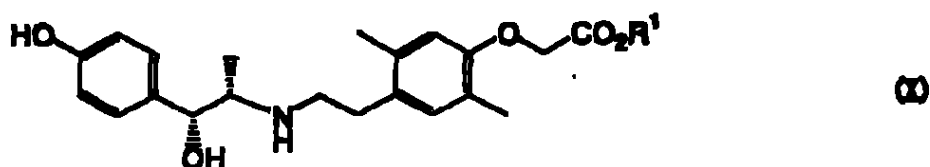


en la que cada uno de R¹ y R² son independientemente un grupo alquilo inferior.

DESCRIPCIÓN
INTERMEDIOS EN LA PRODUCCIÓN DE DERIVADOS DE ÁCIDO
FENOXIACÉTICO Y MÉTODO DE UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención proporciona nuevos intermedios para la preparación de un derivado de ácido fenoxiacético representado por la fórmula general (X):



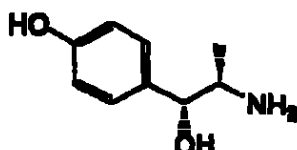
10

en la que R^1 es un grupo alquilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene actividad estimulante de los $\beta 3$ -adrenoceptores y que es útil para tratar o prevenir la obesidad, la hiperglicemia, las enfermedades causadas por hipermotilidad intestinal, la polaquiuria, la incontinencia urinaria, la depresión o los cálculos biliares. La presente invención proporciona también un procedimiento para preparar dichos intermedios y un método de utilización de dichos intermedios.

20 TÉCNICA ANTERIOR

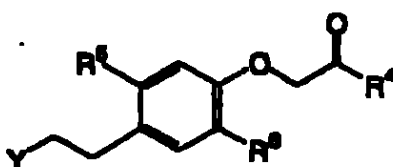
WO2000/02846 describe un procedimiento para preparar un derivado de ácido fenoxiacético representado por la fórmula general (X), que comprende la etapa de tratamiento de una amina de fórmula (IX):

25



(IX)

con un agente alquilante representado por la fórmula general (XI):



(XI)

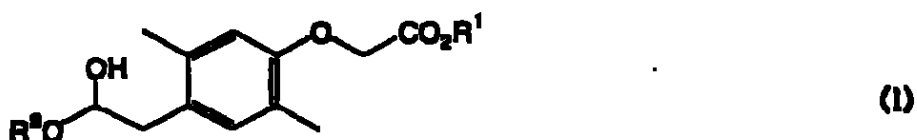
5 en la que R^4 es un grupo alcoxi inferior, R^5 y R^6 son un grupo alquilo inferior, e Y es un grupo saliente, tal como un grupo p-toluensulfonilo o metanosulfonilo, un átomo de cloro, bromo o yodo y similar, en presencia o ausencia de una base. Sin embargo, WO2000/02846 no muestra ni sugiere
10 un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los presentes inventores han investigado intensivamente un nuevo intermediario que puede
15 transformarse en un derivado de ácido fenoxiacético de fórmula general (X) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable convenientemente y con un alto rendimiento y han visto que el derivado de ácido fenoxiacético (X) puede ser preparado a partir de un nuevo compuesto hemiacetal
20 representado por la fórmula general (I) en un rendimiento muy alto. Más aún, los presentes inventores han descubierto un procedimiento para preparar el compuesto hemiacetal (I) a partir de 2,5-xilenol a través de procedimientos convenientes. En base a estos hallazgos, se ha llevado a
25 cabo la presente invención.

La presente invención, por lo tanto, proporciona:

(1) un compuesto representado por la fórmula general (I):

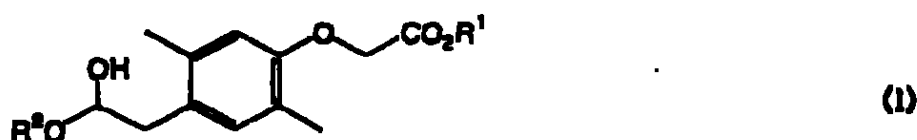


5

en la que cada uno de R^1 y R^2 son independientemente un grupo alquilo inferior;

(2) el compuesto según (1) anterior, en el que R^1 y R^2 son un grupo etilo;

10 (3) un procedimiento para preparar un compuesto representado por la fórmula general (I):

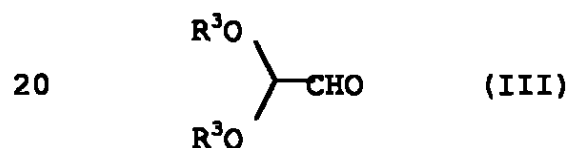


en la que R^1 y R^2 son independientemente un grupo alquilo inferior, que comprende las siguientes etapas:

15 (a) tratar un compuesto representado por la fórmula (II):



con un compuesto representado por la fórmula general (III):



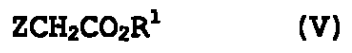
20

en la que R^3 es un grupo alquilo inferior, para formar un compuesto representado por la fórmula general (IV):

