



Industria

SUPERIN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-042032- -00000-0000

Fecha: 2013-03-01 15:59:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

13-42032

54. TÍTULO

METODO DE PRODUCCION DE UN COMPUESTO
INTERMEDIARIO PARA SINTETIZAR UN
MEDICAMENTO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

LG LIFE SCIENCES, LTD.

DOMICILIO

SEOUL, COREA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-042032- -00000-0000 Fecha: 2013-03-01 15:59:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 70	de radicación
--	---	---------------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/KR2011/006260	Fecha 2011/08/25
Publicación Internacional No.		WO 2012/030106 A2	Fecha 2012/03/08
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE UN COMPUESTO INTERMEDIARIO PARA SINTETIZAR UN MEDICAMENTO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 031/045, A61P 003/010, C07D 211/036, C07D 471/004			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
LG LIFE SCIENCES, LTD.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		LG Gwanghwamun Bldg., 92, Sinmunno	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		2-ga, Jongno-gu, Seoul 110-062	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Corea	Corea
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. KIM		Bong Chan	Coreano
2. KIM		Kyu Young	Coreano
3. LEE		Hee Bong	Coreano
4. AN		Ji Eun	Coreano
5. LEE		Kyu Woong	Coreano
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Corea		Daejeon 305-380	R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu,
2. Corea		Daejeon 305-380	R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu,
3. Corea		Daejeon 305-380	R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu,
4. Corea		Daejeon 305-380	R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu,
5. Corea		Daejeon 305-380	R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu,

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)				
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.				
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555	
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO	cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN COREA		CÓDIGO PAÍS KR	(31) NÚMERO 10-2010-0086619	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2010/09/03
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-0019208 No. 13-0020833	Fecha: 2013/02/27 Fecha: 2013/03/01	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>Luz Clemencia De Páez</i> <i>TP#23555 ASJ</i>		
C.C 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555		

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>39</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>22</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de LG LIFE SCIENCES, LTD. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 12 reivindicaciones adicionales a 10 por \$360.000.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 March 2012 (08.03.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/030106 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 211/36 (2006.01) A61K 31/45 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/KR2011/006260

(22) International Filing Date:

25 August 2011 (25.08.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

10-2010-0086619

3 September 2010 (03.09.2010)

KR

(71) Applicant (for all designated States except US): LG LIFE SCIENCES LTD. [KR/KR]; LG Gwanghwamun Bldg., 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seoul 110-062 (KR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KIM, Bong Chan [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). KIM, Kyu Young [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). LEE, Hee Bong [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). AN, Ji Eun [KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). LEE, Kyu Woong

[KR/KR]; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR).

(74) Agent: CHOI, Kyu Pal; Halla Classic Building 4F., 824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-080 (KR).

(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, 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, QA, 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.

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

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: PRODUCTION METHOD OF INTERMEDIATE COMPOUND FOR SYNTHESIZING MEDICAMENT

(57) Abstract: The present invention relates to a novel method for preparing a compound of formula (2) as the intermediate, which can be effectively used for preparation of a compound of formula (1) exhibiting good inhibitory activity against dipeptidyl peptidase IV enzyme.

WO 2012/030106 A2

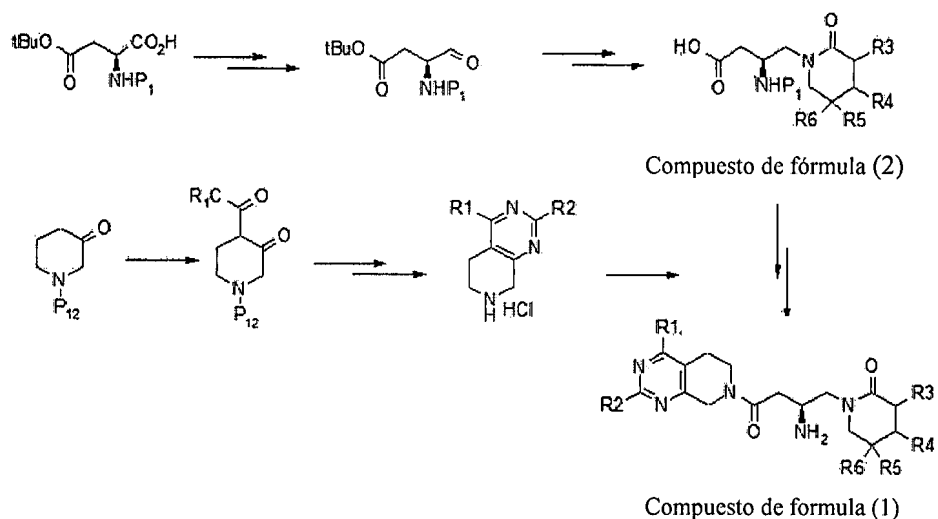
**MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE UN COMPUESTO INTERMEDIARIO PARA
SINTETIZAR UN MEDICAMENTO**

La presente invención se refiere a un nuevo método para la producción de un compuesto de fórmula (2) como el principal intermediario para sintetizar un compuesto de fórmula (1), que muestra una buena actividad inhibitoria para dipeptidil peptidasa -IV (DPP-IV), y por consiguiente, que puede utilizarse como un producto medicinal.

El compuesto de fórmula (1), tal como el compuesto que ha sido divulgado en la publicación de la patente internacional WO 06/104356, muestra una buena actividad inhibitoria de la enzima dipeptidil peptidasa-IV, y por lo tanto, puede utilizarse de forma efectiva para el tratamiento y la prevención de las enfermedades causadas por la acción de dipeptidil peptidasa-IV, que incluye, diabetes (particularmente, diabetes de tipo II), obesidad, etc.

Los métodos para preparar el compuesto de fórmula (1) por medio del compuesto de fórmula (2) como el intermediario han sido divulgados en el documento WO 06/104356. Con respecto a dicha referencia anterior, los compuestos de fórmulas (1) y (2) pueden prepararse por métodos tales como, por ejemplo, el del siguiente esquema de reacción 1:

Esquema de reacción 1



Sin embargo, en la producción a gran escala mediante dicho método anterior es difícil de obtener el compuesto de fórmula (2) que tiene una alta pureza óptica debido a la racemización de un centro estereogénico, en el cual, el grupo amino está presente en el compuesto de fórmula (2) en cierta medida, y por lo tanto, también es difícil de obtener el compuesto de fórmula (1) con una alta pureza óptica.

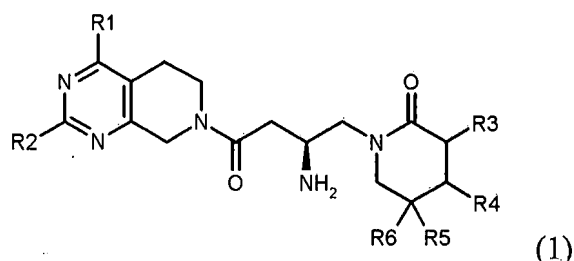
PROBLEMA POR RESOLVER

El objeto de la presente invención es brindar un nuevo método para preparar el compuesto de fórmula (2) con una alta pureza óptica, como el principal intermediario para preparar el compuesto de fórmula (1), que puede ser utilizado en medicina como un agente para inhibir la DPP-IV.

MEDIOS PARA RESOLVER EL PROBLEMA

Por consiguiente, la presente invención brinda un nuevo método para preparar el compuesto de fórmula (2), como

el intermediario principal, que puede ser utilizado en forma efectiva para la preparación del compuesto de fórmula (1), como un agente para inhibir la DPP-IV.

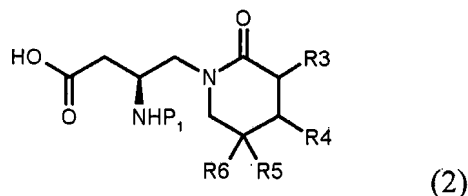


En la fórmula anterior,

R_1 es hidrógeno o CF_3 ;

R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} sustituido o insustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o insustituido, arilo C_4-C_8 sustituido o insustituido y heteroarilo C_3-C_7 sustituido o insustituido; y

cada uno entre R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es, independientemente, hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4 sustituido o insustituido.

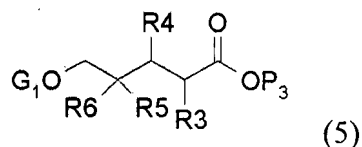
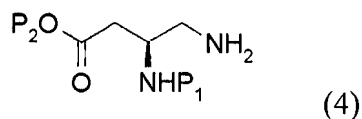


En la formula anterior, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son tal como se los ha definido anteriormente, y P_1 es un grupo protector de amina. Preferentemente, P_1 es Boc (butiloxicarbonilo), Cbz (benciloxicarbonilo) o Fmoc (9-fluorenilmetiloxicarbonilo) y más preferentemente, Boc.

En las fórmulas anteriores (1) y (2), si el alquilo C₁-C₄ está sustituido, puede ser preferentemente sustituido por halógeno, y con mayor preferencia, por flúor.

1. Preparación del compuesto de fórmula (2)

El método para la preparación del compuesto de fórmula (2), de acuerdo con la presente invención, se caracteriza porque un compuesto de fórmula (4) se somete a reacción con un compuesto de fórmula (5) y, además, comprende la etapa de extracción de un grupo protector de ácido carboxílico derivado del compuesto de fórmula (4), después de la reacción de dichos dos compuestos.



En las fórmulas anteriores,

P₁, R₃, R₄, R₅ y R₆ son tal como se los ha definido anteriormente;

cada uno entre P₂ y P₃ es, independientemente, un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo i-propilo o un grupo t-butilo.

G₁ funciona como un buen grupo de partida junto con

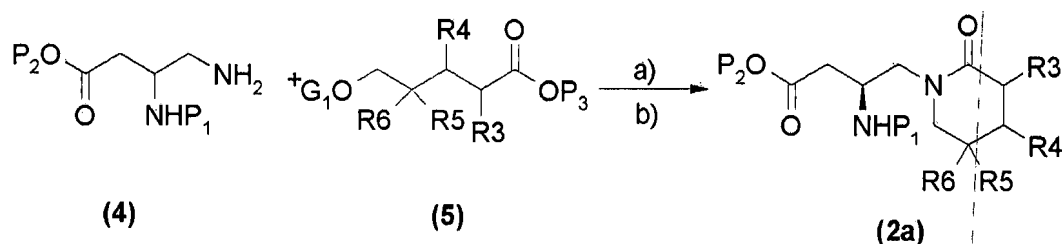
oxígeno. G_1O es triflato (trifluorometanosulfonato), mesilato, tosilato, besilato o nonaflato (nonafluorobutananosulfonato) y, preferentemente, triflato o nonaflato.

El método de la presente invención produce el compuesto de fórmula (2) a partir del compuesto de fórmula (4), y el compuesto de fórmula (5) a través del compuesto de fórmula (2a), y comprende, específicamente:

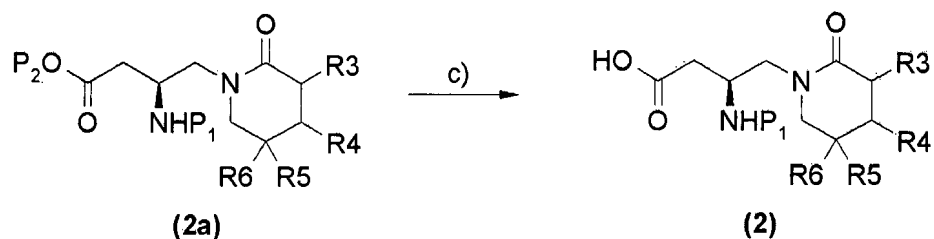
- (a) la etapa de reacción de acoplamiento por adición de una base al compuesto de fórmula (4), y el compuesto de fórmula (5),
- (b) la etapa de ciclización por adición de un ácido para obtener el compuesto de fórmula (2a), y
- (c) la etapa de extracción del grupo protector de ácido carboxílico por hidrólisis del compuesto resultante de fórmula (2a), para obtener el compuesto de fórmula (2).

El método de la presente invención puede representarse mediante los siguientes esquemas de reacción 2 y 3.