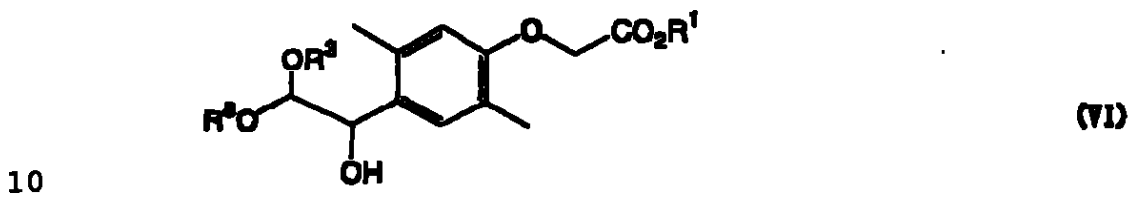


en la que R³ es como se ha definido anteriormente;

(b) tratar dicho compuesto representado por la fórmula general (IV) con un compuesto representado por la fórmula general (V):

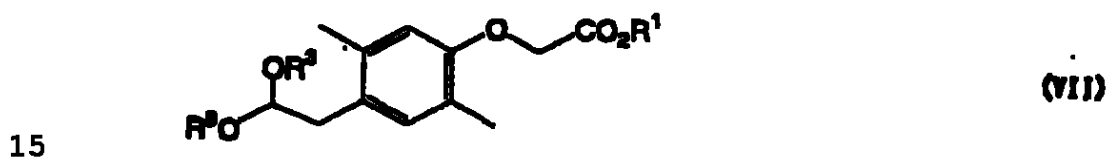


en la que Z es un átomo de cloro, bromo o yodo y R¹ es como se ha definido antes, para formar un compuesto representado por la fórmula general (VI):



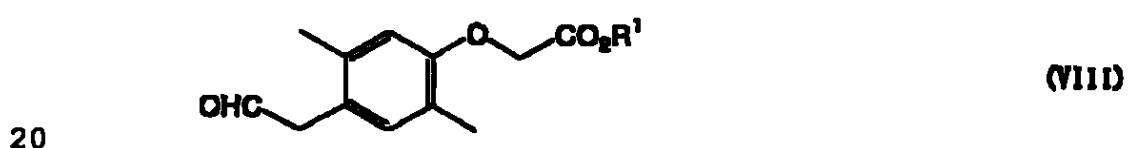
en la que R¹ y R³ son como se ha definido antes;

(c) reducir dicho compuesto representado por la fórmula general (VI) para formar un compuesto representado por la fórmula general (VII):



en la que R¹ y R³ son como se ha definido antes;

(d) hidrolizar dicho compuesto representado por la fórmula general (VII) para formar un compuesto representado por la fórmula general (VIII):



en la que R¹ es como se ha definido antes, y

(e) tratar dicho compuesto representado por la fórmula general (VIII) con R^2-OH , en la que R^2 es como se ha definido antes;

(4) el procedimiento según (3) anterior, en el que R^1 y R^2 son un grupo etilo y R^3 es un grupo metilo;

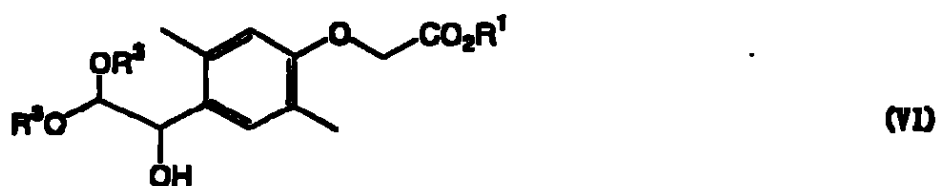
(5) un compuesto representado por la fórmula general (IV):



en la que R^3 es un grupo alquilo inferior;

(6) el compuesto según (5) anterior, donde R^3 es un grupo metilo;

(7) un compuesto representado por la fórmula general (VI):



en la que cada uno de R^1 y R^3 son independientemente un grupo alquilo inferior;

(8) un compuesto representado por la fórmula general (VII):



en la que cada uno de R^1 y R^3 son independientemente un grupo alquilo inferior;

(9) el compuesto según (7) o (8) anteriores, donde R^1 es un grupo etilo y R^3 es un grupo metilo;

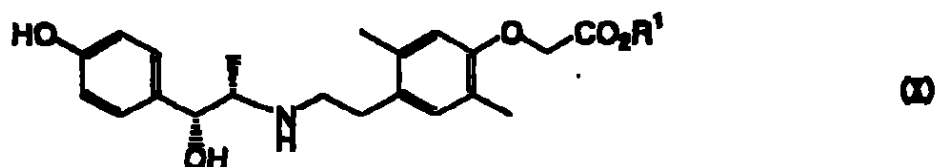
(10) un compuesto representado por la fórmula general (VIII):



5 en la que R^1 es un grupo alquilo inferior;

(11) el compuesto según la reivindicación 10, donde R^1 es un grupo etilo;

(12) un procedimiento de preparación de un compuesto representado por la fórmula general (X):