Esquema de reacción 2



Esquema de reacción 3



En los esquemas anteriores,

a es una base tal como Et_3N , una base de Hunig, etc.;

b es un ácido tal como AcOH , etc., y un solvente orgánico tal como CH_2Cl_2 , etc.;

c varía con el grupo protector y típicamente, se selecciona entre las condiciones (1) un ácido fuerte tal como H_2CO_4 , etc. y CH_2Cl_2 , aq. NaOH , Boc_2O , y (2) NaOH , EtOH , H_2O , reflujo, cuando P_1 es Boc y P_2 es un grupo t-butilo o es la condición de hidrólisis que utiliza la base especificada en la condición (2) anterior, cuando P_1 es Boc y P_2 es un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo isopropilo. R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , P_1 , P_2 , P_3 y G_1 son tal como se han definido anteriormente.

Específicamente, en la etapa (a) la amina primaria no protegida del compuesto de fórmula (4) se acopla con un átomo de carbono que tiene el grupo de partida en el compuesto de fórmula (5) bajo la condición básica, y se elimina $-\text{OG}_1$. Esta reacción utiliza como base, trialkilamina $\text{C}_1\text{-C}_4$, preferentemente, trietilamina o

diisopropiletilamina. Como solvente de reacción se pueden usar solventes orgánicos tales como dicloroetano o diclorometano, o éteres cíclicos (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF) o dioxano). Para facilitar la reacción, la base utilizada alternativamente sirve como solvente. La reacción puede llevarse a cabo a cualquier temperatura que oscile entre 0 °C y la temperatura de reflujo.

En la etapa (b), el compuesto de fórmula (2a) se sintetiza por medio de ciclización del grupo amina secundaria del compuesto producido a partir de dicha etapa (a), con el grupo éster interno bajo condición ácida. En esta reacción, se pueden usar como ácidos inorgánicos ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc. o ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido tartárico, etc., y se prefiere, particularmente, el ácido acético. En esta etapa, pueden usarse las condiciones de solvente y temperatura tal como se han descrito en la etapa (a) anterior. Dichas etapas (a) y (b) se llevan a cabo de forma continua.

En la etapa (c) el compuesto de fórmula (2a) obtenido a partir de la etapa (b) se hidroliza para obtener el compuesto de fórmula (2). Específicamente, en el caso del compuesto de fórmula (2a) donde P_1 es Boc y P_2 es un grupo t-butilo, primero se puede usar un ácido fuerte tal como

ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, TFA (ácido trifluoroacético), etc., para extraer ambos grupos protectores y el grupo protector Boc puede entonces unirse nuevamente con el grupo amina bajo condición básica para obtener el compuesto deseado de fórmula (2). Alternativamente, la hidrólisis bajo condición básica, más que la condición ácida, puede conducir a una extracción selectiva de sólo P_2 entre los grupos protectores P_1 y P_2 , para brindar el compuesto de fórmula (2), y esa forma de procedimiento es más eficiente. Preferentemente, se utiliza como base una solución de hidróxido de sodio. Después de que se completa la reacción, el compuesto de fórmula (2) puede obtenerse como un producto sólido por medio de acidificación, utilizando un ácido.

En el caso del compuesto en el cual R_1 es Boc y P_2 es un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo i-propilo, la hidrólisis puede realizarse por medio de una base. La reacción de desprotección se lleva a cabo utilizando $H_2/Pd-C$ cuando P_1 es Cbz, o utilizando $Bu_4N^+F^-$ cuando P_1 es Fmoc.

Preferentemente, el compuesto de formula (2) puede obtenerse con un alto rendimiento cuando P_2 es un grupo t-butilo o un grupo i-propilo, con mayor preferencia, un grupo t-butilo, y P_3 es un grupo metilo o un grupo etilo.

Además, la presente invención brinda un método para la

preparación de los compuestos de fórmulas (4) y (5) como materiales de partida utilizados para la preparación del compuesto de fórmula (2).

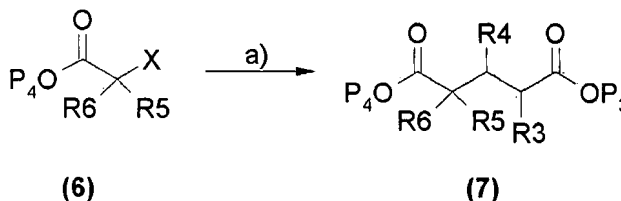
2. Preparación del compuesto de fórmula (5)

El compuesto de formula (5), como uno de los materiales de partida utilizado para la preparación del compuesto de fórmula (2), puede prepararse a partir de un compuesto conocido de fórmula (7), que puede obtenerse de un compuesto de fórmula (6) a través de un método conocido en el siguiente esquema de reacción 4, tal como se ha divulgado en el documento WO 06/104356.

El método para la preparación del compuesto de fórmula (5) comprende:

- (a) la etapa de reducción del compuesto de fórmula (7) para obtener un compuesto de alcohol primario; y
- (b) la etapa de reacción del compuesto de alcohol obtenido anteriormente con un compuesto G_1 correspondiente a la parte G_1O del compuesto de fórmula (2), para obtener el compuesto de fórmula (5). Este método puede representarse tal como se muestran en el siguiente esquema de reacción 5.

Esquema de reacción 4



En el esquema anterior,

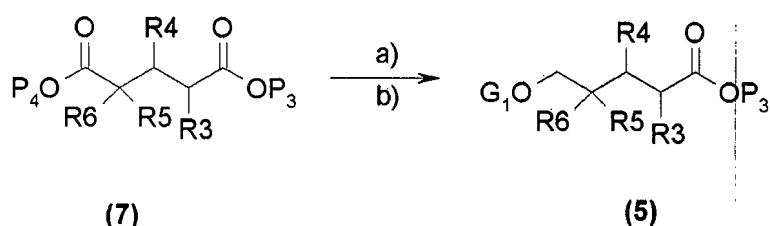
a es acrilato de etilo (donde P_4 es etilo), polvo de Cu, TMEDA (tetrametiletilendiamina) o THF;

X es un halógeno tal como Br, F o Cl, etc.;

P_4 es un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo i-propilo o un grupo t-butilo.

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y P_3 son tal como se han definido anteriormente.

Esquema de reacción 5



En el esquema anterior,

a es NaBH_4 , y EtOH o MeOH o i-PrOH;

b es anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (Tf_2O), cloruro de trifluorometanosulfonilo (TfCl), cloruro de metanosulfonilo (MsCl), cloruro de toluenosulfonilo (TsCl), cloruro de bromobencenosulfonilo (BsCl), $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)\text{F}$ o $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, piridina o trialquilamina, y CH_2Cl_2 ;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , P_3 , P_4 y G_1 son tal como se han definido anteriormente.

Específicamente, en la anterior etapa (a) se utiliza

borohidruro de sodio (NaBH_4) para reducir selectivamente sólo el grupo éster; P_4 , protege el ácido carboxílico para obtener el compuesto de alcohol primario, el que en la etapa (b) se somete a reacción con el compuesto G_1 correspondiente a la parte G_1O del compuesto de fórmula (2), es decir, el compuesto G_1 seleccionado en el grupo que comprende anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (Tf_2O), cloruro de trifluorometanosulfonilo (TfCl), cloruro de metanosulfonilo (MsCl), cloruro de toluenosulfonilo (TsCl), cloruro de bromobencenosulfonilo (BsCl), $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)\text{F}$ y $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, en CH_2Cl_2 como solvente en presencia de piridina o triálquilamina, para obtener el compuesto de fórmula (5). A modo de ejemplo, cuando G_1O del compuesto deseado de fórmula (2) es triflato, la reacción se lleva a cabo utilizando anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico para obtener el compuesto de fórmula (5).

3. Preparación del compuesto de fórmula (4)

Mientras tanto, el compuesto de fórmula (4) como el material restante de los materiales de partida para preparar el compuesto de fórmula (2) puede prepararse de acuerdo con cualquiera de los métodos siguientes.

El método para la preparación del compuesto de fórmula (4) comprende:

(a) la etapa de conversión de un grupo ácido carboxílico de un compuesto de fórmula (8) en un grupo éster, por

introducción de un grupo P_2 para obtener un compuesto de fórmula (9),

(b) la etapa de reducción selectiva de un grupo éster P_5 presente en el compuesto de fórmula (9), para obtener un compuesto de fórmula (10),

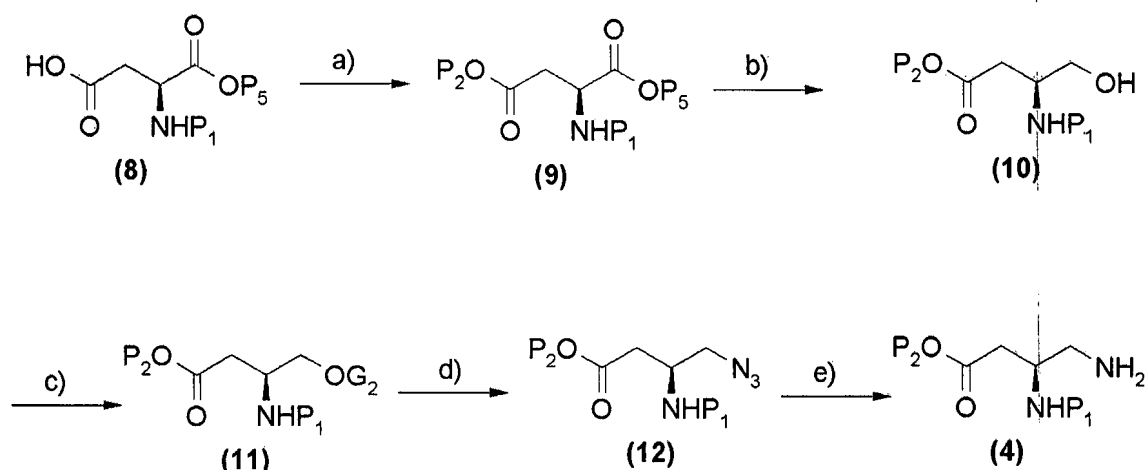
(c) la etapa de introducción de un grupo de partida G_2O en el compuesto de fórmula (10), para obtener un compuesto de fórmula (11),

(d) la etapa de reacción del compuesto de fórmula (11) con un compuesto azida, para obtener un compuesto de fórmula (12) y

(e) la etapa de someter el compuesto de fórmula (12) a una hidrogenación, para obtener el compuesto de fórmula (4).

El primer método para preparar el compuesto de fórmula (4), tal como se ha descrito anteriormente, comprende los procedimientos para introducir el grupo amina en el átomo de carbono al que está unido el grupo éster en el compuesto de fórmula (8), y puede representarse tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 6.

Esquema de reacción 6



En el esquema anterior,

a es DMAP, Boc_2O (donde P_2 es un grupo t-butilo), y t-BuOH o THF;

b es NaBH_4 , y MeOH o EtOH;

c es Tf_2O , MsCl , TsCl , $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)\text{F}$ o $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ etc., piridina o trialkilamina, CH_2Cl_2 ;

d es NaN_3 , DMF o NMP o DMAc o DMAc/EtOAc o DMAc/ H_2O o DMAc/MeOH, calentamiento;

e se selecciona en las condiciones (1) H_2 , Pd/C, MeOH o EtOH, (2) NaBH_4 , Pd/C, MeOH, (3) PPh_3 , H_2O , THF, y (4) trialkilfosfina o trialkilfosfito, H_2O , THF;

P_5 es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo o un grupo t-butilo;

G_2 es junto con el oxígeno, un buen grupo de partida que incluye triflato, mesilato, tosilato, besilato, nonaflato, etc.;

P_1 y P_2 son tal como se los ha definido anteriormente.

En la etapa (a) de dicha reacción, el grupo ácido carboxílico de fórmula (8) se convierte en un grupo éster, por introducción de P_2 para producir el compuesto de fórmula (9). En esta reacción, t-BuOH o THF se usa como solvente, y se utiliza una cantidad catalítica (0,5 mol% ~ 30 mol%) de 4-di(metilamino)piridina (DMAP). Por ejemplo, si se introduce P_2 , cuando P_2 es un grupo t-butilo, se utiliza un equivalente de Boc_2O , y la reacción se lleva a cabo dentro del rango que oscila entre la temperatura ambiente y aproximadamente 40°C , para obtener el compuesto éster deseado de fórmula (9).