10

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que R^1 es un grupo alquilo inferior, que consiste en la etapa de tratar un compuesto representado por la fórmula general (I):



15

en la que R^1 es como se ha definido antes y R^2 es un grupo alquilo inferior, con un compuesto representado por la fórmula (IX):



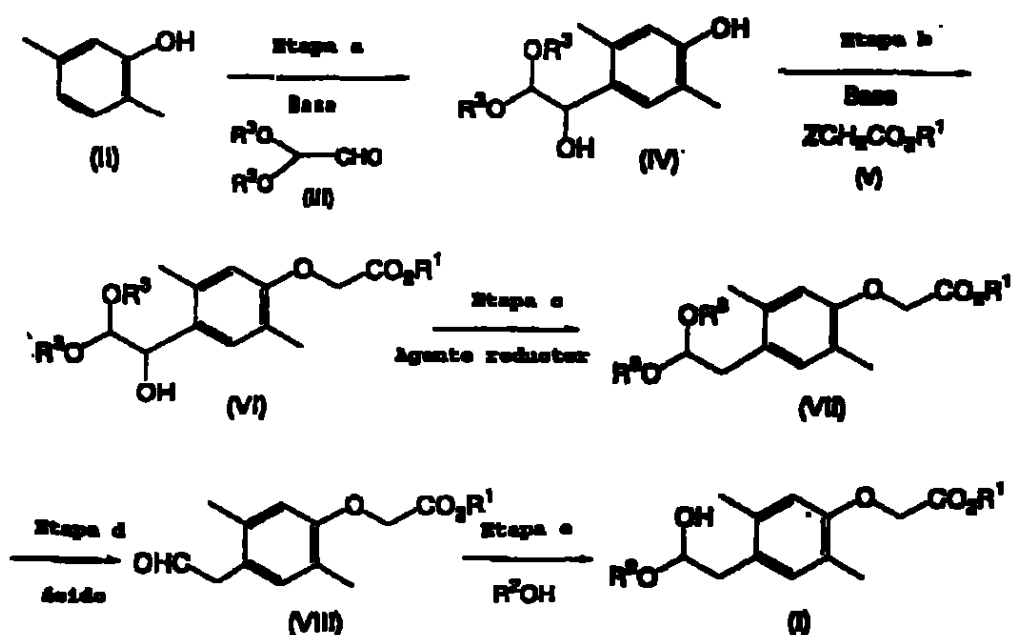
en presencia de un agente reductor y formar eventualmente a continuación una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto (X), y

(13) el procedimiento según (12) anterior, donde R^1 y R^2 son un grupo etilo.

En la presente invención, el término "grupo alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y similares.

MEJOR MODO DE PONER EN PRÁCTICA LA INVENCION

Se puede preparar un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención a través de las etapas (a) a (e) como se ilustra en el siguiente esquema.



en el que de R^1 , R^2 , R^3 y Z son como se ha definido anteriormente.

(Etapa a)

Se puede preparar un derivado fenólico representado por la fórmula general (IV) tratando el 2,5-xilenol representado por la fórmula (II) con un compuesto representado por la fórmula general (III) en presencia de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, tal como una solución acuosa de hidróxido de sodio. La cantidad de compuesto (III) y de hidróxido de metal alcalino es utilizada ordinariamente en un margen de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares en base a 1 mol de 2,5-xilenol (II). La reacción es normalmente llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 10 a aproximadamente 70°C durante un período de 1 a 10 horas. Después de acabar la reacción, se neutraliza la solución de reacción con un ácido diluido, tal como ácido clorhídrico diluido. A continuación, se filtran los cristales que precipitan y se secan para obtener un derivado fenólico de fórmula general (IV).

(Etapa b)

Se trata el derivado fenólico (IV) con un éster de ácido haloacético de fórmula general (V) en presencia de una base en un solvente inerte para obtener un compuesto representado por la fórmula general (VI). Los solventes inertes empleados en la reacción incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano o similares; cetonas, tales como acetona, metiletilcetona o similares; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida, y N,N-dimetilacetamida o similares. Los solventes pueden ser usados solos o en mezcla de dos o más solventes. La base empleada en la reacción incluye carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o similares. El éster de ácido haloacético (V) incluye $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$, $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$ o $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$. La cantidad de ácido haloacético (V) y de base es usada normalmente en un margen de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares en base a 1 mol de derivado fenólico (IV). El éster de ácido haloacético (V) y la base son normalmente usados en una razón equimolar, pero se puede usar cualquiera de ellos en exceso. La reacción es llevada a cabo normalmente a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 100°C durante un período de 1 a 24 horas. Después de finalizar la reacción, la extracción de la mezcla de reacción y la posterior concentración según procedimientos convencionales dan un compuesto de fórmula general (VI).