En la etapa (b) de dicha reacción, el grupo éster que está originalmente presente en el compuesto de fórmula (9), es decir, el grupo éster presente en la composición de P_5 se reduce selectivamente con borohidruro de sodio (NaBH_4) para obtener el compuesto de fórmula (10) como alcohol primario. En esta reacción, se utiliza como solvente metanol o etanol.

En la etapa (c) de dicha reacción, el grupo de partida $G_2\text{O}$ se introduce mediante una reacción con anhídrido del ácido trifluorometaanosulfónico (Tf_2O), cloruro de trifluorometanosulfonilo (TfCl), cloruro de metanosulfonilo (MsCl), cloruro de toluenosulfonilo (TsCl), cloruro de bromobencenosulfonilo (BsCl), $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)\text{F}$ o $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, en CH_2Cl_2 como solvente en presencia de piridina o trialkilamina, para obtener el compuesto de

fórmula (11).

En la etapa (d) de dicha reacción, el compuesto de fórmula (11) se somete a reacción con 1,0 a 2,0 equivalentes de azida de sodio, bajo condiciones de calentamiento (60 °C a 80 °C) para obtener el compuesto de fórmula (12).

El grupo azida del compuesto de fórmula (12) así obtenido puede convertirse en el grupo amina mediante una reacción de hidrogenación bajo varias condiciones de reacción (e), para obtener el compuesto de fórmula (4).

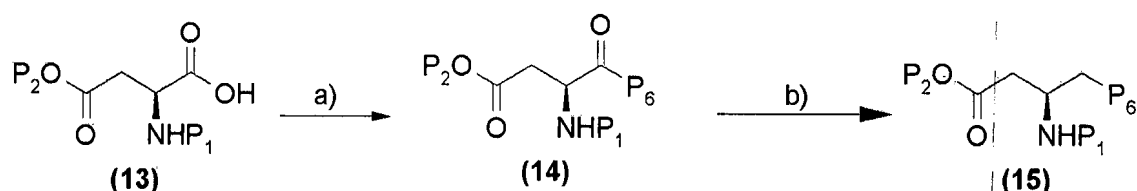
En particular, cuando P_1 es Boc, P_2 es un grupo isopropilo o un grupo t-butilo, y G_2O es triflato o nonaflato, se puede obtener el compuesto de fórmula (4) con un alto rendimiento.

El segundo método para la preparación del compuesto de fórmula (4) comprende:

- (a) la etapa de conversión del compuesto de ácido carboxílico de fórmula (13) en un éster activado, que luego se somete a reacción con un compuesto de amina secundaria, para obtener un compuesto amida de fórmula (14),
- (b) la etapa de reducción de un grupo amida del compuesto de fórmula (14), para obtener un compuesto de amina terciaria de fórmula (15), y
- (c) la etapa de someter el compuesto de amina terciaria de fórmula (15) a una reacción de desbencilación para obtener

el compuesto de fórmula (4). Este método puede representarse tal como se muestran en el siguiente esquema de reacción 7.

Esquema de reacción 7



En el esquema anterior,

a se selecciona entre las condiciones (1) *i*-BuOCOC_l, NMM (N-metilmorfolina), Bn₂NH o BnNH₂ o dialilamina o alilamina; y (2) *i*-BuOCOC_l, NMM, dialilamina;

b se selecciona entre las condiciones (1) Os(CO)₁₂, Ru(CO)₁₂, RuCl₂(CO)₂(PPh₃)₂ o RuH₂(CO)₂(PPh₃)₂ como el catalizador de reacción, Et₃SiH, tolueno, reflujo, (2) RuH(CO)(PPh₃)₃, Ru₃(CO)₁₂ o RuCl(PPh₃)₃ como el catalizador de reacción, Ph₂SiH₂, PMHS (polidimetilsiloxano), THF o 2-Me THF, 1,4-dioxano, éter etílico, tolueno, (3) 9-BBN (9-Borabicyclo[3,3,1]nonano), THF, reflujo, y (4) BH₃.DMS o BH₃.THF, tolueno, calentamiento;

P₆ es monobencilamina o dibencilamina o monoalilamina o dialilamina,

P₁ y P₂ son tal como se los ha definido anteriormente.

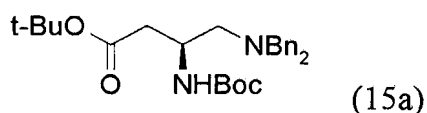
En la etapa (a) de dicha reacción, el compuesto amida de fórmula (14) puede obtenerse, convenientemente, por conversión del compuesto de ácido carboxílico de fórmula

(13) en el éster activado con la acción de cloroformato de isobutilo y una base, y luego, reacción con una amina secundaria tal como Bn_2NH , dialilamina, etc.

En la etapa (b) de dicha reacción, el grupo amida del compuesto amida de fórmula (14) puede reducirse a través de varios métodos conocidos en el campo técnico relevante para obtener el compuesto de amina terciaria de fórmula (15). Se han conocido, por ejemplo, los métodos para convertir el grupo amida en amina tal como siguen: Método b-1: véase, por ejemplo, Tetrahedron Lett. 2001, 42, 1945; Método b-2: véase, por ejemplo, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1017; Método b-3: véase, por ejemplo, Org. Lett. 1999, 1, 799, y Tetrahedron Lett. 1999, 40, 3673; Método b-3: véase, por ejemplo, Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 6586, y Chem. Eur. J. 2006, 12, 6910, y Synthesis 2005, 2281.

A modo de ejemplo, en el caso del compuesto de fórmula (14) donde P_1 es Boc y P_2 es t-butilo, puede obtenerse el compuesto deseado de fórmula (15) bajo varias condiciones catalíticas de dicho b-1. Además, pueden utilizarse los catalizadores y las condiciones descriptos en el anterior b-2 para obtener el compuesto deseado de fórmula (15). Particularmente, cuando Ph_2SiH_2 se usa con el catalizador $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$, la reacción puede llevarse a cabo utilizando 0,5 mol% ~ 30 mol% de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ y 5,0 equivalentes de Ph_2SiH_2 en presencia de solvente THF a 80 °C para obtener el compuesto

deseado de fórmula (15). La tasa de progresión de la reducción bajo la condición b-3 tal como se ha definido anteriormente es, en alguna medida, baja (máximo de la tasa de progresión 25%). Bajo condiciones de reacción, b-4 tal como se ha definido anteriormente, se puede obtener el mejor resultado en términos de rendimiento, cuando la reacción se lleva a cabo utilizando 2,0 equivalentes de $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ en solvente tolueno a 50°C (14: 15: 15a = 11,4: 61.2: 10.7). Entre ellos, se puede desbencilar un compuesto de fórmula (15a) por hidrogenación, en presencia de catalizadores a base de Pd/C, para obtener el compuesto de fórmula (4) tal como se ha definido anteriormente.



En la etapa de reacción (c), el compuesto de fórmula (15) puede desbencilarse, por ejemplo, mediante una reacción de desbencilación utilizando H_2 y Pd/C un grupo protector de bencilo, o una reacción de desarilación utilizando $\text{PdCl}_2/\text{ácido 1,3-dimetilbarbitúrico}$, para obtener el compuesto de fórmula (4).

El tercer método para la preparación del compuesto de fórmula (4) comprende:

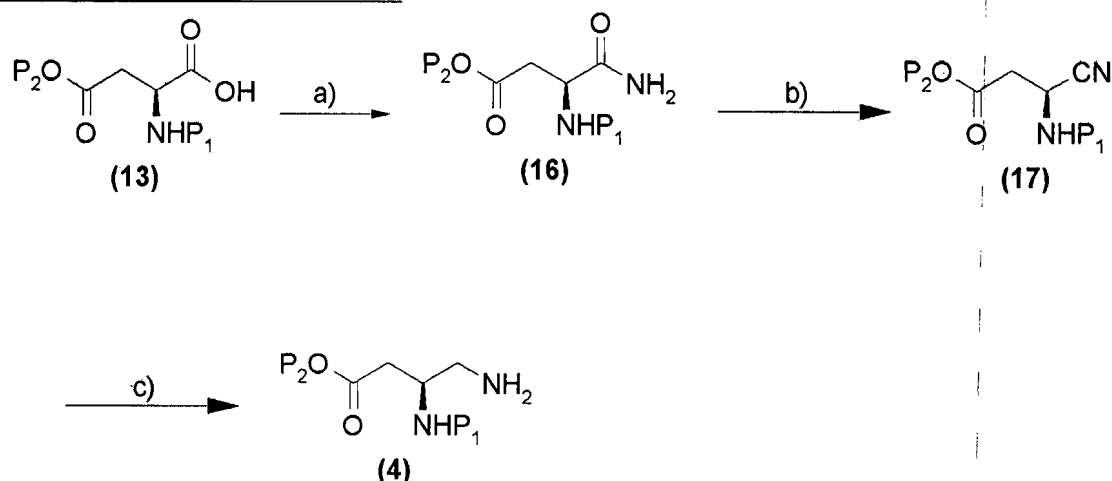
(a) la etapa de conversión del compuesto de ácido carboxílico de fórmula (13) en un éster activado, que luego

se somete a reacción con un compuesto fuente de nitrógeno para obtener un compuesto amida de fórmula (16),

(b) la etapa de reducción de un grupo amida del compuesto de fórmula (16) para obtener un compuesto nitrilo de fórmula (17), y

(c) la etapa de someter el compuesto nitrilo de fórmula (17) a una reacción de hidrogenación para obtener el compuesto de fórmula (4). Este método puede representarse tal como se muestran en el siguiente esquema de reacción 8.

Esquema de reacción 8



En el esquema anterior,

a se selecciona en las condiciones (1) EtOCOC1, NMM, NH₃(g), y (2) Boc₂O, NH₄HCO₃, piridina, DMF;

b se selecciona en las condiciones (1) (CF₃CO)₂O, Et₃N, y (2) ácido cianúrico, DMF;

c se selecciona en las condiciones (1) Pd/C, H₂, AcOH,

45 psi, (2) $\text{NiCl} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , (3) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, NaBH_4 , (4) PtO_2 , H_2 , AcOH , (5) PtO_2 , H_2 , EtOH , CHCl_3 , (6) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 , $\text{MeOH} : \text{AcOH}$ (1:1) o $\text{AcOH} : \text{tolueno}$ (1:1), y (7) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 , AcOH ;

P_1 y P_2 son tal como se los ha definido anteriormente.

Específicamente, en la etapa (a) el grupo ácido carboxílico del compuesto de partida de fórmula (13) se convierte en el grupo éster activado utilizando cloroformato o Boc_2O como un agente de activación bajo condición básica y, luego, se somete a reacción con un compuesto fuente de nitrógeno tal como gas de amoníaco o sal de amonio (por ejemplo, bicarbonato de amonio o carbonato de amonio, etc.), para obtener el compuesto amida de fórmula (16). En este caso, cuando en el compuesto de fórmula (13) P_1 es Boc y P_2 es un grupo i-propilo o un grupo t-butilo, se prefiere el resultado de la reacción en términos de rendimiento.

En la etapa (b), el grupo amida del compuesto de fórmula (16) así obtenido se somete a reacción con anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico/ Et_3N o ácido cianúrico/ DMF para obtener el compuesto de fórmula (17) que tiene un grupo nitrilo ($-\text{CN}$).

En la etapa (c), la hidrogenación puede llevarse a cabo utilizando un metal seleccionado entre paladio, cloruro de níquel (I), óxido de platino (IV) o hidróxido de paladio, para obtener el compuesto de amina primaria de fórmula (4).

La presente invención se ilustra más detalladamente

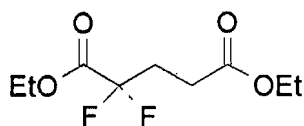
mediante las siguientes Preparaciones y los siguientes Ejemplos. Sin embargo, no se tiene como fin limitar el alcance de la presente invención de modo alguno, mediante estos ejemplos y preparaciones.