(Etapa c)

La reducción del compuesto (VI) usando un agente reductor en un solvente inerte da un derivado acetal representado por la fórmula general (VII). Los solventes inertes empleados en la reacción incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano o similares; ésteres de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como acetato de etilo o similares, y acetonitrilo o similares. Los solventes pueden ser usados solos o como mezcla de dos o más solventes. Como agentes reductores empleados en la reacción, se incluyen yoduro de sodio/trialquilclorosilano, tal como clorotrimetilsilano, clorotrietilsilano, t-butildimetilclorosilano o similares, que son ordinariamente usados en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 equivalentes molares en base a 1 mol de compuesto (VI). La reacción es llevada normalmente a cabo a una temperatura de aproximadamente -30 a aproximadamente 30°C durante un período de 10 minutos a 12 horas. Después de finalizar la reacción, la extracción de la mezcla de reacción y la posterior concentración según procedimientos convencionales dan un derivado acetal de fórmula general (VII).

(Etapa d)

La hidrólisis del derivado acetal (VII) utilizando un ácido en un solvente adecuado da un derivado aldehídico representado por la fórmula general (VIII). El solvente empleado en la reacción de hidrólisis incluye éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano o similares; cetonas, tales como acetona o similares, y acetonitrilo o similares. Los solventes pueden ser usados solos o como mezcla de dos o más

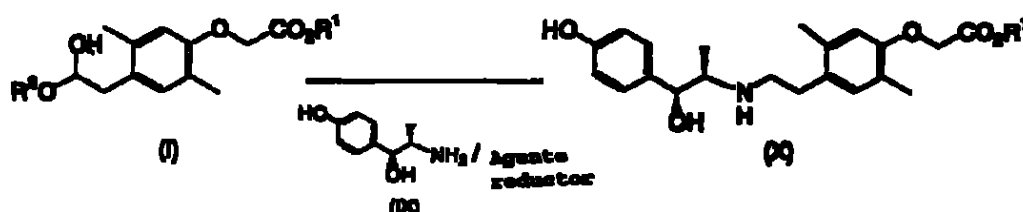
solventes. Los solventes pueden ser también usados en combinación con agua. El ácido empleado en la reacción incluye ácido perclórico al 5-20%, ácido clorhídrico al 1-10%, ácido sulfúrico al 1-10%, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético o similares, que son usados normalmente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 equivalentes molares en base a 1 mol del derivado acetal (VII). La reacción de hidrólisis es llevada a cabo ordinariamente a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 50°C durante un período de 0,5 a 24 horas. Después de finalizar la reacción, la extracción de la mezcla de reacción y la posterior concentración según procedimientos convencionales dan un derivado aldehídico (VIII).

15 (Etapa e)

Se puede preparar un derivado hemiacetal representado por la fórmula general (I) de la presente invención tratando el aldehído (VIII) con R^2OH , eventualmente en presencia de un ácido, tal como ácido acético o similar. La reacción de adición de R^2OH al derivado aldehídico (VIII) procede rápidamente y la posterior cristalización a partir de un solvente adecuado da un derivado hemiacetal de fórmula general (I). La cantidad de R^2OH es usada normalmente en un margen de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 equivalentes molares en base a 1 mol del aldehído (VIII). En caso de usar un ácido, la cantidad del ácido es usada ordinariamente en un margen de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1 equivalentes molares en base a 1 mol

del aldehído (VIII). Los solventes para la cristalización incluyen un solvente mixto de R^2OH en combinación con n-hexano, n-heptano, ciclohexano o similares. El derivado hemiacetal (I) exhibe una buena propiedad cristalina y puede ser almacenado en condiciones particulares, por ejemplo por debajo de $10^{\circ}C$, durante un largo período de tiempo. Por consiguiente, el hemiacetal es adecuado para producción comercial.

En el siguiente esquema, se detalla un procedimiento para preparar un derivado de ácido fenoxiacético de fórmula general (X), que es útil como medicamento, usando un derivado hemiacetal de fórmula general (I).



en la que R^1 y R^2 son como se ha definido antes.

Se puede preparar un derivado de ácido fenoxiacético representado por la fórmula general (X) tratando un derivado hemiacetal de fórmula general (I) con una amina de fórmula (IX) en presencia de un agente reductor en un solvente inerte. Los solventes inertes empleados en la reacción incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano o similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, 1,2-

dicloroetano o similares; ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido acético o similares; hidrocarburos, tales como tolueno o similares; alcoholes, tales como metanol, etanol o similares, y acetonitrilo o similares. Los
5 solventes pueden ser usados solos o como mezcla de dos o más solventes. Los agentes reductores empleados en la reacción incluyen hidroboranos de metales alcalinos, tales como NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, $\text{NaBH}(\text{OMe})_3$ o similares, y boranos, tales como $\text{BH}_3 \cdot \text{piridina}$, $\text{BH}_3 \cdot \text{N,N-dietilanilina}$ o
10 similares. Si es necesario, estos agentes reductores pueden ser usados eventualmente en presencia de un ácido, tal como ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, o de una base, tal como trietilamina o similares.
15 Alternativamente, la reacción puede ser llevada a cabo bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, tal como paladio al 5-10% sobre carbono, Ni Raney, óxido de platino, negro de paladio, platino al 10% sobre carbono (sulfurado) o similares. En caso de usar
20 hidroboranos de metales alcalinos o boranos como agente reductor, dicho agente reductor es usado normalmente en un margen de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 equivalentes molares en base a 1 mol del derivado hemiacetal (I). La reacción es llevada a cabo normalmente a
25 una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 60°C durante un período de 1 a 48 horas. Tras finalizar la reacción, si es necesario, se filtran los materiales insolubles y la extracción de la mezcla de reacción y la posterior concentración según procedimientos convencionales
30 dan un derivado de ácido fenoxiacético de fórmula general (X). Alternativamente, la reacción puede ser llevada a cabo