EFEECTO DE LA INVENCION

El método de la presente invención puede producir el compuesto de fórmula (2) que tiene una alta pureza óptica como el intermediario para preparar el compuesto de fórmula (1), que puede utilizarse como una medicina para el tratamiento o la prevención de enfermedades, incluida la diabetes, causadas por la acción de dipeptidil peptidasa IV, con una alta pureza óptica.

REALIZACIONES ESPECÍFICAS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

PREPARACIÓN 1: Síntesis de 2,2-difluoropentanodioato de dietilo

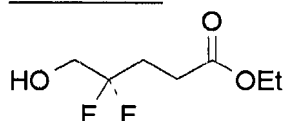


Se agregaron a una solución de bromodifluoroacetato de etilo (33,2 g) en tetrahidrofurano (94,0 g), acrilato de etilo (8,2 g) y polvo de cobre (10,9 g). Después de calentar a 50 °C, se agregó por goteo TMEDA (9,5 g), y luego la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Después de que desapareció el acrilato de etilo como material de partida, se agregó a la solución de

reacción metil t-butil éter (MTBE, 73,7 g) seguido de la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio al 10% (49,8 g) por goteo, y la mezcla se agitó luego durante 30 minutos. El residuo de cobre restante se eliminó por filtración a través de Celite, y se agregó metil b-butil éter (MTBE, 66,3 g) para separar las capas. La capa orgánica separada se lavó sucesivamente con una solución de NH_4Cl acuosa al 10% (66,3 g), y una solución acuosa de ácido clorhídrico 3 N (99,6 g) en ese orden y se destiló bajo presión reducida para obtener 55,0 g del compuesto del título deseado.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,37 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 2,37-2,49 (m, 2H), 2,55 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,29 (q, $J=7,2$ Hz, 2H).

PREPARACIÓN 2: Síntesis de 4,4-difluoro-5-hidroxipentanoato de etilo

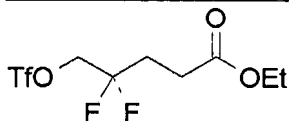


Se diluyó 14,8 g del compuesto obtenido en la Preparación 1 anterior con etanol (20,4 g) y tetrahidrofurano (69,1 g) y luego se enfrió a 0 °C. Se agregó lentamente, por goteo, a esa solución borohidruro de sodio (NaBH_4 , 3,5 g), paso a paso, manteniendo la temperatura interna por debajo de los 30 °C. Después de

confirmar que se ha completado la reacción mediante RMN ^1H , se enfrió la solución de reacción a la temperatura de $10\text{ }^\circ\text{C}$, y se agregó, lentamente, una solución acuosa de cloruro de amonio al 10% (77,7 g). El compuesto borónico restante se filtró a través de Celite y, luego, el filtrado se destiló bajo presión reducida para extraer el tetrahidrofurano. Posteriormente, se agregó acetato de etilo (105,2 g) para separar las capas, y la capa orgánica se destiló bajo presión reducida para obtener 10,8 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (t, $J=7,2\text{ Hz}$, 3H), 2,15-2,29 (m, 2H), 2,49 (t, $J=7,2\text{ Hz}$, 2H), 3,69 (t, $J=12,0\text{ Hz}$, 2H), 4,12 (q, $J=4,0\text{ Hz}$, 2H).

EJEMPLO 1: Síntesis de 4,4-difluoro-5-[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-pentanoato de etilo

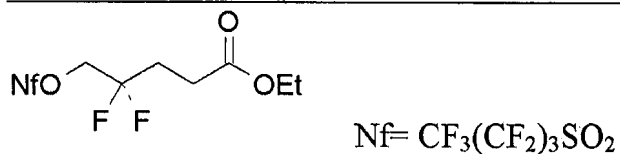


Se agregó a la solución de 10,8 g del compuesto, tal como se lo obtuvo a partir de la Preparación anterior 2, disuelto en diclorometano (100,2 g), piridina (7,0 g), y luego, se enfrió la mezcla a $-5,0\text{ }^\circ\text{C}$. Después de completar el enfriado, se agregó lentamente por goteo anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (20,1 g) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de los $6,3\text{ }^\circ\text{C}$.

Después de agitar la solución de reacción durante 30 minutos, se agregó por goteo una solución de ácido clorhídrico 1,5 N a 0 °C, para separar las capas. La capa acuosa cuando separó se retroextrajo dos veces con diclorometano (33,4 g), y los extractos se combinaron con la capa orgánica separada de lo anterior, y luego, se destiló bajo presión reducida para obtener 19,7 g del compuesto del título como un aceite amarillo.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 2,29-2,39 (m, 2H), 2,59 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 4,18 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,55 (t, $J=11,6$ Hz, 2H).

EJEMPLO 2-1: Síntesis de 4,4-difluoro-5-[[nonafluorobutil) sulfonil]oxi}-pentanoato de etilo



Se agregó a la solución de 100,0 g del compuesto, tal como se lo obtuvo a partir de la Preparación anterior 2, disuelto en diclorometano (300,0 ml), piridina (65,7 g), y luego, se enfrió la mezcla a -10,0 °C. Después de completar el enfriado, se agregó por goteo, lentamente, anhídrido nonafluorobutanosulfónico (477,4 g). Después de agitar la solución de reacción durante 3 horas, se agregó por goteo una solución de ácido clorhídrico 1,0 N (300,0 ml), para

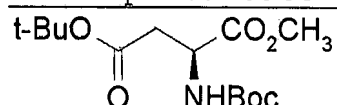
separar las capas. La capa acuosa cuando se separó se retroextrajo una vez con diclorometano (500,0 ml), y los extractos se combinaron con la capa orgánica separada de lo anterior, y luego, se destiló bajo presión reducida para obtener 177,5 g del compuesto del título.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (t, 3H, $J=7,3$ Hz), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,58 (t, 2H, $J=7,4$ Hz), 4,16 (q, 2H, $J=7,3$ Hz), 4,57 (t, 2H, $J=11$ Hz).

EJEMPLO 2-2: Síntesis de 4,4-difluoro-5-{[(nonafluorobutil) sulfonil]oxi}-pentanoato de etilo

Se agregó a la solución de 500,0 g del compuesto, tal como se lo obtuvo a partir de la Preparación anterior 2, disuelto en diclorometano (1.000,0 ml), trietilamina (389,0 g), y luego, se enfrió la mezcla a 0 °C. Después de completar el enfriado, se agregó por goteo, lentamente, cloruro de perfluorobutanosulfonilo (948,80 g). La solución de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se destiló bajo presión reducida, se disolvió en metil t-butil éter (MTBE, 3000,0 ml) y luego, se lavó tres veces con agua. La capa orgánica así obtenida se deshidrató con sulfato de magnesio, se filtró a través de Celite, y luego se destiló bajo presión reducida para obtener 960,0 g del compuesto del título.

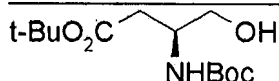
EJEMPLO 3: Síntesis de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-oxo-pentanoato de metilo



Se agregaron a 25,0 g del material de partida, ácido (3S)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-oxo-pentanoico, t-butanol (96,9 g) seguido de la adición de Boc_2O (25,4 g) y dimetilaminopiridina (DMAP, 62,0 g, 0,5 mol%) a temperatura ambiente, y luego, se agitó la mezcla de reacción durante 23 horas a 40 °C. Después de que se completó la reacción, se agregó dicloruro de etileno (62,3 g) en t-butanol, y la mezcla se destiló luego bajo presión reducida para obtener 30,7 g del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 2,71 (dd, $J=4,8, 16,4$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J=4,4, 16,4$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,53 (m, 1H), 5,44 (br d, $J=8,0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 4: Síntesis de (3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxi-butanoato de terc-butilo

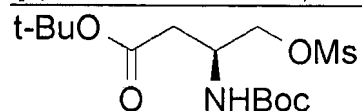


Se disolvieron 30,7 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 3 anterior en etanol (112,3 g) y, después de bajar la temperatura interna a 10,5 °C, se agregó lentamente y por goteo borohidruro de sodio (NaBH_4 , 5,7 g). La solución de reacción se agitó mientras se mantuvo a una temperatura

inferior a 22 °C. Después de confirmar que se completó la reacción mediante RMN ^1H y CCD, se agregó lentamente y por goteo a la reacción una solución de ácido clorhídrico 3,0 N (30,7 g) a la temperatura interna de 10 °C seguida de la adición de de una solución de ácido clorhídrico al 0,2% diluido (100,0 g). La solución de reacción se ajustó a pH 3~4 por adición de una solución de ácido clorhídrico acuoso al 9,0%, y luego, se retroextrajo dos veces con acetato de etilo (100,0 g), y tolueno (44,0 g). La capa orgánica así obtenida se destiló bajo presión reducida para obtener 25,1 g del compuesto del título.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 2,48-2,57 (m, 2H), 3,69 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 3,97 (m, 1H), 5,22 (bs, 1H).

EJEMPLO 5: (3S)-[(Terc-butoxicarbonil)amino]-4-[(metilsulfonil)oxi]-butanoato de terc-butilo

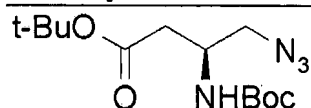


A 25,1 g del compuesto obtenido a partir del Ejemplo 4 anterior se agregó diclorometano (133,0 g), y trietilamina (148,0 g), y luego, se enfrió la mezcla a 0 °C. Se agregó, lentamente y por goteo, a esta solución de reacción cloruro de metanosulfonilo (11,8 g) diluido con diclorometano (39,9 g) durante 50 minutos, mientras se mantenía la temperatura

interna por debajo de 12 °C. Después de que se completa la reacción, la solución de reacción se lavó con una solución de ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (120,0 g) y agua (100,4 g), y luego se destiló bajo presión reducida para obtener 31,5 g del compuesto del título.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 2,62 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 4,21 (m, 1H), 4,30 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 5,16 (br d, $J=7,2$ Hz, 1H).

EJEMPLO 6: Síntesis de (3S)-4-azido-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-butanoato de terc-butilo

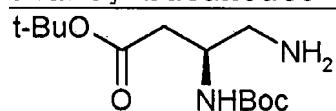


Se diluyó azida de sodio (NaN_3 , 11.6 g) con dimetilacetamida (DMAc, 260,0 g). Después de subir la temperatura interna a 80 °C, se le agregó una solución de 31,5 g del compuesto, tal como se lo obtuvo a partir del Ejemplo 5 anterior, diluida con dimetilacetamida (DMAc, 45,0 g). La reacción prosiguió a 80 °C durante 2 horas. Se agregó a la solución de reacción tolueno (251,0 g) y agua (320,0 g) para separar las capas. La capa orgánica así obtenida se destiló bajo presión reducida para obtener 24,0 g del compuesto del título.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 2,49 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,44-3,55 (m, 2H), 4,09 (br s, 1H), 5,14

(br s, 1H).

EJEMPLO 7: Síntesis de (3S)-4-amino-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-butanoato de terc-butilo

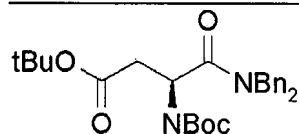


Se agregó a 21,0 g del compuesto obtenido a partir del Ejemplo 6 anterior tetrahidrofurano (93,3 g) seguido de la adición de trifenilfosfina (PPh₃, 21,0 g) a 40 °C, y la mezcla se agitó durante 2 horas a la misma temperatura, y luego, se le agregó agua (3,8 g). La solución de reacción se destiló bajo presión reducida, y el sólido óxido de trifenilfosfina resultante se diluyó con tolueno (26,0 g) y n-hexano (41,0 g), y luego se filtró. El filtrado se ajustó a pH 2~3 con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1,0 N (110,0 g), y luego se sometió a separación de las capas. Con el objeto de extraer cualquier residuo sólido de óxido de trifenilfosfina, la capa acuosa obtenida anteriormente se lavó con diclorometano (100,0 g) y luego, se ajustó el pH 8~9 con una solución de amoníaco acuosa al 28% (7,6 g). El solución acuosa así obtenida se extrajo con diclorometano (100,0 g) y se destiló bajo presión reducida para obtener 8,5 g del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 2,45 (d, J=6,1 Hz, 2H), 2,77 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,87 (br s, 1H),

5,22 (br s, 1H).