tratando una amina (IX) con un aldehído de fórmula general (VIII) en lugar de un derivado hemiacetal (I).

El derivado de ácido fenoxiacético (X) puede convertirse eventualmente en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo según métodos convencionales. Como ejemplos de dichas sales se incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares; sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido glutámico, ácido aspártico y similares.

Se puede preparar una amina representada por la fórmula (IX) por separación óptica de una mezcla enantiomérica comercial de la amina según métodos convencionales. Alternativamente, se puede preparar la amina (IX) según procedimientos como los descritos en "J. Med. Chem., 1997, 20(7), pp. 978-981".

Se pueden aislar o purificar eventualmente un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención, sus intermedios (IV), (VI), (VII) y (VIII), así como un derivado de ácido fenoxiacético de fórmula general (X), a través de técnicas estándar de aislamiento o purificación, tales como la extracción con solventes, la recristalización, la cromatografía y similares.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle. Hay que entender, sin embargo, que no han de ser considerados como limitantes del alcance de la invención en modo alguno.

Ejemplo 1

4-(1-Hidroxí-2,2-dimetoxietil)-2,5-dimetilfenol

Se calentó una suspensión de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5,2% (630 g), 2,5-xilenol (100 g), una solución acuosa de glioxal dimetilacetal al 60% (213 g) y agua (200 g) a 55°C durante 5 horas con agitación. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se añadieron a la mezcla acetonitrilo (90 g) y ácido clorhídrico al 7,4% (380 g) sucesivamente. Se filtraron los cristales precipitados para obtener 4-(1-hidroxí-2,2-dimetoxietil)-2,5-dimetilfenol (150 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 2,06 (3H, s), 2,15 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,35 (3H, s), 4,23 (1H, d, J=6,7Hz), 4,55 (1H, dd, J=6,7, 4,4Hz), 4,96 (1H, d, J=4,4Hz), 6,49 (1H, s), 7,03 (1H, s), 8,96 (1H, s).

Ejemplo 2

2-[4-(1-Hidroxí-2,2-dimetoxietil)-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo

A N,N-dimetilformamida (81 g), se añadieron 4-(1-hidroxi-2,2-dimetoxietil)-2,5-dimetilfenol (20,0 g), carbonato de potasio (15,8 g) y cloroacetato de etilo (12,4 g) a temperatura ambiente con agitación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora y se agitó luego a 71°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la capa orgánica a presión reducida y se añadió una mezcla de acetato de etilo y hexano al residuo. Se recogieron los cristales precipitados por filtración, para obtener 2-[4-(1-hidroxi-2,2-dimetoxietil)-2,5-dimetil-fenoxi]acetato de etilo (21,3 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,28 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 2,26 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,54 (1H, d, $J=2,3\text{Hz}$), 3,22 (3H, s), 3,50 (3H, s), 4,27 (2H, c, $J=7,1\text{Hz}$), 4,32 (1H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 4,61 (2H, s), 4,80 (1H, dd, $J=6,6, 2,3\text{Hz}$), 6,48 (1H, s), 7,25 (1H, s).

Ejemplo 3

2-[4-(2,2-Dimetoxietil)-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo

A una suspensión agitada de yoduro de sodio (72 g) y clorotrimetilsilano (52 g) en acetonitrilo (180 g), se añadió gota a gota una solución de 2-[4-(1-hidroxi-2,2-dimetoxietil)-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo (50 g) en acetonitrilo (80 g) en un baño de hielo-sal. Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se añadieron luego tolueno (400 g) y piridina (25 g). Se lavó la mezcla de reacción

con una solución acuosa de tiosulfato de sodio, una solución acuosa de ácido cítrico, una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera sucesivamente. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener 2-[4-(2,2-dimetoxietil)-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo (43 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,30 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 2,24 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,82 (2H, d, $J=5,6\text{Hz}$), 3,33 (6H, s), 4,27 (2H, c, $J=7,1\text{Hz}$), 4,47 (1H, t, $J=5,6\text{Hz}$), 4,60 (2H, s), 6,50 (1H, s), 6,97 (1H, s).