EJEMPLO 8: Síntesis de éster 4-terc-butílico de N,N-dibencil-L-N(Boc)-aspartamida

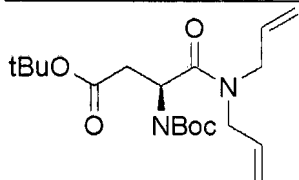


Se agregó éster 4-t-butílico del ácido N-Boc-L-aspartico (29,0 g, 0,10 mol) a THF (200 ml). Después de enfriar a una temperatura inferior a -5°C , se agregó por goteo a la solución de reacción isobutilcloroformato (13,0 ml, 0,10 mol) seguido de la adición de N-metilforfolina (12,0 ml, 0,10 mol), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregó por goteo a la mezcla de reacción dibencilamina (21,1 ml, 0,11 mol), y la mezcla se agitó luego durante 3 horas y se monitoreó el progreso de la reacción mediante CCD (EtOAc: Hexano=1:4). Después de que se completó la reacción, la solución de reacción se agitó con adición de acetato de etilo (300,0 mL), y ácido clorhídrico 1 N para separar las capas, y se diluyó bajo presión reducida, para precipitar un sólido. El sólido se filtró y lavó con acetato de etilo (100 ml), y luego se concentraron los lavados por destilación nuevamente bajo presión reducida. Luego, el residuo se sometió a columna de gel de sílice para obtener el producto deseado purificado (41,7 g, 0,89 mol).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,32 (m, 5H), 7,20 (m, 5H), 5,39 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,87-4,77 (m, 2H), 4,48-4,39 (m, 2H), 2,72 (dd, $J=15,8$ Hz, $J=8,0$ Hz, 1H), 2,56 (dd, $J=15,8$ Hz, $J=6,4$ Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,37 (s, 9H).

Masa (ESI, m/z): 491 (M+Na), 469 (M+H), 413 (M-55).

EJEMPLO 9: Síntesis de éster 4-terc-butílico de N,N-dialil-L-N(Boc)-aspartamida



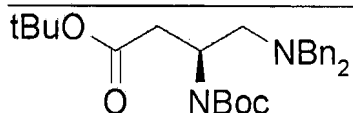
Se agregó éster 4-t-butílico del ácido L-N-(Boc)-aspártico (5,00 g, 17,3 mol) a THF (50 ml). Después de enfriar a una temperatura inferior a -5°C , se agregó por goteo a la solución de reacción isobutilcloroformato (2,26 ml, 17,3 mol) seguido de la adición de N-metilforfolina (1,90 ml, 17,3 mol), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregó por goteo a la mezcla de reacción dialilamina (2,35 ml, 19,0 mol), y la mezcla se agitó luego durante unas 3 horas, y se monitoreó el progreso de la reacción mediante CCD (EtOAc: Hexano=1:4). Después de que se completó la reacción, la solución de reacción se agitó con adición de acetato de etilo (60 mL), y ácido clorhídrico 1 N y, después de separar las capas, se concentró por destilación bajo presión reducida. Luego, el

residuo se sometió a columna de gel de sílice para obtener el producto deseado purificado (6,0 g, 16,3 mol).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,78 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,23-5,11 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,11-3,84 (m, 4H), 2,68 (dd, $J=15,8$ Hz, $J=8,0$ Hz, 1H), 2,51 (dd, $J=15,8$ Hz, $J=8,0$ Hz, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

Masa (ESI, m/z): 391 (M+Na), 369 (M+H), 313 (M-55).

EJEMPLO 10: Síntesis de éster 4-terc-butílico del ácido N,N-dibencil-4-amino-3(S)-N(Boc)-aminobutanoico

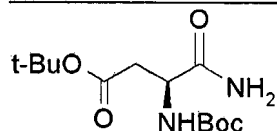


Se agregaron 10,0 g del compuesto obtenido a partir del Ejemplo 8 anterior, $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (136 mg, 1 mol%), y difenilsilano (19,7 ml, 106,7 mmol) a tetrahidrofurano (50 ml), y la solución de reacción se agitó bajo reflujo durante unas 40 horas. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y se concentró por destilación bajo presión reducida. Luego, el residuo se sometió a columna de gel de sílice para obtener el producto deseado purificado (4,7 g, 10,5 mmol).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,31-7,20 (m, 10H), 5,12 (bs, 1H), 3,90 (bs, 1H), 3,63 (d, $J=12,0$ Hz, 2H), 3,48 (d, $J=12,0$ Hz, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,16 (bs, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,59 (m, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,06 (s, 9H).

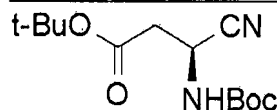
Masa (ESI, m/z): 455 (M+H), 441 (M-13).

EJEMPLO 11: Síntesis de (3S)-4-amino-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-oxobutanoato de terc-butilo



Se agregaron por goteo 360,0 g del material de partida, N-Boc-Asp(O-t-Bu)OH, junto con Boc₂O (353,0 g) y bicarbonato de amonio (NH₄HCO₃, 123,9 g) a dimetilformamida (1174,6 g), y piridina (61,0 g) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó luego durante aproximadamente 3 horas. Después de que se completó la reacción, se agregó agua (1440 ml) y tolueno (1800 ml) a la solución de reacción y se agitó durante 30 minutos para separar las capas. La capa orgánica así obtenida se destiló bajo presión reducida para eliminar t-butanol y tolueno para obtener el compuesto del título, que se utiliza directamente en la reacción siguiente.

EJEMPLO 12: Síntesis de 3-(Terc-butoxicarbonilamino)-3-cianopropanoato de (S)-terc-butilo

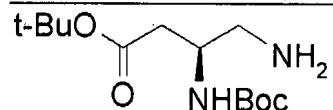


Se agregó, por goteo, al compuesto obtenido en el Ejemplo 11 dimetilformamida (1019,5 g) seguida de la adición

de cloruro cianúrico (112,0 g) durante 1,5 hora a una temperatura inferior a 25 °C. La solución de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente, y luego, se le agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 0,1 N (1850,0 g) y tolueno (1860 ml) para separar las capas. La capa orgánica así obtenida se lavó una vez con agua (700 ml) y luego se destiló bajo presión reducida para obtener 318,3 g del compuesto del título.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 2,45 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 2,77 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 3,87 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H).

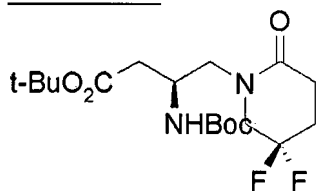
EJEMPLO 13: Síntesis de (3S)-4-amino-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-butanoato de terc-butilo



Se agregó a 212,1 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 12 anterior ácido acético (4000 ml) seguido de la adición de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20% en peso (1,1 g) a 40 °C. La mezcla se agitó durante 8 horas mientras se mantuvo la temperatura interna por debajo de 45 °C, y 3 atmósferas de presión de hidrógeno. Después de que se completó la reacción, la solución de reacción se destiló bajo presión reducida para eliminar el ácido acético, se diluyó con tolueno (640 L) y luego se filtró a través de Celite. Se agregó al filtrado

una solución de ácido clorhídrico acuoso 0,25 N (1060 ml) para separar las capas. La capa acuosa así obtenida se basificó con una solución de amoníaco acuoso (543,1 g), y luego se extrajo con metil t-butil éter (MTBE, 1000 ml). La capa orgánica así obtenida se destiló bajo presión reducida para obtener 185,0 g del compuesto del título.

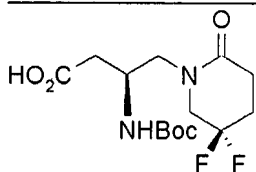
EJEMPLO 14: Síntesis del éster t-butílico del ácido 3-t-butoxicarbonilamino-4-(5,5-difluoro-2-oxo-piperidin-1-il)-butírico



Se agregó trietilamina (13,2 g) a 16,0 g del compuesto obtenido a partir de los Ejemplos 1 ó 2-1 ó 2-2 anteriores, y 14,1 g del compuesto obtenido a partir de los Ejemplos 7 ó 13 anteriores, y la mezcla se agitó luego durante 21 horas a 40 °C. Posteriormente, se agregó diclorometano (154,8 g) y ácido acético (18,3 g), y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se agregó a la solución de reacción resultante una solución de ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (116,8 g) y luego, la mezcla se agitó durante 30 minutos para separar las capas. La capa orgánica así obtenida se destiló bajo presión reducida para obtener 23,6 g del compuesto del título.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 2,27 (m, 2H), 2,40-2,64 (m, 4H), 3,20 (dd, $J=4,3, 13,5$ Hz, 1H), 3,56-3,70 (m, 2H), 3,76-3,91 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 5,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H).

EJEMPLO 15: Síntesis del ácido 3-t-butoxicarbonilamino-4-(5,5-difluoro-2-oxo-piperidin-1-il)-butírico



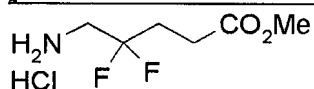
Se agregaron 23,6 g del compuesto obtenido a partir del Ejemplo 14 anterior a diclorometano (20,0 g) seguido de la adición de H_3PO_4 (30,0 g), y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de confirmar la separación de todo el grupo t-butilo y del grupo t-butiloxycarbonilo, la solución de reacción se ajustó en pH 7,0~8,0 con peróxido de hidrógeno acuoso 10 N, y se le agregó Boc_2O (16,0 g). Después de completar la adición, se utilizó peróxido de hidrógeno acuoso 10 N para mantener el pH de la solución de reacción en 8,0~9,0. Después de agitar durante 3 horas, el fosfato de sodio resultante se filtró, y el filtrado se ajustó entonces a pH 2,0~3,0 con una solución de ácido clorhídrico acuoso 3,0 N. El sólido resultante se filtró y se secó bajo nitrógeno, para obtener 14,5 g del compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,32 (s, 9H), 2,20-2,43 (m, 6H), 3,26-3,31 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 6,73 (d, J=8,6 Hz, 1H), 12,16 (s, 1H).

Para el compuesto del título resultante de lo anterior, sus isómeros enantioméricos, es decir, forma S y forma R, se midieron por CLAR (cromatografía líquida de alto rendimiento), y luego se calculó, un exceso de los isómeros enantioméricos (forma S vs. forma R) (exceso enantiomérico; ee) como ee > 99%. Por otra parte, en el caso del Ejemplo Comparativo preparado de acuerdo con el método anterior basado en el documento WO 06/104356, tal como se ha describe más adelante, el exceso (ee) de isómeros enantioméricos (forma S vs. forma R) fue del 80%. A partir de esto, puede identificarse que el compuesto de fórmula (2) que tiene una alta pureza óptica puede obtenerse de acuerdo con el método de la presente invención.

EJEMPLO COMPARATIVO 1: Síntesis del éster t-butilico del ácido 3-t-butoxicarbonilamino-4-(5,5-difluoro-2-oxo-piperidin-1-il)-butírico

EJEMPLO COMPARATIVO 1-1: Síntesis de 5-amino-4,4-difluoro-pentanoato de metilo HCl



Se agregaron a 10,0 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 1, 40 ml de una solución de amoníaco anhidro (solución 7 M en metanol), y la mezcla se agitó durante 3 horas. La solución de reacción se destiló y se le agregaron por goteo, 30 ml de una solución de ácido clorhídrico saturada con metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y luego se destiló para obtener 7,2 g del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ : 2,35 (m, 2H), 2,59 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,49 (t, $J=15,3$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H).