Ejemplo 4

2-[4-(2-Formilmetil)-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo

Se disolvió 2-[4-(2,2-dimetoxietil)-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo (23,7 g) en acetonitrilo (110 g) con agitación y se añadió ácido perclórico al 10% (120 g) y se agitó entonces la mezcla durante una hora a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla de reacción entre tolueno (190 g) y agua (120 g). Se lavó la capa orgánica con agua, una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. Después de disolver el residuo en etanol (96 g), se eliminó el solvente a presión reducida. Se disolvió el residuo con etanol (96 g) de nuevo y la eliminación del solvente a presión reducida dio 2-[4-(2-formilmetil)-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo (20,8 g).

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,30 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 2,20 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,59 (2H, d, $J=2,4\text{Hz}$), 4,27 (2H, c, $J=7,1\text{Hz}$), 4,62 (2H, s), 6,56 (1H, s), 6,94 (1H, s), 9,66 (1H, t, $J=2,4\text{Hz}$).

Ejemplo 5

2-[4-(2-Etoxi-2-hidroxietil)-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo

Se disolvió 2-[4-(2,2-dimetoxietil)-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo (43 g) en acetonitrilo (190 g) con agitación. Se añadió a la solución resultante ácido perclórico al 10% (216 g) y se agitó la mezcla durante una hora a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla de reacción entre tolueno (340 g) y agua (200 g). Se lavó la
 10 capa orgánica con agua, una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. Se disolvió el residuo en etanol (180 g) y se eliminó el solvente a presión reducida. Se disolvió el
 15 residuo con hexano (86 g) y etanol (37 g). Después de añadir cristales semilla, se agitó la solución a 0-10°C durante 2 horas. Se añadió hexano (220 g) y se agitó la suspensión resultante a 0-10°C durante 2 horas. Se filtraron los cristales precipitados para obtener 2-[4-(2-
 20 etoxi-2-hidroxietil)-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo (21 g).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,06 (3H, t, J=7,0Hz), 1,21 (3H, t, J=7,1Hz), 2,11 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,50-2,80 (2H, m), 3,20-3,40 (1H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,16 (2H, c, J=7,1Hz), 4,50-4,70 (1H, m), 4,73 (2H, s), 5,98 (1H, d, J=7,6Hz), 6,59 (1H, s), 6,93 (1H, s).

Ejemplo 6

(-)-2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo

30

Se agitó una suspensión de 2-[4-(2-etoxi-2-hidroxietil)-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo (5,4 g), paladio al 10% sobre carbono (húmedo al 50%, 1,4 g), (1R,2S)-2-amino-1-(4-hidroxifenil)propan-1-ol (3,0 g) y tetrahidrofurano (30 g) bajo una atmósfera de hidrógeno a 40°C durante 3 horas. Después de eliminar el catalizador por filtración, se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en tolueno y se lavó con agua, una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera sucesivamente. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente a presión reducida, para obtener (-)-2-[4-[2-[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo (7,3 g).

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 0,98 (3H, d, J=6,4Hz), 1,34 (3H, t, J=7,1Hz), 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,60-3,00 (5H, m), 4,31 (2H, c, J=7,1Hz), 4,49 (1H, d, J=5,6Hz), 4,62 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,69 (2H, d, J=8,5Hz), 6,78 (1H, s), 7,05 (2H, d, J=8,5Hz).

20 Ejemplo 7

(-)-2-[4-[2-[(1S,2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo clorhidrato

Se agitó una suspensión de 2-[4-(2-etoxi-2-hidroxietil)-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo (68,7 g), paladio al 10% sobre carbono (húmedo al 50%, 17 g), (1R,2S)-2-amino-1-(4-hidroxifenil)propan-1-ol (38,0 g) y tetrahidrofurano (380 g) bajo una atmósfera de hidrógeno a 40°C durante 5 horas. Después de eliminar el catalizador por filtración, se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió

el residuo en tolueno y se lavó con agua, una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera sucesivamente. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en tolueno (200 g) y etanol (21 g) y se añadió cloruro de hidrógeno al 20% en peso en etanol (37,3 g) gota a gota. Se filtraron los cristales precipitados para obtener (-)-2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]ami-no]etil]-2,5-dimetilfenoxi]acetato de etilo clorhidrato (70,2 g).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm: 0,96 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 1,21 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 2,15 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,8-3,2 (4H, m), 4,16 (2H, c, $J=7,1\text{Hz}$), 4,76 (2H, s), 4,9-5,1 (1H, m), 5,8-6,0 (1H, m), 6,68 (1H, s), 6,76 (2H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 6,96 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 8,5-9,0 (2H, amplio), 9,41 (1H, s).

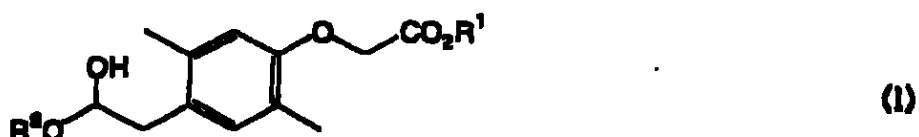
APLICABILIDAD INDUSTRIAL

A través de un derivado hemiacetal representado por la fórmula general (I) de la presente invención, se puede preparar un derivado del ácido fenoxiacético de fórmula general (X) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable a partir de un 2,5-xilenol comercial en elevadas purezas y mediante procedimientos convenientes. Por lo tanto, dicho derivado hemiacetal (I) es útil como intermediario para preparar un medicamento para tratar o prevenir la obesidad, la hiperglicemia, las enfermedades causadas por hipermotilidad intestinal, la polaquiuria, la incontinencia urinaria, la depresión o los cálculos biliares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I):

5



en la que cada uno de R^1 y R^2 son independientemente un grupo alquilo inferior.