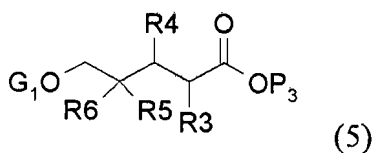
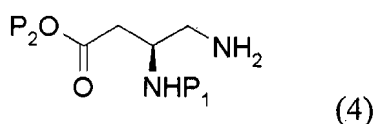
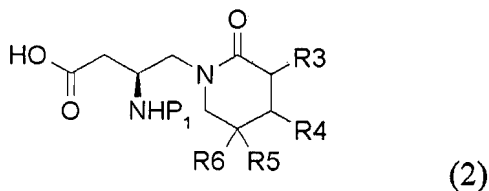
EJEMPLO COMPARATIVO 1-2: Síntesis del éster t-butílico del
ácido 3-t-butoxicarbonilamino-4-(5,5-difluoro-2-oxo-
piperidin-1-il)-butírico

Se agregó a la solución del compuesto (1,93 g) tal como se obtuvo a partir del Ejemplo 4 anterior disuelto en diclorometano (20,0 g) y H_2O (4,0 g), NaBr (0,8 g) y TEMPO (11 mg, 1 mol%). Se agregó lentamente y por goteo a esta solución de reacción una solución de NaOCl al 5% (11,5 g), y NaHCO_3 (1,7 g) disuelta en H_2O (12,0 g) durante aproximadamente 2 horas mientras se mantuvo la temperatura por debajo de los 5 °C. Después de que se completó por goteo la adición, la solución de reacción se agitó durante 30 minutos para separar las capas. Se agregó a la capa orgánica así obtenida el compuesto (1,6 g) obtenido a partir del

Ejemplo Comparativo 1-1 anterior. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se agregó NaBHOAc_3 (2,23 g) a la solución de reacción. Después de agitar durante aproximadamente 19 horas, se agregó por goteo una solución de NaHCO_3 acuosa al 10% (20,0 g) y una solución de ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (20,0 g) a la solución de reacción para separar las capas. La capa orgánica así obtenida se deshidrató bajo MgSO_4 anhidro para obtener 2,0 g (rendimiento del 73%) del mismo compuesto del título del Ejemplo 14, como un sólido amarillo. Para el compuesto del título resultante de lo anterior, sus isómeros enantioméricos, es decir, forma S y forma R, se midieron por CLAR (cromatografía líquida de alto rendimiento), y luego se calculó, un exceso (ee) de los isómeros enantioméricos (forma S vs. forma R) como $\text{ee} = 80\%$.

REIVINDICACIONES

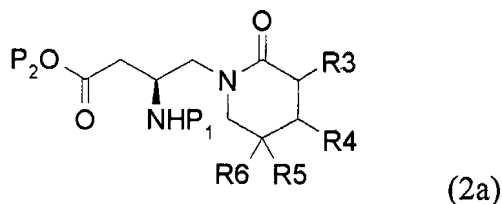
1. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula (2), **caracterizado** porque se somete a reacción un compuesto de fórmula (4) con un compuesto de fórmula (5):



donde cada uno de R₃, R₄, R₅ y R₆ es independientemente, hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido; P₁ es un grupo protector de amina; cada uno de P₂ y P₃ es, independientemente, un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo i-propilo o un grupo t-butilo; y G₁O es un grupo de partida.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende:
- (a) la etapa de reacción de acoplamiento por adición de una base al compuesto de fórmula (4) y el compuesto de fórmula (5),

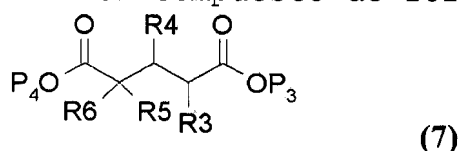
(b) la etapa de ciclización por adición de un ácido para obtener el compuesto de fórmula (2a), y
 (c) la etapa de hidrolización del compuesto resultante de fórmula (2a) para obtener el compuesto de fórmula (2):



en la cual R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , P_1 y P_2 son tal como se han definido en la reivindicación 1.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque P_2 es un grupo t-butilo, y P_3 es un grupo metilo o etilo.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque G_1O es triflato, mesilato, tosilato, besilato o nonaflato.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque R_3 y R_4 son hidrógeno, y R_5 y R_6 son flúor.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque en la etapa (a) se usa trialkilamina C_1-C_4 como base.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque en la etapa (b) se usa ácido acético como ácido.

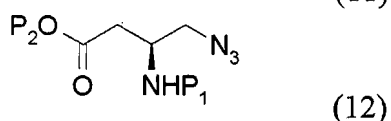
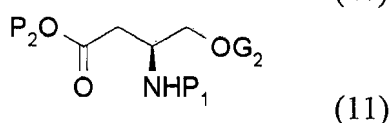
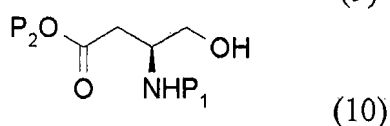
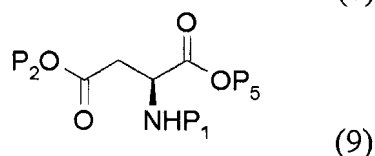
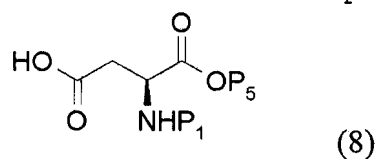
8. El método de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque en el caso del compuesto de fórmula (2a) donde P₁ es Boc y P₂ es t-butilo, la hidrólisis de dicha etapa (c) se lleva a cabo bajo condición básica para extraer selectivamente sólo P₂ entre los grupos protectores P₁ y P₂ para brindar el compuesto de fórmula (2).
9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado** porque se usa una solución de hidróxido de sodio acuosa como base.
10. Un método para la preparación del compuesto de fórmula (5) tal como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende:
- (a) la etapa de reducción de un compuesto de fórmula (7) para obtener un compuesto de alcohol primario; y
 - (b) la etapa de reacción del compuesto de alcohol obtenido anteriormente con un compuesto G₁ correspondiente a la parte G₁O del compuesto de fórmula (2), para obtener el compuesto de fórmula (5):



donde R₃, R₄, R₅, R₆ y P₃ son tal como se los ha definido antes en la reivindicación 1, y P₄ es un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo i-propilo o un grupo t-butilo.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado** porque en la etapa (a) la reducción se lleva a cabo utilizando NaBH_4 .
12. El método de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado** porque en la etapa (b) el compuesto G_1 se selecciona entre el grupo que consiste en anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (Tf_2O), cloruro de trifluorometanosulfonilo (TfCl), cloruro de metanosulfonilo (MsCl), cloruro de toluenosulfonilo (TsCl), cloruro de bromobencenosulfonilo (BsCl), $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)\text{F}$ o $(\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2)_2\text{O}$.
13. Un método para la preparación del compuesto de fórmula (4) tal como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende:
 - (a) la etapa de conversión de un ácido carboxílico de un compuesto de fórmula (8) en un grupo éster, por introducción de un grupo P_2 para obtener un compuesto de fórmula (9),
 - (b) la etapa de reducción selectiva del grupo éster P_5 presente en el compuesto de fórmula (9), para obtener un compuesto de fórmula (10),
 - (c) la etapa de introducción de un grupo de partida $G_2\text{O}$ en el compuesto de fórmula (10), para obtener un compuesto de fórmula (11),
 - (d) la etapa de reacción del compuesto de fórmula (11)

con un compuesto azida, para obtener un compuesto de fórmula (12), y
 (e) la etapa de someter a hidrogenación al compuesto de fórmula (12), para obtener el compuesto de fórmula (4):



donde P_1 y P_2 son tal como se los ha definido en la reivindicación 1, P_5 es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo i-propilo o un grupo t-butilo, y G_2O es un grupo de partida.

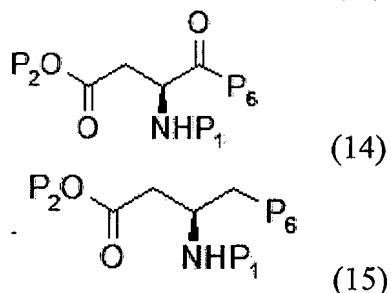
14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado** porque P_1 es Boc, y P_2 es un grupo i-propilo o un grupo t-butilo, y G_2O es triflato o nonaflato.
15. Un método para la preparación del compuesto de fórmula (4) tal como se ha definido en la reivindicación 1, que

comprende:

(a) la etapa de conversión del compuesto de ácido carboxílico de fórmula (13) en un éster activado, que luego se somete a reacción con un compuesto de amina secundaria para obtener un compuesto amida de fórmula (14),

(b) la etapa de reducción de un grupo amida del compuesto de fórmula (14) para obtener un compuesto de amina terciaria de fórmula (15), y

(c) la etapa de someter el compuesto de amina terciaria de fórmula (15) a una reacción de desbencilación para obtener el compuesto de fórmula (4):



en la cual P_1 y P_2 son tal como se los ha definido en la reivindicación 1, P_6 es monobencilamina, dibencilamina, monoalilamina o dialilamina.

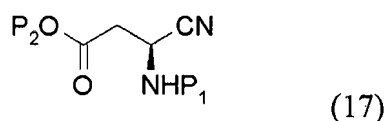
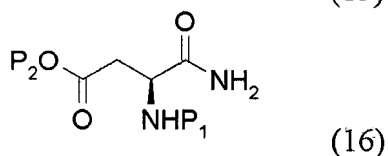
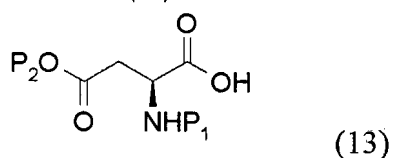
16. Un método para la preparación del compuesto de fórmula (4) tal como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende:

(a) la etapa de conversión del compuesto de ácido carboxílico de fórmula (13) en un éster activado, que

luego se somete a reacción con un compuesto fuente de nitrógeno para obtener un compuesto amida de fórmula (16),

(b) la etapa de reducción de un grupo amida del compuesto de fórmula (16) para obtener un compuesto nitrilo de fórmula (17), y

(c) la etapa de someter el compuesto nitrilo de fórmula (17) a una reacción de hidrogenación para obtener el compuesto de fórmula (4):



en la cual P_1 y P_2 son tal como se han definido en la reivindicación 1.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado** porque P_1 es Boc, y P_2 es i-propilo o t-butilo.
18. El método de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado** porque en la etapa (a) se usa cloroformato o Boc_2O como agente de activación.
19. El método de acuerdo con la reivindicación 16,

caracterizado porque el compuesto fuente de nitrógeno utilizado en la etapa (a) es gas de amoníaco o sal de amonio.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado** porque en la etapa (b) la reducción se lleva a cabo utilizando anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico y Et_3N , o cloruro cianúrico y DMF.
21. El método de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado** porque en la etapa (c) la hidrogenación se lleva a cabo utilizando un metal seleccionado entre paladio, cloruro de níquel (I), óxido de platino (IV) e hidróxido de paladio.
22. El método de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado** porque en la etapa (c) la hidrogenación se lleva a cabo utilizando un metal hidróxido de paladio, ácido acético e hidrógeno.

RESUMEN

MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE UN COMPUESTO INTERMEDIARIO PARA SINTETIZAR UN MEDICAMENTO

La presente invención se refiere a un nuevo método para preparar un compuesto de fórmula (2), como intermediario, que puede ser utilizado en forma efectiva para la preparación de un compuesto de fórmula (1), que presenta una buena actividad inhibitoria contra la enzima dipeptidil peptidasa IV.

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D

COPIA NUMERO 1

DE LA ESCRITURA NUMERO: 4623
FECHA: 07/Septiembre/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

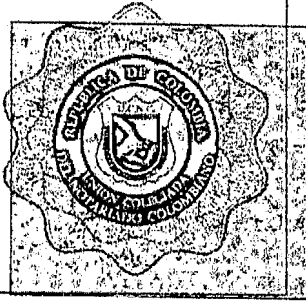


AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notariasexta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 4623

No. CUATRO MIL SEISCIENTOS VEINTITRES

FECHA: SIETE (7) DE SEPTIEMBRE

DEL AÑO DOS MIL ONCE (2011)

NOTARIA SEXTA (6ª) DEL CIRCULO NOTARIAL DE

BOGOTA D.C.

CLASE DE ACTO: PODER

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) la señora ADRIANA ZAPATA GIRALDO, mayor de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía No. 51.680.061 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 **LG LIFE SCIENCES, LTD,** sociedad constituida y existente bajo las leyes de República de Corea, domiciliada en LG Gwanghwamun Bldg, 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seúl 110-062, República de Corea, 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 **LG LIFE SCIENCES, 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.73.366, 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 ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día 14 de abril de 2011 por **LG LIFE SCIENCES, LTD** documento que está debidamente legalizado por Apostilla.-----

Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, domiciliada en Bogotá, identificada 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. ----



01



* 1 0 9 6 9 6 8 9 0 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

19 DE AGOSTO DE 2011 HORA 11:19:44

R032340892

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 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 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 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 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).--.

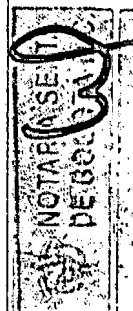
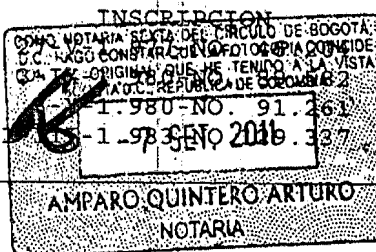
CERTIFICA:

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
842	10-V-1.977	18. BTA.
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.
432	10-II-1.983	6A. BTA.



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
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 PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO

CERTIFICA:

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA. BOGOTA, D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA. \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- 7 SET. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



01



* 1 8 9 6 9 6 8 9 1 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA.

SEDE CHAPINERO

19 DE AGOSTO DE 2011

HORA: 11:19:44

R032340892

PAGINA: 2 de 3

* * * * *

- SOCIO CAPITALISTA (S)

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

C.E. 000000000131100

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

N.I.T. 000008001722568

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

ZAPATA GIRALDO ADRIANA

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

C.C. 0000000051680061

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

C.C. 0000000035456344

SARMIENTO CHARRY EDNA DARMELY

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

C.C. 0000000052006265

TOBON FRANCO NATALIA

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

C.C. 0000000051725514

OSORIO LOPEZ NIDIA

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

C.C. 0000000039787682

CHAVARRO JORGE

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

C.C. 0000000016209380

CORREA BARBOSA OSCAR FERNANDO

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

C.C. 0000000079524634

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

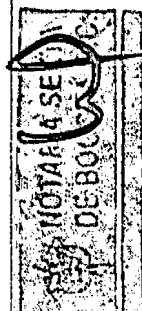
QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, 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 QUE EN CASO DE LA REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO POR LOS PRESENTES LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREATOS POR LOS PRESENTES

- 7 SET. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



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 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 ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO 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 GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN 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) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** RECOMENDACION ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA: BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA

- 7 SET. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



01

★ 1 0 9 6 9 16 8 9 2 ★

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

19 DE AGOSTO DE 2011

HORA 11:19:44

R032340892

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

REVISOR FISCAL

IDENTIFICACION

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

REVISOR FISCAL SUPLENTE

IDENTIFICACION

PAEZ SANABRIA ALVARO

C.C. 000000019323543

CERTIFICA:

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 PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

[illegible]

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE NOTA
RIO DEL CONDADO DE... COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE ME TENIDO A LA VISTA
... REPUBLICA DE COLOMBIA

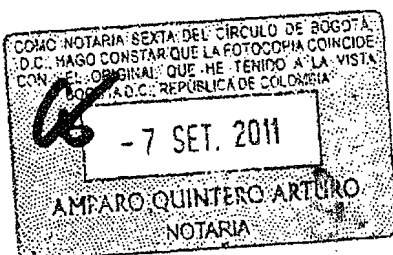
- 7 SET. 201

AMPARO,QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

Ing. Esteban Q



1354

서울특별시 강남구 역삼동 824-21
상경빌딩 12층
[별지 제41호서식]

공증
인가

법률사무소 앤에스

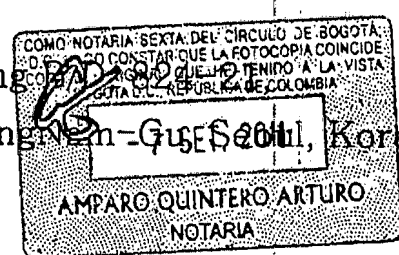
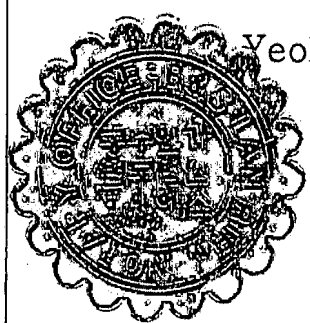
(전화) 02-556-3387
(팩스) 02-556-3693

Registered No. 2011 - 511

NOTARIAL CERTIFICATE

B&S LAW & NOTARY OFFICE Inc.

12F Sang Koungeon Bldg 824-21
Yeoksam 1-dong, Gangnam-Gu, Seoul, Korea



CAVELIER

ABOGADOS

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

REPRESENTACION

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

LG LIFE SCIENCES LTD.

domiciliado (s) LG Gwanghwamun Bldg., 92, Sinmunho 2-ga, Jongno-gu, Seoul
en/of 110-062, Republic of Korea

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 Círculo 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.

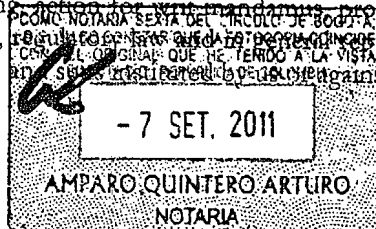
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en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

© CAVELIER ABOGADOS

REPRESENTATION

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 matters and in general to represent us in any actions and processes that may be promoted 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 case, desist, cancel, receive, resign and substitute the

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.

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 April 14, 2011

En/in Seoul, Korea

Por/by President : Il Jae Jung

Firma/Signature

Il Jae Jung

CERTIFICACIÓN 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

El

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

President

of the company

LG LIFE SCIENCES LTD.

a company currently existing and organized under the laws of

that the address is

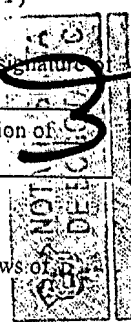
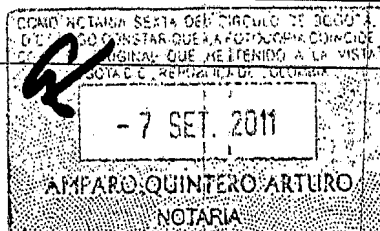
LG Gwanghwamun Bldg., 92, Sinnmunno 2-ga, Jongno-gu, Seoul 110-062, Republic of Korea

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



서울특별시 강남구 역삼동 824-21
상경빌딩 12층
[별지 제43호서식]

공증
인가 **법무법인 비앤에스**

(전화) 02-556-3387
(팩스) 02-556-3693

등부 2011년 제 511호

Registered No. 2011-511

인 증

NOTARIAL CERTIFICATE

위 위 임 장-----에
기재된 주식회사 엘지생명과학-----
대표이사 정 일 재-----

Lee Kyu Hyung-----

attorney-in-fact of
LG LIFE SCIENCES LTD.-----
Il Jae Jung/PRESIDENT-----

의 대리인 이 규 형-----은
본 공증인의 면전에서 위 본인이
서명날인한 것임을 확인하였다.

appeared before me and admitted
said principal's subscription to
the attached -----
REPRESENTACION-----

2011년 06월 23일
이 사무소에서 위 인증한다.

This is hereby attested on this
23rd day of Jun. 2011 at this office.

공증
인가 **법무법인 비앤에스**

B & S LAW & NOTARY OFFICE Inc.

서울중앙지방검찰청

Seoul Central District Prosecutors' Office

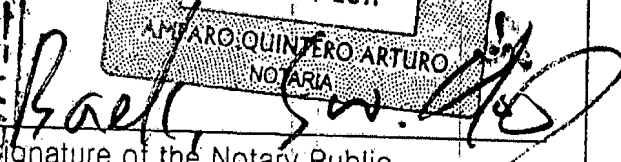
서울특별시 강남구 역삼동 824-21
상경빌딩 12층

12F Sang Kyung Building
Yeoksam-dong, GangNam-Gu, Seoul, Korea




공증인 공증담당변호사
백 수 회




Signature of the Notary Public
Baek Soo Hoi

본 사무소는 법률 제32호에 의거하여
2009년 11월 27일 법무부 장관으로부터
공증인 업무를 행할 것을 인가 받았다.

This office has been authorized by the
Minister of Justice, the Republic of
Korea, to act as Notary Public Since
27, Nov. 2009 Under Law No.32.



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Republic of Korea

This public document

2 has been signed by Baek Soo Hoi

3. acting in the capacity of Notary Public

4 bears the seal/ stamp of B and S LAW and NOTARY OFFICE Inc.

Certified

5. at Seoul

6. 27/06/2011

7. by The Ministry of Justice

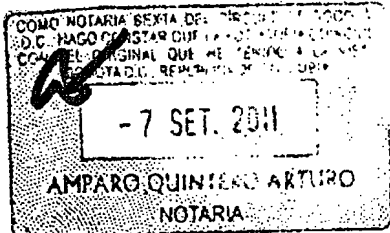
8. No. 11-03-0020153

9. Seal/ stamp

10. Signature

Jun Duk Jin

Jun Duk Jin



서울특별시 서초구 서초동 1572-18
한국아이비에스빌딩 5층
[별지 제41호서식]

공증
인가



서

(전화) 02-588-0250
(팩스) 02-588-0280

Registered No. 2011 - 79

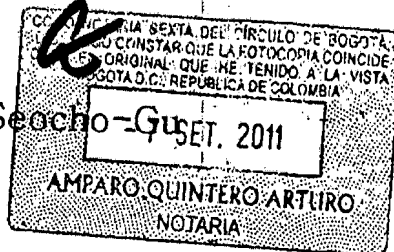
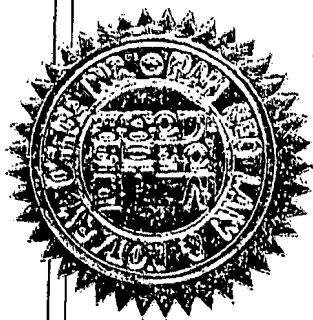
NOTARIAL CERTIFICATE

한국아이비에스빌딩

NOTARIAL SE
DE BOGOTÁ

HAN SEO LAW & NOTARY OFFICE INC.

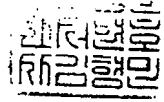
1572-18 Seocho-Dong, Seocho-Gu
Seoul, Korea



210mm X 297mm
보존용지(1종) 70g/m²

CERTIFICATE OF BUSINESS REGISTRATION
(Juridical person)

Registration Number: 107-86-21066

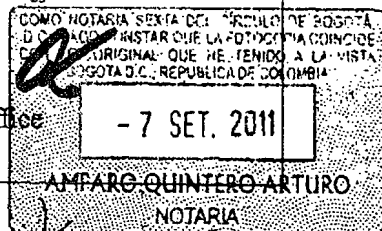


1. Name of Business: LG LIFE SCIENCES LTD.
2. Name of Representative: Il Jae JUNG
3. Starting Date of Biz.: August 1, 2002
4. I. D. Number: 110111-2581183
5. Place of Business: 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seoul, Republic of Korea
6. Place of Head Office: 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seoul, Republic of Korea
7. Kind of Business: Business: Manufacturing
Kind: Medicines, Farming drugs
8. Issuing Purpose: Amendment

Dated March 31, 2011

/S/ Official Seal Affixed

Head Officer
Jongno Tax Office



TRANSLATED BY: Lee, Kyu hyung

서울특별시 서초구 서초동 1572-18
한국아이비에스빌딩 5층
[별지 제45호서식]

공증
인가 **법무법인 한서**

(전화) 02-588-0250
(팩스) 02-588-0280

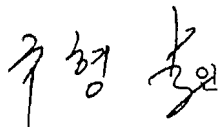
위 번역문은 원문과 상위없음을 서약
합니다.

2011년 08월 23일

I swear that the attached translation is
true to the original.

23, Aug. 2011

서약인

이 **이규형** 

Signature

Lee Kyuhung

등부 2011년 제 79호

Registered No. 2011년 79호

인 증

Notarial Certificate

위 이규형-----은
본 공증인의 면전에서 위 번역문이 원
문과 상위없음을 확인하고 서명 --
하였다.

LEE, KYU HYUNG----- personally
appeared before me, confirmed that
the attached translation is true to the
original and subscribed his(her) name.