10 2. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 y R^2 son un grupo etilo.

3. Un procedimiento para preparar un compuesto representado por la fórmula general (I):

15



en la que cada uno de R^1 y R^2 son independientemente un grupo alquilo inferior, que comprende las siguientes etapas:

20 (a) tratar un compuesto representado por la fórmula (II):



con un compuesto representado por la fórmula general (III):

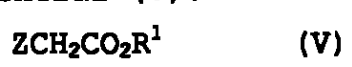


en la que R³ es un grupo alquilo inferior, para formar un
5 compuesto representado por la fórmula general (IV):

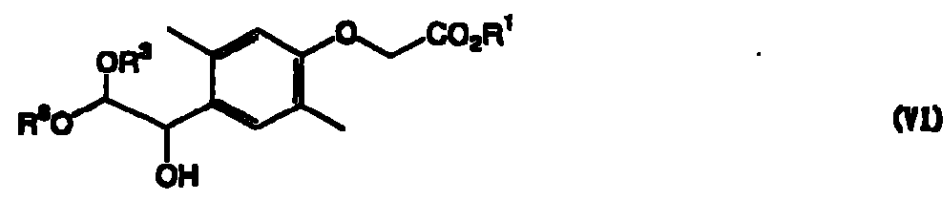


en la que R³ es como se ha definido anteriormente;

(b) tratar dicho compuesto representado por la
fórmula general (IV) con un compuesto representado por la
10 fórmula general (V):

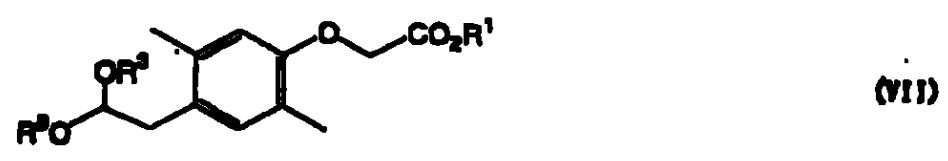


en la que Z es un átomo de cloro, bromo o yodo y R¹ es como
se ha definido antes, para formar un compuesto representado
por la fórmula general (VI):



15 en la que R¹ y R³ son como se ha definido antes;

(c) reducir dicho compuesto representado por la
fórmula general (VI) para formar un compuesto representado
por la fórmula general (VII):



20 en la que R¹ y R³ son como se ha definido antes;

(d) hidrolizar dicho compuesto representado por la fórmula general (VII) para formar un compuesto representado por la fórmula general (VIII):



5

en la que R^1 es como se ha definido antes, y

(e) tratar dicho compuesto representado por la fórmula general (VIII) con R^2-OH , en la que R^2 es como se ha definido antes.

10

4. El procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque R^1 y R^2 son un grupo etilo y R^3 es un grupo metilo.

15

5. Un compuesto representado por la fórmula general (IV):

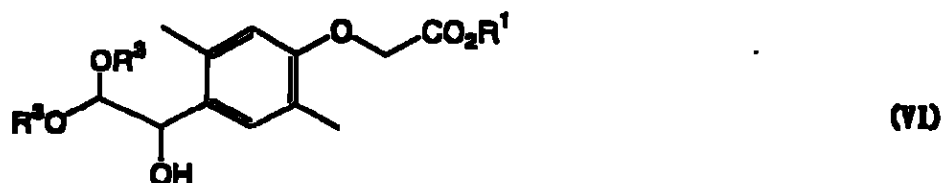


en la que R^3 es un grupo alquilo inferior.

20

6. El compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque R^3 es un grupo metilo.

7. Un compuesto representado por la fórmula general (VI):



en la que cada uno de R^1 y R^3 son independientemente un grupo alquilo inferior.

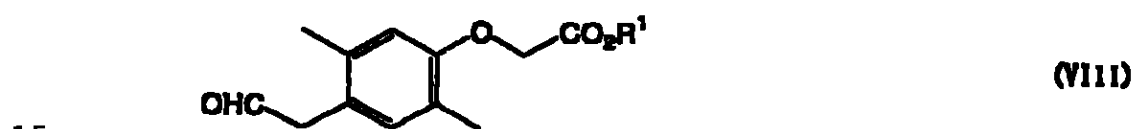
8. Un compuesto representado por la fórmula general
5 (VII):



en la que cada uno de R^1 y R^3 son independientemente un grupo alquilo inferior.

10 9. El compuesto según las reivindicaciones 7 ó 8, donde R^1 es un grupo etilo y R^3 es un grupo metilo.