2011년 08월 23일

이 사무소에서 위 인증한다.

This is hereby attested on this

23rd day of Aug. 2011 at this office.

공증
인가 **법무법인 한서**

HAN SEO LAW & NOTARY OFFICE INC.

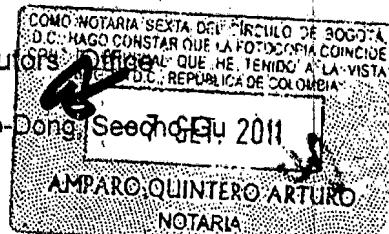
서울중앙지방법검찰청

Seoul Central

District Prosecutors Office

서울특별시 서초구 서초동 1572-18
한국아이비에스빌딩 5층

1572-18 Seocho-Dong
Seoul, Korea



공증담당변호사

김형민

Signature of the Notary Public

Kim Hyung Min

본 사무소는 법률 제6207호에 의거하여
2003년 06월 05일 법무부 장관으로부터
공증인 업무를 행할 것을 인가 받았다.

This office has been authorized by the
Minister of Justice, the Republic of
Korea, to act as Notary Public Since
5, Jun. 2003 Under Law No.6207.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Republic of Korea

This public document

2. has been signed by Kim Hyung Min

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of HAN SEO LAW AND NOTARY OFFICE INC

Certified

5. at Seoul

6. 24/08/2011

7. by The Ministry of Justice

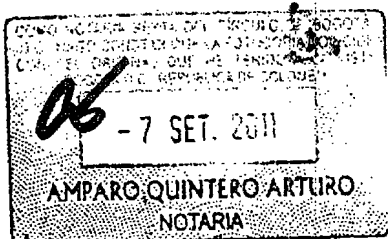
8. No. 11-03-0027093

9. Seal/ stamp

10. Signature

Jun Duk Jin

Jun Duk Jin



02-556- 3387
02-556- 3693

Registrado No. 2011 - 511

CERTIFICADO NOTARIAL

Aparece sello B&S LAW & NOTARY OFFICE Inc.
12F Sang KounG B/D, 824- 21,
Yeoksam 1-dong, GangNam-Gu, Seúl Corea

Aparece Documento de Representación de LG LIFE SCIENCES LTD con domicilio en LG Gwanghwamun Bldg., 92, Sinmunno 2-ga, Jongno- gu, Seúl 110- 062, República de Corea; dado y firmado el 14 de abril, 2011 en Seúl, Corea por Presidente: Il Jae Jung (aparece firma)

Aparece Documento de Certificación Notarial (Sociedad) de LG LIFE SCIENCES LTD con dirección en LG Gwanghwamun Bldg., 92, Sinmunno 2-ga, Jongno- gu, Seúl 110- 062, República de Corea

Registro No. 2011-511

CERTIFICADO NOTARIAL

Lee Kyu Hyung

Abogado apoderado de LG LIFE SCIENCES LTD. Il Jae Jung/ PRESIDENTE compareció ante mí y admitió dicha inscripción principal para la REPRESENTACIÓN adjunta

Por la presente doy fe el día 23 de junio 2011 en esta oficina.

B&S LAW & NOTARY OFFICE Inc.

Oficina del Procurador del Distrito

Central de Seúl

12F Sang KounG B/D, 824- 21,
Yeoksam 1-dong, GangNam-Gu, Seúl Corea
(Aparece firma)

Firma del Notario Público

Baek Soo Hoi

Esta oficina ha sido autorizada por el Ministro de Justicia, la República de Corea para actuar como Notario Público desde el 27 de noviembre, 2009 de conformidad con la Ley No. 32

APOSTILLA

(Convención de La Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: República de Corea
2. Este documento público
3. ha sido firmado por Baek Soo Hoi
4. actuando en calidad de Notario Público
5. lleva el sello/timbre de B and S LAW & NOTARY OFFICE Inc.

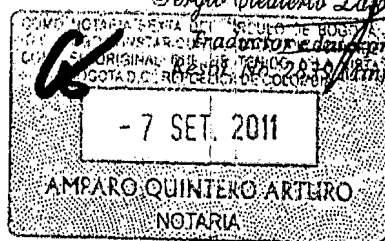
CERTIFICA

5. en Seúl
6. el 27/06/ 2011
7. por El Ministerio de Justicia
8. No. 11-03- 0020153
9. Sello/timbre
10. Firma
- (Aparece sello del Ministerio de Justicia República de Corea)
- (Aparece firma)
- Jun Duk Jin

RECIBIDO
2011 SET - 11:42
JUN 23 2011
092447



Tercio Eleuterio Lopez Mendoza
Notario Público
Notario Público
Notario Público



Registro No. 2011-79

Aparece sello

CERTIFICADO NOTARIAL
HAN SEO LAW & NOTARY OFFICE INC.
 1572- 18- Seocho- Dong, Seocho -Gu
 Seúl, Corea

CERTIFICADO DE REGISTRO DE NEGOCIO
(Persona Jurídica)

Número de Registro: 107-86- 21066

1. Nombre de Negocio: LG LIFE SCIENCES LID.
2. Nombre del Representante: Il Jae JUNG
3. Fecha de Inicio del Negocio: 1 de agosto, 2002
4. Número I.D.: 110111- 2581183
5. Domicilio Comercial: 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seúl, República de Corea
6. Domicilio de Oficina Principal: 92, Sinmunno 2-ga, Jongno-gu, Seúl, República de Corea
7. Clase del Negocio: Negocio: Fabricación
 Clase: Medicinas, Fármacos agrícolas
8. Propósito de la Emisión: Modificación

Fechado 31 de marzo, 2011
 /S/ Fijado Sello Oficial
 Funcionario Principal
 Oficina de Impuestos de Jongno

TRADUCIDO POR: Lee Kyu hyung (aparecen caracteres)

Yo juro que la traducción adjunta es fiel a la original
 23 de agosto, 2011

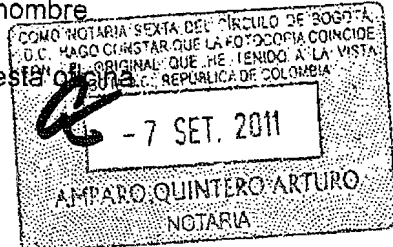
Firma Lee Kyu hyung

Registro No. 2011-79
Certificado Notarial

LEE KYU HYUNG ----- quien personalmente compareció ante mí, confirmó que la traducción adjunta es fiel a la original y suscribió su nombre

Por la presente doy fe el día 23 de agosto, 2011 en esta oficina

HAN SEO LAW & NOTARY OFFICE INC.
 Oficina del Procurador del Distrito
 Central de Seúl
 1572- 18- Seocho- Dong, Seocho -Gu
 Seúl, Corea



Sergio Eleuterio Laforgue Mendoza
 Traductor e Interprete Oficial
 Resol. No. 2839/Minjusticia 1991

(Aparece firma)
Firma del Notario Público

Kim Hyung Min

Esta oficina ha sido autorizada por el Ministro de Justicia, la República de Corea, para actuar como Notario Público desde el 5 de junio, 2003, de conformidad con la Ley No. 6201.

APOSTILLA	
(Convención de La Haya de Octubre 5 de 1961)	
1.	País: <u>República de Corea</u> Este documento público
2.	ha sido firmado por <u>Kin Hyung Min</u>
3.	actuando en calidad de <u>Notario Público</u>
Lleva el sello/timbre de HAN SEO LAW AND NOTARY OFFICE INC.	
CERTIFICA	
4.	en <u>Seúl</u> 6. el <u>24/08/2011</u>
7.	por <u>el Ministro de Justicia</u>
8.	No. <u>11- 03- 0027093</u>
9.	Sello/timbre 10. Firma
(Aparece sello (aparece firma)	
Ministerio de Justicia Jun Duk Jin	
República de Corea)	

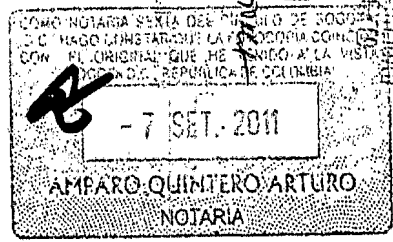
2011 SET - 6 A 11:42
DEF. DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES



092447
Kecio un...

RECEIVED
NOTARIA



Sergio Cleutervio Epifanio Mondora
Traductor e Interprete Oficial
Resol. No. 2836 Minjusticia 1991



OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION : Leída la presente escritura pública por la 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 : \$ 20.688 - - - - -

PAPEL NOTARIAL : Esta escritura se extendió en las hojas de papel sellado números : 7-700142 285763, 7-700142 285756.

EN BLANCO... EN BLANCO

ADRIANA ZAPATA GIRALDO

CC.# S/650001

Representante Legal **CAVELIER ABOGADOS**



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIO SEXTO (6°) DE BOGOTA D.C.

Digitó	Mile Amesta/ año 2011/ PODER / 4985
Revisó	
Identificó	
Cerro	TQ

ES FIEL Y PRIMERA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA
NUMERO 4623 DE FECHA SEPTIEMBRE 07 DE 2011.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

DE COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 13 HOJAS RUBRICADAS
EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA,
MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER
EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA D.C. SEPTIEMBRE 09 DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



MABEL ANDREA RODRIGUEZ DIAZ
NOTARIA SEXTA ENCARGADA

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

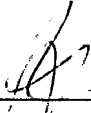
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0019208
		Bogotá D.C., Febrero 27 de 2013 - 07:54:43

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	196871780	26/02/2013	18.414.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:  _____

--

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-042032- -00000-0000

Fecha: 2013-03-01 15:59:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

COLO: 13548-841-01-3

\$ 360.000 = 68

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
NIT : 800.176.089-2					
- / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0020833	
				Bogotá D.C., Marzo 01 de 2013 - 07:25:04	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	14248	13/02/2013		330.000.00
RECIBO DE CA	999999999	14257	13/02/2013		310.000.00
RECIBO DE CA	999999999	14383	13/02/2013		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	14384	13/02/2013		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19140	27/02/2013		15.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19143	27/02/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19144	27/02/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19145	27/02/2013		20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19159	27/02/2013		30.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19163	27/02/2013		50.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19164	27/02/2013		50.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19172	27/02/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19173	27/02/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19174	27/02/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19175	27/02/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19176	27/02/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19177	27/02/2013		125.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19184	27/02/2013		175.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19185	27/02/2013		175.000.00
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Marzo 1 de 2013 - 07:25:06					

RE

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA		

RECIBO DE CA	999999999	19189	27/02/2013	190.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19194	27/02/2013	206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	19221	27/02/2013	60.000.00
RECIBO DE CA	999999999	20090	27/02/2013	20.000.00
RECIBO DE CA	999999999	20113	27/02/2013	90.000.00
RECIBO DE CA	999999999	20114	27/02/2013	90.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
12 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	360.000.00
			<u>\$360.000.00</u>

SON: **TRESCIENTOS SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-042032- -00000-0000

Fecha: 2013-03-01 15:59:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

0020: 13548-841-011-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mal: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT		
(21) N° de solicitud:		(51) Int Ci: C07D 211/036		
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) LG LIFE SCIENCES LTD.		
(30) Prioridad	(31) Prioridad 1020100086619	(32) Fecha 2010/09/03	(33) País KR	
		(72) Inventor(es) BONG CHAN KIM Y OTROS		
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2013/04/03		(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha:	2012/03/08
	Fecha de presentación de la solicitud: 2011/08/25		N° publicación:	WO 2012/030106 A2
	No. de solicitud PCT/KR2011/006260			
(54) Título: MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE UN COMPUESTO INTERMEDIARIO PARA SINTETIZAR UN MEDICAMENTO				

Resumen:

La presente invención se refiere a un nuevo método para preparar un compuesto de fórmula (2), como intermediario, que puede ser utilizado en forma efectiva para la preparación de un compuesto de fórmula (1), que presenta una buena actividad inhibitoria contra la enzima dipeptidil peptidasa IV.

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (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 ☐

P102-F0A /2008-11-1A1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-042032- -00000-0000

Fecha: 2013-03-01 15:59:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70