10. Un compuesto representado por la fórmula general
(VIII):

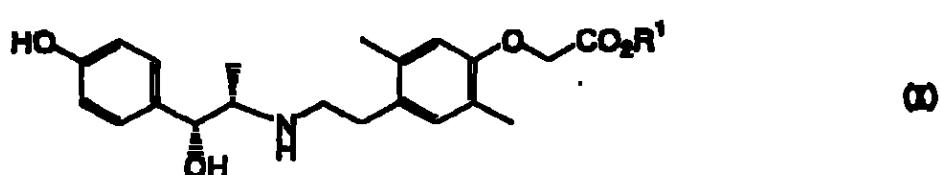


15 en la que R^1 es un grupo alquilo inferior.

11. El compuesto según la reivindicación 10, caracterizado porque R^1 es un grupo etilo.

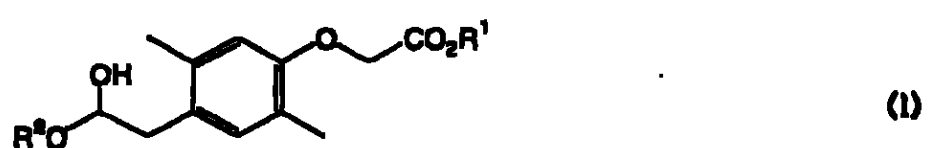
20

12. Un procedimiento de preparación de un compuesto representado por la fórmula general (X):



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que R^1 es un grupo alquilo inferior, que comprende la etapa de tratar un compuesto representado por la fórmula general

5 (I):



en la que R^1 es como se ha definido antes y R^2 es un grupo alquilo inferior, con un compuesto representado por la

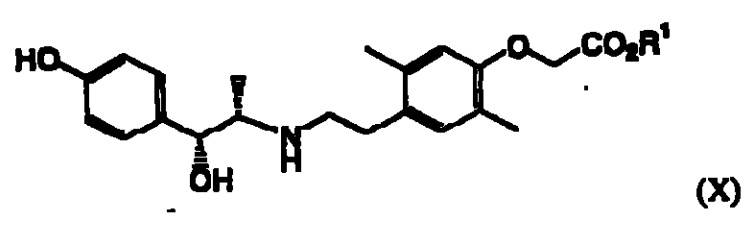
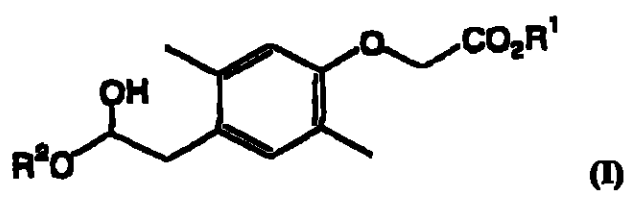
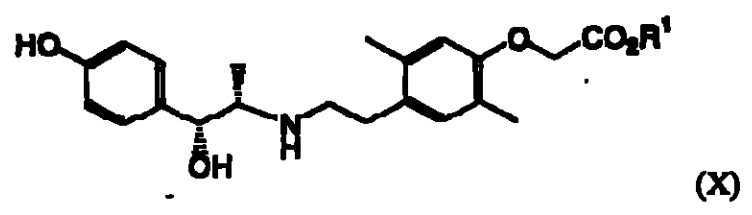
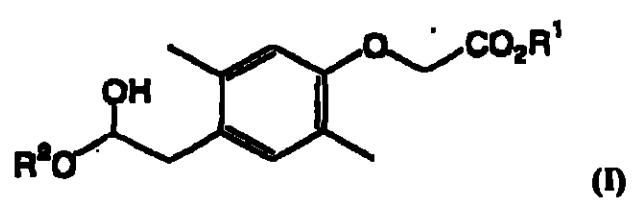
10 fórmula (IX):



en presencia de un agente reductor y formar eventualmente a continuación una sal farmacéuticamente aceptable de dicho

15 compuesto (X).

13. El procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque R^1 y R^2 son un grupo etilo.



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
MODELO DE UTILIDAD	()	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(✓)
- Descripción de la invención.	()	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes. x	()	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: *Abudia M Nueva*

Fecha:

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05-20005.

Fecha: 15 de marzo del 2005.

Se certifica que:

Desde fecha 28 de Agosto de 1998,
del folio 100.109 al folio 100114 del
libro de Protocolo N° 348, obra el poder
N° 186687 conferido por KISSEI
PHARMACEUTICAL CO. LTD.
domiciliado(a) en Nagano, Japón al
doctor HUMBERTO RUBIO CAMACHO Y/O GABRIEL
REINA ROMERO Y/O TINEK STOL

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado 202027.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: Info slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



39

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 39

2020
Bogotá, D.C.,Doctor(a)
HUMBERTO RUBIO CAMACHO

Oficio N° 12488

ASUNTO:	Radicación N°	05-20005
	Solicitud internacional	PCT/JP2002/009034
	Fecha inicio fase nacional	02/04/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486/00.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 01 JUL 2005 Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

202027

Conmutador: 382 0840

Fax: 350 5220

E-mail: Info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia