

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
INVENTARIO

QF
[Signature]

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda



SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

09-8195

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADO DE ALCOHOL Y AGENTE INMUNOSUPRESOR QUE CONTIENE EL
MISMO COMO UN AGENTE ACTIVO.

61. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C 217/64

71. SOLICITANTE

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO

CHIYODA-KU, TOKYO, JAPON

74. APODERADO

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D. C.,



No. 09-008195- -00000-0000

Fecha: 2009-01-29 15:22:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **KYORIN PHARMACEUTICAL
CO., LTD.**

Dirección: 5, Kanda Surugadai 2-chome,
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8311, Japón

Nacionalidad o Domicilio: Chiyoda-ku, Tokyo,
Japón

Lugar de Constitución : Japón

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889.

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/JP2007/065426

Fecha

07 de agosto de 2007

Publicación Internacional No.

WO 2008/018447 A1

Fecha

14 de febrero de 2008

6 TITULO (54) DERIVADO DE ALCOHOL Y AGENTE INMUNOSUPRESOR QUE CONTIENE EL MISMO COMO UN INGREDIENTE ACTIVO.

7 Clasificación Internacional (51)

C07C 217/64

8 Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen
JAPÓN

(32) Fecha

8 de agosto de 2006

(31) Número de Solicitud

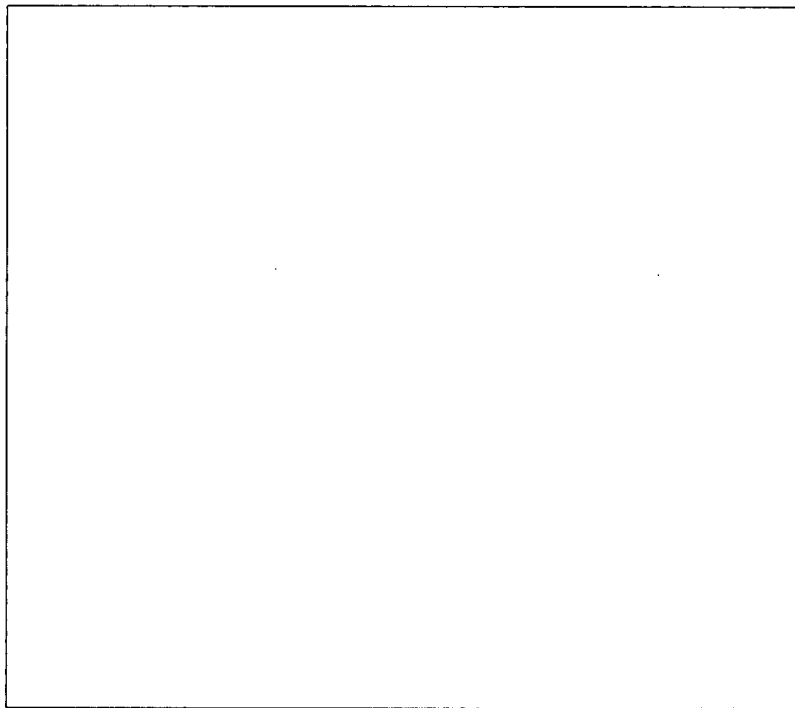
2006-215281

9 Comprobante de pago No. 8 - 98.791 // 09 - 2.788

Fecha 18/12/08 // 13/01/09

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

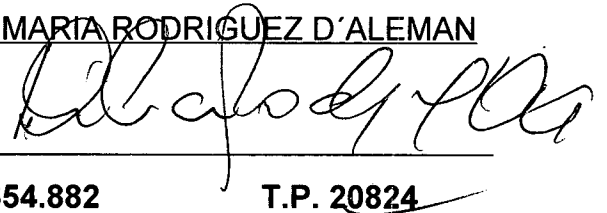
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: _____



C.C. 41.654.882

T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 98,791
FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008195- -00000-0000

Fecha: 2009-01-29 15:22:32 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	95150613	18/12/2008	64,440,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUS	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2090
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 2,788
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008195- -00000-0000

Fecha: 2009-01-29 15:22:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107995683	13/01/2009	40,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR
			TOTAL : \$ 39,000.00

SON: TREINTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **KOHNO, Yasushi**
(c/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 329-0114, Japón);
- 2.) **FUJII, Kiyoshi**
(c/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 329-0114, Japón);
- 3.) **SAITO, Tatsuhiro**
(c/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 329-0114, Japón);
- 4.) **KURIYAMA, Kazuhiko**
(c/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 329-0114, Japón);
- 5.) **YASUE, Tokutarou**
(c/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 329-0114, Japón).

COLOMBIA

P-1256

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

Itaru KOJO

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Japón

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8311 Japan

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los

días de

Firma / signatura Itaru KOJO, President

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Itaru KOJO

legal representative(s) of

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

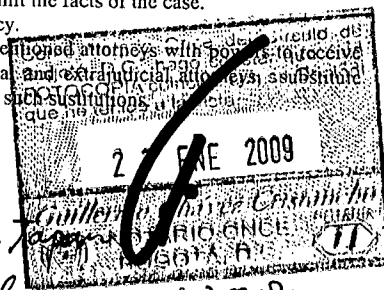
an organization existing under the laws of
JAPAN

and in present execution of its business activity, domiciled at

5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8311 JAPAN

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with power to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.



Granted and signed at

Tokyo, Japan

on this 9th day of

July

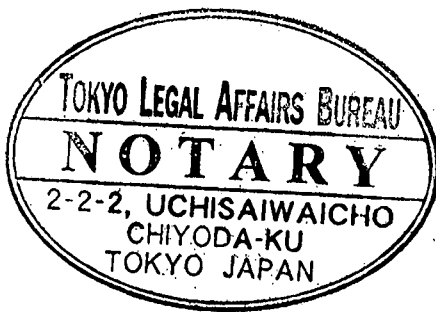
of 2008

Registration No. 1644 , 2008

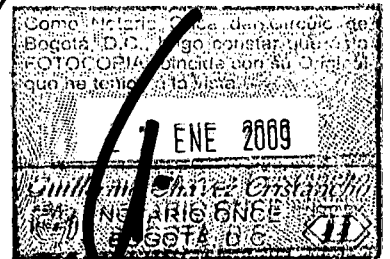
NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned Notary, do hereby certify that Ms. Yuko ORIMOTO, an agent of Mr. Itaru KOJO, President of KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD., who has been authorized to sign the attached document, has stated in my very presence that said Mr. Itaru KOJO acknowledged himself to have signed the attached document, and that his signature is genuine and authentic.

Dated this 25th day of July , 2008



Hiroshi Nakajima
HIROSHI NAKAJIMA
NOTARY



囑託人杏林製薬株式会社代表取締役古城格の代理人折本優子は、本公証人に対し、囑託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成20年 7 月 25 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号
東京法務局所属

公 証 人
Notary

中 島 浩



HIROSHI NAKAJIMA

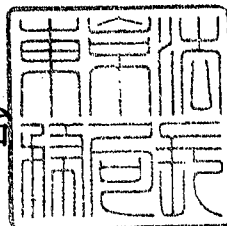
証 明

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

平成20年 7 月 25 日

東京法務局長

五十嵐義治



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

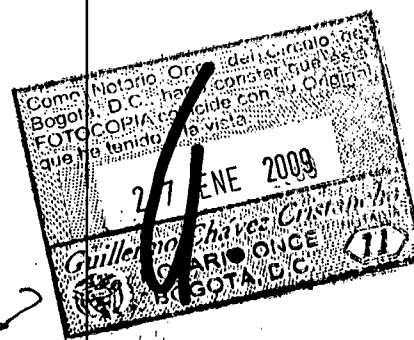
5. at Tokyo
6. JUL 25 2008
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 08- N^o 002944
9. Seal/stamp:

10. Signature

K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. **002944** de 25 de julio de 2008 expedida en Japón correspondiente a un documento de poder otorgado el 9 de julio de 2008 por la sociedad **KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, domiciliada en Tokio, Japón, con texto en inglés y su correspondiente en español (razón por la cual no se hace su traducción), firmado por Itaru Kojo, Presidente.

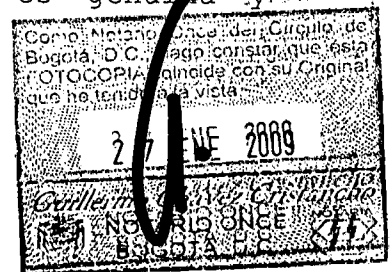
Registro No. 1644, 2008

CERTIFICADO NOTARIAL

Yo, el suscrito Notario, por medio del presente certifico que la señorita Yuko ORIMOTO, una agente del señor Itaru KOJO, Presidente de KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD., quien ha sido autorizado para firmar el documento anexo, ha indicado en mi presencia que dicho Itaru KOJO reconoció el mismo haber firmado el documento anexo y que su firma es genuina y auténtica.

Fechado este día 25 de julio de 2008.

Firmado: Hiroshi Nakajima, Notario



Sello: Oficina de Asuntos Legales de Tokio, Notario, 2-2-2 Uchisaiwaicho, Chiyoda-ku, Tokio, Japón

APOSTILLA

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

1. País: JAPÓN

Este documento público

2. Ha sido firmado por HIROSHI NAKAJIMA

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

3. actuando en su capacidad de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de HIROSHI NAKAJIMA, Notario

Certificado

5. en Tokio

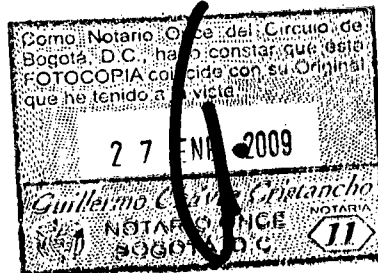
6. el 25 de julio de 2008

7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores

8. No. 002944

9. Sello/estampilla: (sello de Ministerio de Asuntos Exteriores de Japón

10. Firma: (firmado) Kazutoyo OYABE, por el Ministro de Asuntos Exteriores



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995
Firma: *Jimena Escobar*
FOTOCOPIA APARECE EN EL
LIBRO DE ACTAS INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

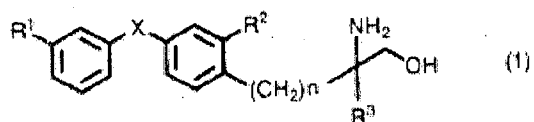
NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2008 OCT 30 A 10:43
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.
Ordo

RESUMEN

Se suministra un derivado de alcohol útil como un excelente agente inmunosupresor.

Como un resultado de la búsqueda intensiva para crear un compuesto altamente seguro que tenga una excelente actividad inmunosupresora, se ha descubierto que un derivado de amino alcohol representado por la fórmula general (1),



tiene excelente actividad inmunosupresora.

DESCRIPCIÓN

DERIVADO DE ALCOHOL Y AGENTE INMUNOSUPRESOR QUE CONTIENE EL
MISMO COMO UN INGREDIENTE ACTIVO

CAMPO TÉCNICO

[0001]

La presente invención se relaciona con un derivado de amino alcohol útil como un agente inmunosupresor, y su sal e hidrato.

ANTECEDENTE DE LA TÉCNICA

[0002]

Se utilizan ampliamente agentes inmunosupresores como un agente para el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, nefritis, artritis de rodilla degenerativa, y lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias crónicas tales como enfermedad inflamatoria del intestino, y enfermedades alérgicas tales como asma y dermatitis. En particular, con el progreso en la tecnología médica, en años recientes se han desarrollado gran número de operaciones de trasplante de tejidos, órganos y similares. En tal práctica médica si la reacción de rechazo postrasplante

se puede controlar bien determina si el trasplante es exitoso o no. También los agentes inmunosupresores juegan un papel importante en esta área.

[0003]

En trasplante de órganos, se utilizan los antimetabolitos representados por azatioprina y micofenolato mofetilo, inhibidores de calcineurina representados por ciclosporina A y tacrolimus, y hormonas adrenocorticales representadas por prednisolona. Sin embargo, en algunos casos la efectividad de estos fármacos ha sido insuficiente, o el monitoreo de la concentración de sangre ha sido esencial con el fin de evitar serios efectos colaterales como el daño de riñón. Por lo tanto, en términos de su efectividad y efectos colaterales, estos fármacos no son siempre han sido satisfactorios.

[0004]

Adicionalmente, para aliviar los efectos colaterales del agente inmunosupresor y para obtener una actividad inmunosupresora suficiente, es típica la terapia de múltiples fármacos que utiliza una pluralidad de fármacos que tienen diferentes mecanismos de acción. Así, también existe la necesidad para el desarrollo de un nuevo tipo de fármaco que tenga un mecanismo de acción diferente de

los agentes inmunosupresores anteriormente mencionados.

[0005]

Recientemente, reportes de varios derivados de amino alcohol, tal como derivados de 2-amino-1,3-propanediol y derivados de 2-aminoetanol, como agentes inmunosupresores novedosos han llamado la atención. Sin embargo, estos derivados de amino alcohol en sí mismos no tienen actividad inmunosupresora. Estos fármacos se metabolizan después de ser administrados dentro del cuerpo para producir un fosfato, y este es ese fosfato que es la verdadera sustancia fisiológicamente activa. El fosfato producido exhibe actividad agonista y actividad antagonista contra varios receptores esfingosina 1-fosfato (S1P). Entre ellos, en el 2002 se ha reportado por primera vez que la actividad agonista contra los receptores S1P₁ expresa una actividad inmunosupresora al regular la migración de leucocitos (Documentos no patente 1 y 2). También se ha descrito que, en adición a ser efectivo para varios trasplantes de órganos y GVHD, las series de derivados introducidos en estos Documentos no patente son efectivos para artritis reumatoide, lupus nefritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis crónica, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedades autoinmunes tales como enfermedad de Crohn, enfermedades alérgicas tales como dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica,

y dermatitis de contacto alérgica, y enfermedades inflamatorias tales como enfermedad inflamatoria del intestino o colitis ulcerativa (Documentos de Patente 1 y 2). En razón a estos informes, no solo los derivados de amino alcohol, sino que también varios compuestos, tal como se han descrito como agentes inmunosupresores o reguladores de receptores SLP₁ a SLP localizados en receptores SLP₁ (Documentos de Patente 3 a 66).

[0006]

Adicionalmente, debido a que los receptores SLP₄ son altamente concentrados en células inmunocompetentes, tales como leucocitos, y en órganos que contribuyen al sistema inmune, se sugiere que los receptores SLP₄ tienen una fuerte contribución para el sistema inmune. De hecho, se ha descrito los compuestos que tienen una actividad agonista SLP₄ para enfermedades autoinmunes tales como SLE y reumatismo, asma, enfermedades alérgicas tales como dermatitis atópica, y remedios enfermedad inflamatoria (Documentos de Patente 34, 39, y 50).

[0007]

Así, mientras se ha prestado mucha atención a los fármacos agonistas del receptor SLP que pueden ocultar potencial en una amplia variedad de aplicaciones médicas, los

fármacos no agonistas de receptor S1P proporcionan una acción deseable en el cuerpo.

[0008]

Por ejemplo, un fármaco agonista del receptor S1P que ha exhibido efectividad en ensayos clínicos en suprimir el rechazo de trasplante de se encuentran para producir bradicardia como un efecto colateral después de la administración. Se reporta este efecto para probablemente ser originados por actividad agonística contra el receptor S1P₃ (Documentos no patente 3 y 4). Adicionalmente, la actividad agonista contra el receptor S1P₃ también se ha reportado por originar en modelos animales de experimento tales como obstrucción de flujo de sangre de miocardio (Documento no Patente 5), espasmos arteriales cerebrales (Documento no Patente 6), y edema pulmonar (Documento no Patente 7).

[Documento de patente 1] WO 0218395 folleto

[Documento de patente 2] WO 02076995 folleto

[Documento de patente 3] WO 9408943 folleto

[Documento de patente 4] Solicitud de Patente Japonesa
Abierta a inspección pública No. Hei 9-2579602

[Documento de patente 5] WO 0206268 folleto

[Documento de patente 6] Solicitud de Patente Japonesa
Abierta a inspección pública No. 2002-53572

[Documento de patente 7] Solicitud de Patente Japonesa

Abierta a inspección pública No. 2002-167382

[Documento de patente 9] WO 02076995 folleto

[Documento de patente 10] Solicitud de Patente Japonesa

Abierta a inspección pública No. 2003-137894

[Documento de patente 11] WO 03040097 folleto

[Documento de patente 12] WO 02064616 folleto

[Documento de patente 13] WO 02062389 folleto

[Documento de patente 14] Solicitud de Patente Japonesa

Abierta a inspección pública No. 2002-316985

[Documento de patente 15] Solicitud de Patente Japonesa

Abierta a inspección pública No. 2003-267936

[Documento de patente 16] WO 03051876 folleto

[Documento de patente 17] WO 03061567 folleto

[Documento de patente 18] WO 03062248 folleto

[Documento de patente 19] WO 03062252 folleto

[Documento de patente 20] WO 03073986 folleto

[Documento de patente 21] WO 03074008 folleto

[Documento de patente 22] WO 03105771 folleto

[Documento de patente 23] WO 04010949 folleto

[Documento de patente 24] WO 04024673 folleto

[Documento de patente 25] WO 04058149 folleto

[Documento de patente 26] WO 04071442 folleto

[Documento de patente 27] WO 04096752 folleto

[Documento de patente 28] WO 04096757 folleto

[Documento de patente 29] WO 04103279 folleto

[Documento de patente 30] WO 04103306 folleto

[Documento de patente 31] WO 04103309 folleto

[Documento de patente 32] WO 04110979 folleto
[Documento de patente 33] WO 04113330 folleto
[Documento de patente 34] WO 04074297 folleto
[Documento de patente 35] WO 05014603 folleto
[Documento de patente 36] WO 05020882 folleto
[Documento de patente 37] WO 04002531 folleto
[Documento de patente 38] WO 05032465 folleto
[Documento de patente 39] WO 05041899 folleto
[Documento de patente 40] WO 05058848 folleto
[Documento de patente 41] WO 05070886 folleto
[Documento de patente 42] WO 05082089 folleto
[Documento de patente 43] WO 05082841 folleto
[Documento de patente 44] WO 05021503 folleto
[Documento de patente 45] WO 05040091 folleto
[Documento de patente 46] WO 05085179 folleto
[Documento de patente 47] WO 05118523 folleto
[Documento de patente 48] WO 05014525 folleto
[Documento de patente 49] WO 06020951 folleto
[Documento de patente 50] WO 06001463 folleto
[Documento de patente 51] WO 03029184 folleto
[Documento de patente 52] WO 03029205 folleto
[Documento de patente 53] WO 04026817 folleto
[Documento de patente 54] WO 04074297 folleto
[Documento de patente 55] WO 05021503 folleto
[Documento de patente 56] Solicitud de Patente Japonesa
Abierta a inspección pública No. 2004-307439
[Documento de patente 57] Solicitud de Patente Japonesa

Abierta a inspección pública No. 2004-307440

[Documento de patente 58] Solicitud de Patente Japonesa

Abierta a inspección pública No. 2004-307441

[Documento de patente 59] Solicitud de Patente Japonesa

Abierta a inspección pública No. 2004-307442

[Documento de patente 60] WO 06041015

[Documento de patente 61] Solicitud de Patente Japonesa

Abierta a inspección pública No. 2004-137208

[Documento de patente 62] Solicitud de Patente Japonesa

Abierta a inspección pública No. 2005-41867

[Documento de patente 63] Solicitud de Patente Japonesa

Abierta a inspección pública No. 2005-47899

[Documento de patente 64] WO 05040091 folleto

[Documento de patente 65] WO 05063671 folleto

[Documento de patente 66] WO 05079788 folleto

[Documento no Patente 1] S. Mandala et al., Science, 296, 346 (2002).

[Documento no Patente 2] V. Brinkmann et al., J. Biol. Chem., 277, 21453 (2002).

[Documento no Patente 3] M. G. Sanna et al., J. Biol. Chem., 279, 13839 (2004).

[Documento no Patente 4] M. Forrest et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 309, 758 (2004).

[Documento no Patente 5] B. Levkau et al., Circulación, 110, 3358 (2004).

[Documento no Patente 6] S. Salomone et al., Eur. J. Pharmacol. 469, 125 (2003).

[Documento no Patente 7] Y. Gon et al., FNAS 102, 9270 (2005).

DESCRIPCIÓN DE LOS PROBLEMAS DE LA INVENCION A SER RESUELTOS
POR LA INVENCION

[0009]

Es un objeto de la presente invención proporcionar un derivado de amino alcohol que tiene excelente actividad inmunosupresora y pocos efectos colaterales.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

[0010]

Como un resultado de la búsqueda intensiva que se relaciona con agentes inmunosupresores que tiene un mecanismo de acción diferente de los antimetabolitos e inhibidores de calcineurina, los actuales inventores descubrieron que un derivado de alcohol novedoso tiene alta seguridad y excelente actividad inmunosupresora, completando por lo tanto la presente invención.

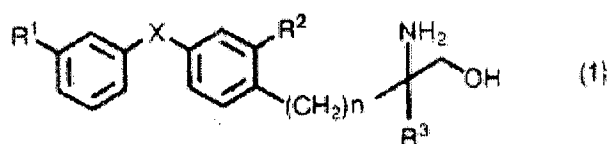
[0011]

Específicamente, la presente invención se relaciona con:

1) Un derivado de amino alcohol, representado por la fórmula general (1),

[0012]

[Fórmula química 1]



[0013]

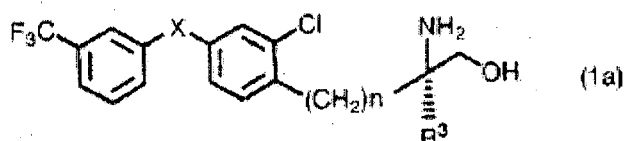
[en donde R^1 representa un átomo de cloro o un grupo alquilo de cadena recta que tiene 1 a 3 átomos de carbono o grupo trifluorometilo, R^2 representa un átomo de flúor o un átomo de cloro, R^3 representa un grupo alquilo de cadena recta que tiene 1 a 3 átomos de carbono, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y n denota 2 o 3], o su sal farmacéuticamente aceptable o su hidrato.

[0014]

2) El derivado de alcohol de acuerdo con 1), en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) es un compuesto representado por la fórmula general (1a),

[0015]

[Fórmula química 2]



[0016]

[en donde R^3 , X, y n son como se describió anteriormente], o su sal farmacéuticamente aceptable o su hidrato.

[0017]

3) El derivado de alcohol de acuerdo con 1) o 2), en donde en las fórmulas generales (1) o (1a), R^3 es un grupo metilo, o su sal farmacéuticamente aceptable o su hidrato.

[0018]

4) El derivado de alcohol de acuerdo con 1), en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) es,

(R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilpentan-1-ol,

(R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol,

(R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-

metilbutan-1-ol,

(R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-

metilbutan-1-ol,

(R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]-2-

metilpentan-1-ol,

(R)-2-amino-5-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-

metilpentan-1-ol, o

(R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-

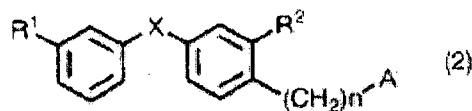
propilpentan-1-ol, o su sal farmacéuticamente aceptable o su hidrato.

[0019]

5) El derivado de alcohol de acuerdo con 1), o su sal farmacéuticamente aceptable o su hidrato, que se puede obtener mediante una etapa para permitir un compuesto representado por la fórmula general (2),

[0020]

[Fórmula química 3]

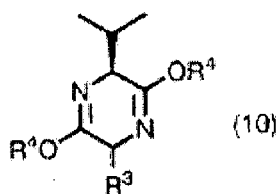


[0021]

[en donde R^1 representa un átomo de cloro o un grupo alquilo de cadena recta que tiene 1 a 3 átomos de carbono o grupo trifluorometilo, R^2 representa un átomo de flúor o un átomo de cloro, A representa un átomo de halógeno, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y n denota 2 o 3] y un compuesto representado por la fórmula general (10),

[0022]

[Fórmula química 4]



[0023]

[en donde R^3 representa un grupo alquilo de cadena recta que tiene 1 a 3 átomos de carbono y R^4 representa un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono] para actuar en la presencia de una base, y una etapa para someter el producto resultante a acidólisis, luego proteger adicionalmente un átomo de nitrógeno con un grupo t-butoxicarbonilo, reducir, y desproteger el átomo de nitrógeno, o su sal farmacéuticamente aceptable o su hidrato.

[0024]

6) Un farmacéutico que comprende el derivado de amino alcohol, o su sal farmacéuticamente aceptable o su hidrato, de acuerdo con cualquiera de 1) a 5) como un ingrediente activo.

[0025]

7) El farmacéutico de acuerdo con 6), que es un agente inmunosupresor 8) El farmacéutico de acuerdo con 6), que es un agente preventivo o para el tratamiento de reacción de rechazo en trasplantes de órgano o trasplantes de médula ósea. 9) Un farmacéutico que comprende el derivado de amino alcohol, o su sal farmacéuticamente aceptable o su hidrato, de acuerdo con cualquiera de 1) a 5) y un inhibidor de calceurina en combinación

EFFECTO DE LA INVENCION

[0028]

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un derivado de amino alcohol que tiene excelente actividad inmunosupresora y seguridad. El compuesto de la presente invención es útil como un agente preventivo o para el tratamiento del rechazo de trasplantes de órgano o trasplantes de médula ósea, un agente preventivo o para el

tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, síndrome nefrótico, esclerosis glomerular, nefritis glomerular, esclerosis múltiple, y miastenia gravis, un agente preventivo o para el tratamiento de artritis reumatoide, un agente preventivo o para el tratamiento de psoriasis, dermatitis de contacto alérgica, y dermatitis atópica, un agente preventivo o para el tratamiento de hepatitis, esteatosis hepática, lesión tóxica de hígado, cirrosis de hígado o enfermedad del hígado derivada de diabetes mellitus, un agente preventivo o para el tratamiento de rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y similares, y un agente preventivo o para el tratamiento de fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, y asma bronquial.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

[0029]

En la presente invención, el grupo alquilo de cadena recta que tiene 1 a 3 átomos de carbono de R^1 y R^3 es un grupo metilo, un grupo etilo, o un grupo n-propilo.

[0030]

A partir de la perspectiva para obtener alta seguridad,

R^1 es preferiblemente un grupo etilo, un grupo propilo, o un grupo trifluorometilo, y más preferiblemente es un grupo trifluorometilo. Adicionalmente, R^3 es preferiblemente un grupo metilo, y n es preferiblemente 3.

[0031]

Adicionalmente, a partir de la perspectiva para obtener alta actividad inmunosupresora, X es preferiblemente un átomo de azufre, y la configuración de R^3 es preferiblemente una configuración producida como el producto principal por vía de la ruta de síntesis B descrita adelante (utilizando el compuesto (10)).

[0032]

En la presente invención, ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácida tales como sales de clorhidrato, sales de ácido bromhídrico, sales de ácido acético, sales de ácido trifluoroacético, sales de ácido metanosulfónico, sales de ácido cítrico, o sales de ácido tartárico.

[0033]

Se puede producir el compuesto de acuerdo con la presente invención representado por la fórmula general (1),

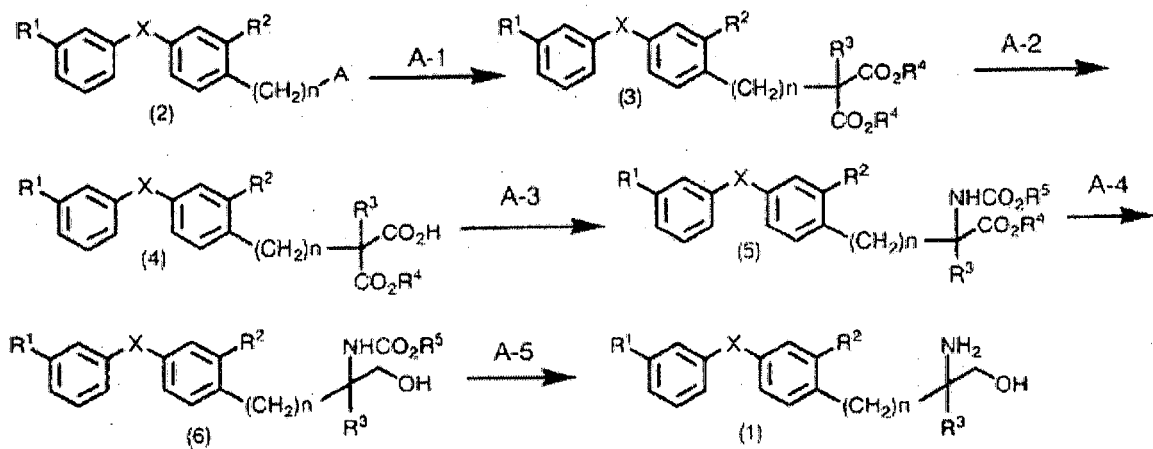
por ejemplo, por vía de la síntesis de la ruta A mostrada adelante.

[0034]

<Ruta de Síntesis A>

[0035]

[Fórmula química 5]

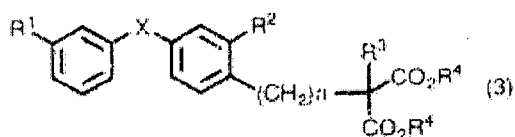


[0036]

En la ruta de Síntesis A, el compuesto representado por la fórmula general (3),

[0037]

[Fórmula química 6]

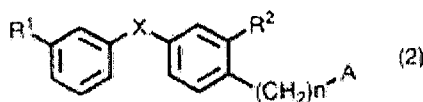


[0038]

[en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , y n son como se describió anteriormente], se puede producir al permitir un compuesto representado por la fórmula general (2),

[0039]

[Fórmula química 7]

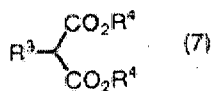


[0040]

[en donde R^1 , R^2 , A , X , y n son como se describió anteriormente], y un compuesto representado por la fórmula general (7),

[0041]

[Fórmula química 8]



[0042]

[en donde R^3 y R^4 son como se describió anteriormente] para actuar en la presencia de una base (etapa A-1).

[0043]

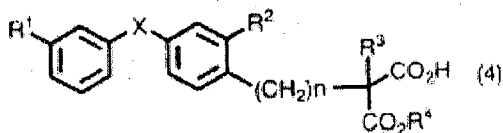
La reacción se lleva a cabo utilizando metanol, etanol, 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF) y similares como un disolvente de reacción, en la presencia de una base inorgánica tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio, y carbonato de potasio, a 0° C a temperatura de reflujo como la temperatura de reacción, y preferiblemente a 80° C a 100° C.

[0044]

En la ruta de Síntesis A, el compuesto representado por la fórmula general (4),

[0045]

[Fórmula química 9]



[0046]

[en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, y n son como se describió anteriormente], se puede producir al hidrolizar el compuesto representado por la fórmula general (3) (etapa A-2).

[0047]

La reacción se lleva a cabo en la presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso, hidróxido de potasio acuoso, y hidróxido de litio acuoso, utilizando metanol, etanol, 1,4-dioxano, DMF, DMSO, THF y similares como un disolvente de reacción, a una temperatura de reacción de 0°C a temperatura de reflujo. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo utilizando hidróxido de potasio como la base, en un disolvente etanol, al hacer reaccionar a 50°C .

[0048]

Aunque el compuesto de acuerdo con la presente invención es preferiblemente una sustancia ópticamente activa, cuando la resolución óptica se lleva a cabo no es especialmente limitado. En esta etapa, la resolución óptica se puede llevar a cabo mediante HPLC utilizando una columna quiral, por lo

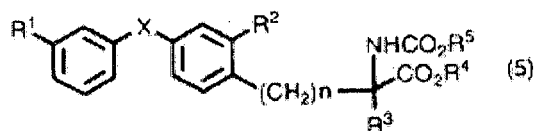
tanto se puede obtener el compuesto deseado que tiene un centro quiral.

[0049]

En la ruta de Síntesis A, el compuesto representado por la fórmula general (5),

[0050]

[Fórmula química 10]



[0051]

[en donde R^5 representa un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, y n son como se describió anteriormente], se puede producir al someter el compuesto representado por la fórmula general (4) a una redistribución Curtius (etapa A-3).

[0052]

En la reacción, se puede emplear métodos típicos para convertir un grupo carboxilo en un carbamato. Por ejemplo, se puede utilizar un método que combina, por ejemplo, cloroetil

carbonato y NaN_3 , o cloruro de oxalilo y NaN_3 , o un método que utiliza solo difenilfosforil azida (DPPA). La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente al, calentar después difenilfosforil azida a reflujo en la presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, en disolvente benceno o tolueno, cargar el producto resultante con un alcohol representado por la fórmula general (8),

R^5OH (8)

[aquí R^5 es como se describió anteriormente], y se continúa calentando la solución resultante bajo agitación, o, después de remover el disolvente utilizado en la anterior reacción, tal como benceno o tolueno, por evaporación, por calor a reflujo utilizando el alcohol representado por la fórmula general (8) como un disolvente de reacción.

[0053]

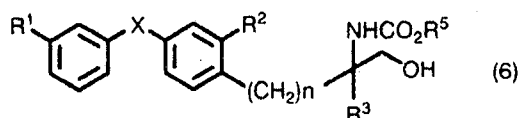
En esta etapa, resolución óptica se puede llevar a cabo mediante HPLC utilizando una columna quirál, por lo tanto se puede obtener el compuesto deseado que tiene un centro quirál.

[0054]

En la ruta de Síntesis A, el compuesto representado por la fórmula general (6),

[0055]

[Fórmula química 11]



[0056]

[en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , X , y n son como se describió anteriormente], se puede producir al reducir el compuesto representado por la fórmula general (5) (etapa A-4).

[0057]

La reacción se lleva a cabo utilizando borano, un derivado de alquil borano similar a 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN), o un compuesto de complejo de hidruro, tal como hidruro de diisobutilaluminio ((iBu)₂AlH), sodioborohidruro (NaBH₄), litioborohidruro (LiBH₄), e hidruro de aluminio litio (LiAlH₄), preferiblemente LiBH₄, utilizando THF, 1,4-dioxano, etanol, o metanol como un disolvente de reacción, a una temperatura de 0° C a temperatura de reflujo, y preferiblemente a temperatura ambiente.

[0058]

Adicionalmente, en esta etapa también, se puede llevar a cabo la resolución óptica mediante HPLC utilizando una columna quiral, por lo tanto se puede obtener el compuesto deseado que tiene un centro quiral.

[0059]

En la ruta de Síntesis A, el compuesto representado por la fórmula general (1) se puede producir al someter el compuesto representado por la fórmula general (6) a acidólisis o hidrólisis (etapa A-5).

[0060]

La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente a temperatura de reflujo en un ácido orgánico o ácido orgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, y ácido trifluoroacético, o a temperatura ambiente a temperatura de reflujo al agregar un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, THF, y 1,4-dioxano a un ácido inorgánico o ácido orgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido acético y ácido trifluoroacético. La reacción también se puede llevar a cabo en la presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso, hidróxido de potasio acuoso, y hidróxido de litio acuoso, utilizando metanol, etanol, THF, 1,4-dioxano, DMSO, y

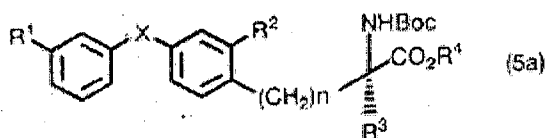
DMF como un disolvente de reacción, a una temperatura de 0° C a temperatura de reflujo, y preferiblemente 80 a 100° C.

[0061]

En la ruta de Síntesis A, entre los compuestos representados por la fórmula general (5), los compuestos en los que R⁵ representa un grupo t-butilo, específicamente, un compuesto representado por la fórmula general (5a),

[0062]

[Fórmula química 12]

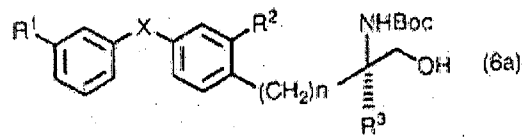


[0063]

[en donde Boc representa un grupo t-butoxicarbonilo, y R¹, R², R³, R⁴, X, y n son como se describió anteriormente], y entre los compuestos representados por la fórmula general (6) en la ruta de Síntesis A, los compuestos en los que R⁵ representa un grupo t-butilo, específicamente, un compuesto representado por la fórmula general (6a),

[0064]

[Fórmula química 13]



[0065]

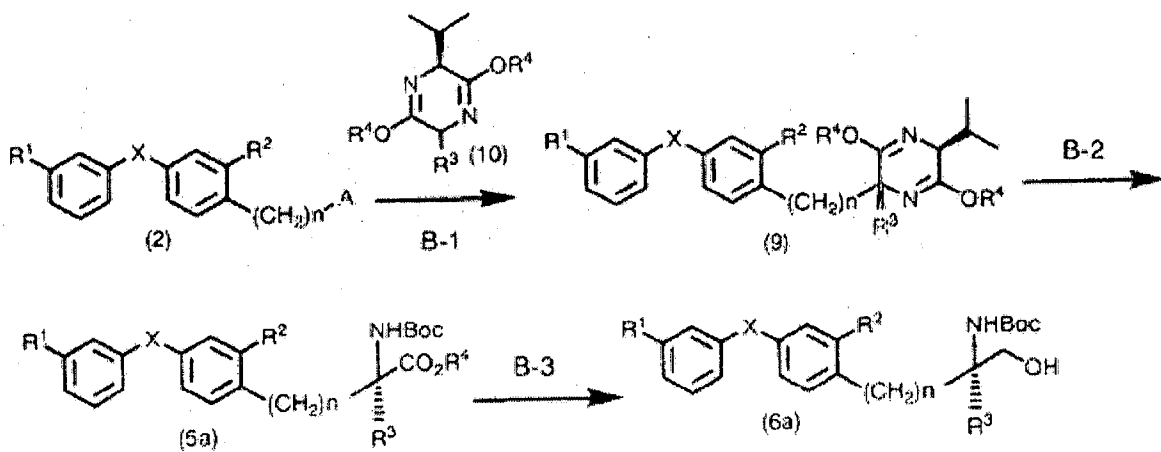
[en donde R^1 , R^2 , R^3 , X, Boc, y n son como se describió anteriormente], se puede producir por la ruta de síntesis B.

[0066]

<Ruta de Síntesis B>

[0067]

[Fórmula química 14]

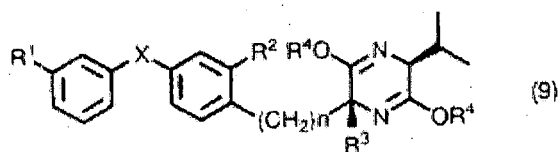


[0068]

En la ruta de Síntesis B, el compuesto representado por la fórmula general (9),

[0069]

[Fórmula química 15]

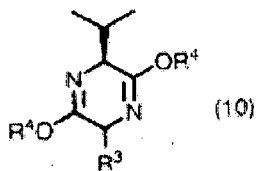


[0070]

[en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , y n son como se describió anteriormente], se puede producir al permitir un compuesto representado por la fórmula general (2) y un compuesto representado por la fórmula general (10),

[0071]

[Fórmula química 16]



[0072]

[en donde R^3 y R^4 son como se describió anteriormente] para

actuar en la presencia de una base (etapa B-1).

[0073]

La reacción se lleva a cabo al utilizar un disolvente de reacción tal como 1,4-dioxano, THF, y éter, utilizando una base tal como n-butillitio y litio diisopropil amida, preferiblemente n-butillitio, y tratar un compuesto representado por la fórmula general (10) a -78° C, luego permitir un compuesto representado por la fórmula general (2) para actuar a -78° C, y hacer reaccionar mientras que se incrementa gradualmente la temperatura a temperatura ambiente.

[0074]

En la ruta de Síntesis B, el compuesto representado por la fórmula general (5a) se puede producir al someter un compuesto representado por la fórmula general (9) a acidólisis, y luego proteger el átomo de nitrógeno con un grupo t-butoxicarbonilo (grupo Boc) (etapa B-2).

[0075]

En la reacción, un amino éster se puede obtener utilizando metanol, etanol, THF, 1,4-dioxano, o acetato de etilo en el que se disuelve ácido clorhídrico, y

preferiblemente 1,4-dioxano que contiene ácido clorhídrico, al hacer reaccionar a temperatura de reflujo, luego neutralizar con una base. Adicionalmente, se prefiere permitir que éste actúe con BOC_2O a 0°C a temperatura ambiente utilizando acetato de etilo, THF, DMF, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, cloroformo, metanol, etanol, acetonitrilo o similares como un disolvente.

[0076]

En la ruta de síntesis B, el compuesto representado por la fórmula general (6a) se puede producir al reducir un compuesto representado por la fórmula general (5a) (etapa B-3).

[0077]

La reacción se lleva a cabo utilizando borano, un derivado de alquil borano similar 9-BBN, o un compuesto de complejo de hidruro de metal, tal como $(i\text{Bu})_2\text{AlH}$, NaBH_4 , LiBH_4 , y LiAlH_4 , preferiblemente LiBH_4 , utilizando THF, 1,4-dioxano, etanol, o metanol como un disolvente de reacción, a una temperatura de 0°C a temperatura de reflujo, y preferiblemente a temperatura ambiente.

[0078]

Es de anotar que en lo que se relaciona con el método de síntesis del compuesto representado por la fórmula general (2), el compuesto se puede producir mediante los métodos descritos en los folletos representativos de la WO 03029184, WO 03029205, WO 04026817, WO 04074297, y WO 050444780.

[0079]

El compuesto de la presente invención se metaboliza en el cuerpo para producir un fosfato (éster de ácido fosfórico). Como un resultado, el compuesto de la presente invención es útil como un agente preventivo o agente de tratamiento para rechazo en trasplantes de órgano o trasplantes de médula ósea, un agente preventivo o para el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, síndrome nefrótico, esclerosis glomerular, nefritis glomerular, esclerosis múltiple, y miastenia gravis, un agente preventivo o para el tratamiento de artritis reumatoide, un agente preventivo o para el tratamiento de psoriasis, dermatitis de contacto alérgica, y dermatitis atópica, un agente preventivo o para el tratamiento de hepatitis, esteatosis hepática, lesión tóxica de hígado, cirrosis de hígado o enfermedad del hígado derivada de diabetes mellitus, un agente preventivo o para el tratamiento de rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y similares, y un agente preventivo o para el tratamiento de

40

fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, y asma bronquial.

[0080]

En el caso de utilizar como se describió anteriormente, la dosis requerida del ciclo depende del método de administración, la condición específica a ser tratada y los efectos deseados. Sin embargo, generalmente, se prefiere una dosis diaria de aproximadamente 0.03 a 2.5 mg por kg de peso corporal. Para mamíferos tales como humanos, la dosis diaria recomendada está en el rango de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 100 mg. Preferiblemente, la administración se lleva a cabo en dosis divididas de cuatro veces o menos por día, o en forma retardada. Una forma de dosis unitaria adecuada para administración oral incluye aproximadamente 1 a 50 mg de ingrediente activo.

[0081]

El compuesto de la presente invención se puede administrar mediante una ruta convencional arbitraria, especial y enteramente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de un comprimido o una cápsula, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de una solución inyectable o una suspensión, localmente, por ejemplo en la forma de una loción, un gel, un ungüento, o una crema, o nasalmente o en

la forma de un supositorio. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención en forma libre o su sal farmacéuticamente aceptable junto con por lo menos una clase de portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se puede producir mediante un método convencional al mezclar con el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Adicionalmente, el compuesto de la presente invención es también útil cuando se utiliza junto con un agente inmunosupresor y/o un fármaco que tiene una actividad antiinflamatoria que tiene un mecanismo diferente. Ejemplos de fármacos que se pueden utilizar juntos incluyen agentes inmunosupresores utilizados en el tratamiento y prevención de rechazo de trasplantes alogénicos agudos o crónicos y trasplante heterólogos, enfermedades inflamatorias, y enfermedades autoinmunes, agentes inmunosupresores que tienen una actividad inmunomoduladora y/o agentes antiinflamatorios que tienen una actividad de inhibición de crecimiento de célula maligna o antiinflamatoria. Ejemplos específicos incluyen los inhibidores de calcineurina ciclosporina A y FK506, los inhibidores de rapamicina mTor, 40-O-(2-hidroximetil)-rapamicina, CCI779, y ABT578, las ascomicinas ABT281 y ASM981 que tiene una actividad inmunosupresora, ácido micofenólico, micofenolatomofetilo, azatioprina, mizoribina, ciclofosfamida y similares. Ejemplos adicionales incluyen el antifolato metotrexato, esteroides adrenocorticales que exhiben amplia actividad antiinflamatoria, auranofin, actarit, mesalazina, o sulfasalazina etc. los

cuales tienen una actividad inmunomoduladora, infliximab que es un anticuerpo anti-TNF α , MRA que es un anticuerpo del receptor anti-IL-6 , Natarizumab que es un anticuerpo anti-integrina y similares.

[0082]

(Ejemplos)

Luego, la presente invención se describirá con los siguientes ejemplos específicos. Sin embargo, la presente invención no se limita por estos ejemplos.

[0083]

Adicionalmente, como los intermedios y similares representados por la fórmula general (2), se pueden utilizar los compuestos en los folletos de la WO 03029184, WO 0302920S, WO 04026817, WO 04074297, y WO 050444780. Adicionalmente, se puede sintetizar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina, (5S)-3,6-dimetoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina, y (5S)-2-alil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2,5-dihidropirazina de acuerdo con Ulrich Shollkopf et.al, Synthesis 969 (1981) and Chunrong Ma et.al., J. Org. Chem., 66, 4S2S (2001). Los intermedios y similares que se sintetizan nuevamente con base en los procedimientos experimentales descritos en estos documentos de referencia

serán ahora descritos como los siguientes ejemplos de referencia.

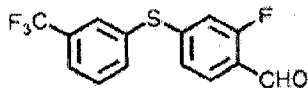
[0084]

<Ejemplo de Referencia 1>

2-Fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)benzaldehído

[0085]

[Fórmula química 17]



[0086]

Bajo una atmósfera de argón, se agregan etildiisopropilamina (7.0 mL), aducto de tris(dibencilideneactona)dipaladio(0) cloroformo (518 mg), xantfos (578 mg), y 3-trifluorometiltiofenol (3.56 g) a temperatura ambiente en una solución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (4.06 g) en 1,4-dioxano (42 mL), y la solución resultante se calienta a reflujo durante 5 horas. A la solución de reacción se agrega agua, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y solución salina saturada en ese orden, y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evapora, y el residuo resultante se purifica

mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 30: 1) para obtener el producto objetivo (4.08 g) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.86 (1H, dd, $J = 10, 1.8$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.58 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.68-7.73 (2H, m), 7.76 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.80 (1H, s), 10.26 (1H, s)

EIMS (+) 300 $[\text{M}]^+$.

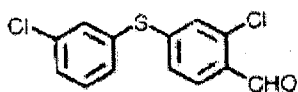
[0087]

<Ejemplo de Referencia 2>

2-Cloro-4-(3-clorofeniltio)benzaldehído

[0088]

[Fórmula química 18]



[0089]

Se hacen reaccionar 3-Clorobencenotiol y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales como en el Ejemplo de Referencia 1 del folleto de la WO 03029205 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.11 (1H, dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.36-7.44 (3H, m), 7.52 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 10.37 (1H, s)

EIMS (+): 282 $[\text{M}]^+$.

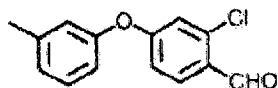
[0090]

<Ejemplo de Referencia>

2-Cloro-4-(3-metilfenoxi)benzaldehído

[0091]

[Fórmula química 19]



[0092]

Se hacen reaccionar m-Cresol y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales como en el Ejemplo de Referencia 1 del folleto de la WO 03029184 para obtener el producto objetivo como un polvo incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.38 (3H, s), 6.87-6.96 (4H, m), 7.07 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 10.36 (1H, s).

EIMS (+) 246 $[\text{M}]^+$.

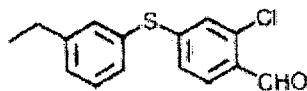
[0093]

<Ejemplo de Referencia 4>

2-Cloro-4-(3-etilfeniltio)benzaldehído

[0094]

[Fórmula química 20]



[0095]

Se hacen reaccionar 3-Etilbencenotiol y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales como en el Ejemplo de Referencia 1 del folleto de la WO 03029205 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.68 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.04-7.11 (2H, m), 7.28-7.40 (4H, m), 7.76 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 10.35 (1H, s).

EIMS (+): 276 $[\text{M}]^+$.

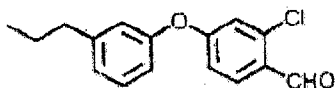
[0096]

<Ejemplo de Referencia 5>

2-Cloro-4-(3-propilfenoxi)benzaldehído

[0097]

[Fórmula química 21]



[0098]

Se hacen reaccionar 3-Propilfenol y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales como en el Ejemplo de Referencia 1 del folleto de la WO 03029184 para obtener el producto objetivo como un aceite café pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.95 (3 H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.62-1.68 (2 H, m), 2.61 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 6.89-6.94 (3H, m), 6.96 (1H, d, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 7.08 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.31-7.35 (1H, m), 7.90 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 10.36 (1H, d, $J = 0.6 \text{ Hz}$).
EIMS (+): 274 $[\text{M}]^+$.

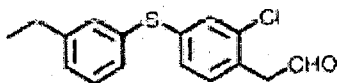
[0099]

<Ejemplo de Referencia 6>

[2-Cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]acetaldehído

[0100]

[Fórmula química 22]



[0101]

El compuesto del Ejemplo de Referencia 4 se hace reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales como en el Ejemplo de Referencia 326 del folleto de la WO 04074297 para obtener el producto objetivo como un aceite amarillo pálido.

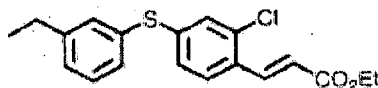
[0102]

<Ejemplo de Referencia 7>

3-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]acrilato de etilo

[0103]

[Fórmula química 23]



[0104]

El compuesto del Ejemplo de Referencia 4 se hace

reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales como en el Ejemplo de Referencia 10 del folleto de la WO 03029205 para obtener el producto objetivo como un aceite amarillo pálido.

EIMS(+) 346 [M]⁺.

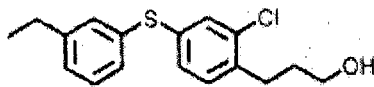
[0105]

<Ejemplo de Referencia 8>

3-[2-Cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]propan-1-ol

[0106]

[Fórmula química 24]



[0107]

El compuesto del Ejemplo de Referencia 7 se hace reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales como en el Ejemplo de Referencia 19 del folleto de la WO 03029205, y el producto resultante luego se reduce de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales como en el Ejemplo de Referencia 35 del folleto de la WO 03029205, para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.84 - 1.90 (2H, m), 2.62 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.78-2.82 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.10-7.18 (4H, m), 7.23-7.29 (3H, m).

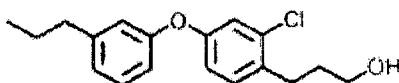
[0108]

<Ejemplo de Referencia 9>

3-[2-Cloro-4-(3-propilfenoxi)fenil]propan-1-ol

[0109]

[Fórmula química 25]



[0110]

El compuesto del Ejemplo de Referencia 5 se hace reaccionar sucesivamente de acuerdo con los mismos procedimientos como en el Ejemplo de Referencia 7 y luego el Ejemplo de Referencia 8 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.37 (1H, br s), 1.58-1.68 (2H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.80 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.70 (2H, dt, $J = 6.1, 4.6$ Hz), 6.80-6.85 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.00 (1H, d, $J =$

2.8 Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.24 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

EIMS(+) 304 $[M]^+$.

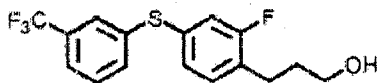
[0111]

<Ejemplo de Referencia 10>

3-[2-Fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]propan-1-ol

[0112]

[Fórmula química 25]



[0113]

El compuesto del Ejemplo de Referencia 1 se hace reaccionar sucesivamente de acuerdo con los mismos procedimientos como en el Ejemplo de Referencia 7 y luego el Ejemplo de Referencia 8 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.88 (2 H, t t, $J = 6.7, 6.1$ Hz), 2.75 (2 H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.69 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 10, 1.8$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.20 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.38-7.51 (3H, m), 7.55 (1H, s).

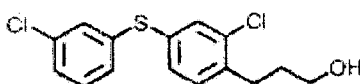
[0114]

<Ejemplo de Referencia 11>

3-[2-Cloro-4-(3-clorofeniltio)fenil]propan-1-ol

[0115]

[Fórmula química 27]



[0116]

El compuesto del Ejemplo de Referencia 2 se hace reaccionar sucesivamente de acuerdo con los mismos procedimientos como en el Ejemplo de Referencia 7 y luego el Ejemplo de Referencia 8 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.33 (1H, br s), 1.83-1.95 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.70 (2H, br s), 7.15-7.23 (5H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

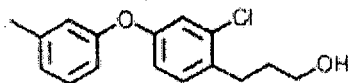
[0117]

<Ejemplo de Referencia 12>

3-[2-cloro-4-(3-metilfenoxi)fenil]propan-1-ol

[0118]

[Fórmula química 28]



[0119]

El compuesto del Ejemplo de Referencia 3 se hace reaccionar sucesivamente de acuerdo con los mismos procedimientos como en el Ejemplo de Referencia 7 y luego el Ejemplo de Referencia 8 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.31 (1H, brs), 1.87-1.90 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.80 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.70 (2H, dd, $J=11.6$, 6.1 Hz), 6.79-6.86 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.22 (1H, t, $J = 7.3$ Hz).

EIMS (+) : 276 $[\text{M}]^+$.

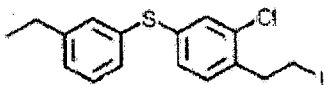
[0120]

<Ejemplo de Referencia 13>

2-Cloro-4-(3-etilfeniltio)-1-(2-yodoetil)benceno

[0121]

[Fórmula química 29]



[0122]

El compuesto del Ejemplo de Referencia 6 se hace reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales como en el Ejemplo de Referencia 327 del folleto de la WO 04074297 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.63 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.23-3.28 (2H, m), 3.32-3.35 (2H, m), 7.09-7.29 (7H, m).

EIMS (+) 402 $[\text{M}]^+$.

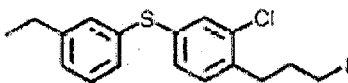
[0123]

<Ejemplo de Referencia 14>

2-Cloro-4-(3-etilfeniltio)-1-(3-yodopropil)benceno

[0124]

[Fórmula química 30]



[0125]

El compuesto del Ejemplo de Referencia 8 se hace reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales como en el Ejemplo de Referencia 164 del folleto de la WO 03029184 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.12 (2H, quinteto, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.63 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.81 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.19 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.09-7.19 (4H, m), 7.24-7.28 (3H, m).

EIMS (+): 416 $[\text{M}]^+$.

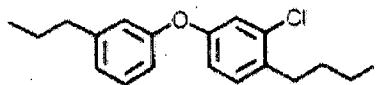
[0126]

<Ejemplo de Referencia 15>

2-Cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-propilfenoxi)benceno

[0127]

[Fórmula química 31]



[0128]

El compuesto del Ejemplo de Referencia 9 se hace reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales como en el Ejemplo de Referencia 164 del folleto de la WO 03029184 para obtener el producto objetivo

como un aceite amarillo pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.94 (3 H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.60-1.68 (2H, m), 2.10-2.17 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.81 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.21 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.80-6.85 (3H, m), 6.96 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

EIMS(+) 414 $[\text{M}]^+$.

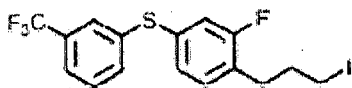
[0129]

<Ejemplo de Referencia 16>

2-Fluoro-1-(3-yodopropil)-4-(3-trifluorometilfeniltio)benceno

[0130]

[Fórmula química 32]



[0131]

El compuesto del Ejemplo de Referencia 10 se hace reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales como en el Ejemplo de Referencia 164 del folleto de la WO 03029184 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.13 (2H, quinteto, $J = 7.3$ Hz),

2.76 (2H, t, J = 7.3 H z), 3.18 (2H, t, J = 6.7 H z), 7.03 (1H, dd, J = 10, 1.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.39-7.52 (3H, m), 7.57 (1H, s).
EIMS(+) 404 [M]⁺.

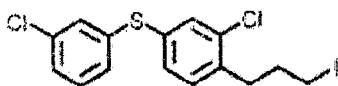
[0132]

<Ejemplo de Referencia 17>

2-Cloro-4-(3-clorofeniltio)-1-(3-yodopropil)benceno

[0133]

[Fórmula química 33]



[0134]

El compuesto del Ejemplo de Referencia 11 se hace reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales como en el Ejemplo de Referencia 164 del folleto de la WO 03029184 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.14 (2H, tt, J=7.3, 6.7Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.20 (2H, t, J = 6.7 Hz), 7.16-7.25 (5H, m), 7.28 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz).

EIMS (+): 422 [M]⁺.

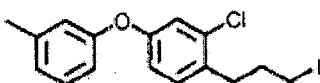
[0135]

<Ejemplo de Referencia 18>

2-Cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-metilfenoxi)benceno

[0136]

[Fórmula química 34]



[0137]

El compuesto del Ejemplo de Referencia 12 se hace reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales como en el Ejemplo de Referencia 164 del folleto de la WO 03029184 para obtener el producto objetivo como un aceite amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.13 (2H, quint, $J = 7.3$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.81 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.21 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.81-6.84 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.23 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

EIMS (+): 386 $[\text{M}]^+$.

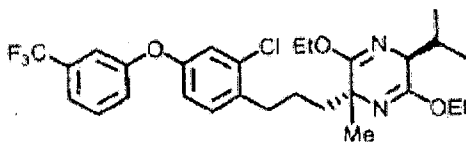
[0138]

<Ejemplo 1>

(2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]propil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina

[0139]

[Fórmula química 35]



[0140]

Bajo una atmósfera de argón, se agrega una solución de n-butilitio en hexano (1.54 mol/L, 3.59 mL) a -78°C en una solución de (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina (905 mg) en THF (16 mL), y la solución resultante se agita a -78°C durante 30 minutos. Luego, Una solución de 2-cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-trifluorometilfenoxi)benceno (2.47 g) en THF (4 mL) se agrega a la mezcla de reacción, y la solución resultante se agita a -78°C durante 30 minutos y luego a 0°C durante 1 hora. A la solución de reacción se agrega agua, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y solución salina saturada en ese orden, y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evapora, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 60:1) para obtener el producto objetivo

(1.59 g) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.70 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.05 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.18-1.50 (9H, m), 1.32 (3H, s), 1.86-1.97 (1H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 2.65 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 3.97-4.21 (4H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.24 (1H, br s), 7.36 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

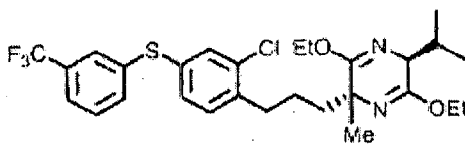
[0141]

<Ejemplo 2>

(2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]propil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina

[0142]

[Fórmula química 36]



[0143]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y 2-cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-

trifluorometilfeniltio)benceno en la misma forma como en el Ejemplo 1 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.63 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.07 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.18-1.29 (10H, m), 1.34-1.66 (2H, m), 1.79-1.91 (1H, m), 2.25-2.33 (1H, m), 2.70 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.85 (1H, br s), 3.99 - 4.23 (4 H, m), 7.16 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.36-7.42 (3H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.52 (1H, br s).

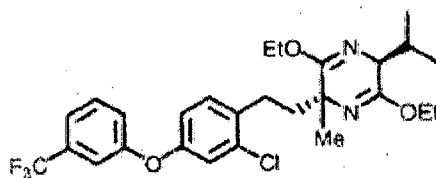
[0144]

<Ejemplo 3>

(2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]etil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina

[0145]

[Fórmula química 37]



[0146]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-

metil-2,5-dihidropirazina y 2-cloro-1-(2-yodoetil)-4-(3-trifluorometilfenoxi)benceno en la misma forma como en el Ejemplo 1 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.72 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.08 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.29 (6H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.36 (3H, s), 1.74-1.82 (1H, m), 2.13-2.20 (1H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.39-2.56 (2H, m), 3.95 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 4.02-4.22 (4H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.12-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, br s), 7.35 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

EIMS (+) 524 $[\text{M}]^+$.

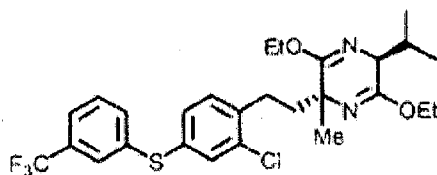
[0147]

<Ejemplo 4>

(2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]etil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina

[0148]

[Fórmula química 38]



[0149]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y 2-cloro-1-(2-yodoetil)-4-(3-trifluorometilfeniltio)benceno en la misma forma como en el Ejemplo 1 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.72 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.08 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.28 (6H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35 (3H, s), 1.68-1.90 (1H, m), 2.10-2.19 (1H, m), 2.38-2.57 (1H, m), 3.95 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 4.02-4.22 (4H, m), 7.13 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 7.35-7.42 (3H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.54 (1H, br s).

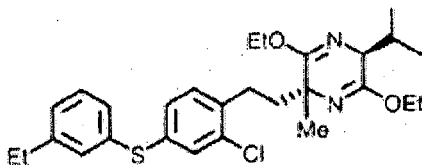
[0150]

<Ejemplo 5>

(2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]etil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina

[0151]

[Fórmula química 39]



[0152]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo de Referencia 13 en la misma forma como en el Ejemplo 1 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.72 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.07 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.21 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.34 (3H, s), 1.70-1.79 (1H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 2.24-2.32 (1H, m), 2.35-2.52 (2H, m), 2.61 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.95 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 4.03-4.20 (4H, m), 7.04-7.15 (4H, m), 7.21-7.26 (3H, m).

ESIMS (+): 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

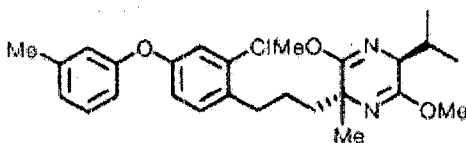
[0153]

<Ejemplo 6>

(2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-metilfenoxi)fenil]propil-3,6-dimetoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina

[0154]

[Fórmula química 40]



[0155]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dimetoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo de Referencia 18 en la misma forma como en el Ejemplo 1 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.68 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.07 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.33 (3H, s), 1.36-1.43 (1H, m), 1.55-1.62 (1H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 2.24-2.26 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.94 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.79-6.82 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.22 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

EIMS (+): 456 $[\text{M}]^+$.

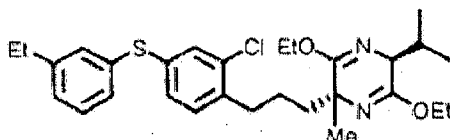
[0156]

<Ejemplo 7>

(2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]propil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina

[0157]

[Fórmula química 41]



[0158]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo de Referencia 14 en la misma forma como en el Ejemplo 1 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.68 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.04 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.20-1.26 (9H, m), 1.31 (3H, s), 1.36-1.43 (1H, m), 1.50-1.57 (1H, m), 1.85-1.92 (1H, m), 2.21-2.28 (1H, m), 2.60-2.65 (4H, m), 3.88 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 4.00-4.16 (4H, m), 7.06-7.16 (4H, m), 7.22-7.27 (3H, m).

ESIMS (+): 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

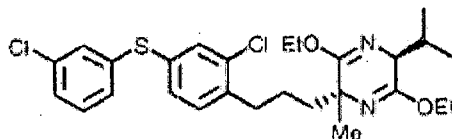
[0159]

<Ejemplo 8>

(2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-clorofeniltio)fenil]propil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina

[0160]

[Fórmula química 42]



[0161]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo de Referencia 17 en la misma forma como en el Ejemplo 1 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.69 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.08 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.18-1.29 (7H, m), 1.31 (3H, s), 1.34-1.47 (1H, m), 1.50-1.63 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.65 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.89 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 3.99-4.23 (4H, m), 7.11-7.23 (6H, m), 7.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+) 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

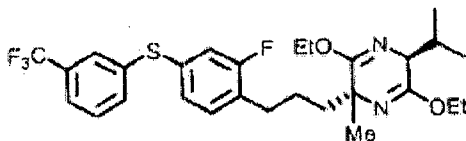
[0162]

<Ejemplo 9>

(2R,5S)-2-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]propil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina

[0163]

[Fórmula química 43]



[0164]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo de

Referencia 16 en la misma forma como en el Ejemplo 1 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.67 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.06 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.18-1.29 (7H, m), 1.33 (3H, s), 1.36-1.66 (2H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.23-2.33 (1H, m), 2.67 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.89 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 3.99-4.23 (4H, m), 7.02 (1H, dd, $J = 9.8$ Hz, 1.8 Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 2.4 Hz), 7.13 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.38-7.50 (3H, m), 7.55 (1H, s).

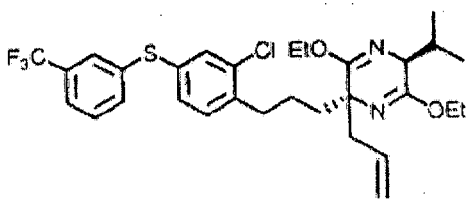
[0165]

<Ejemplo 10>

(2S,5S)-2-alil-2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]propil-3,6-dietoxi-5-isopropil-2,5-dihidropirazina

[0166]

[Fórmula química 44]



[0167]

Se hacen reaccionar (5S)-2-alil-3,6-dietoxi-5-isopropil-

2,5-dihidropirazina y 2-cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-trifluorometilfeniltio)benceno en la misma forma como en el Ejemplo 1 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.67 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.05 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.30-1.64 (3H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.23-2.39 (2H, m), 2.53 (1H, dd, $J = 12.4, 7.3$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 4.03-4.18 (4H, m), 4.92-5.04 (2H, m), 5.60-5.73 (1H, m), 7.13 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 1.8 Hz), 7.36 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.38-7.42 (2H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 7.55 (1H, br s).

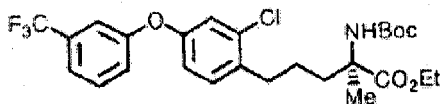
[0168]

<Ejemplo 11>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilpentanoato de etilo

[0169]

[Fórmula química 45]



[0170]

A una solución del compuesto del Ejemplo 1 (1.59 g) en 1, 4-dioxano (60 mL) se agrega 0.5 mol/L ácido clorhídrico (30 mL). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentra, se neutraliza con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado, y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y solución salina saturada, y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto se concentra, y el residuo resultante se disuelve en acetonitrilo (15 mL). A esta solución se agrega di-terc-butoxidicarbonato (1.55 g), y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se agrega agua, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y solución salina saturada en ese orden, y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evapora, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9: 1) para obtener el producto objetivo (1.00 g) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 400 MHz): δ 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43 (9H, s), 1.53 (3H, s), 1.45-1.68 (2H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.12-2.30 (1H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.16-4.24 (2H, m), 5.33 (1H, br s), 6.85 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 2.4 Hz), 7.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 2.4 Hz), 7.17 (1H,

d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.24 (1H, br s), 7.37 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.45 (1H, t, $J = 7.9 \text{ Hz}$).

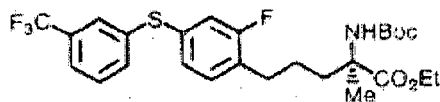
[0171]

<Ejemplo 12]>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentanoato de etilo

[0172]

[Fórmula química 46]



[0173]

El compuesto del Ejemplo 9 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 11 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.26 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.42 (9H, s), 1.51 (3H, s), 1.45-1.68 (2H, m), 1.77-1.86 (1H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.69 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.13-4.23 (2H, m), 5.29 (1H, br s), 7.02 (1H, dd, $J = 9.8 \text{ Hz}$, 1.8 Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2.4 Hz), 7.13 (1H, t, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.38-7.50 (3H, m), 7.55 (1H, s).

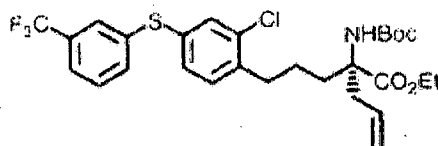
[0174]

<Ejemplo 13>

(S)-2-alil-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil] pentanoato de etilo

[0175]

[Fórmula química 47]



[0176]

El compuesto del Ejemplo 10 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 11 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.24 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.29 - 1.39 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.60-1.70 (1H, m), 1.78-1.86 (1H, m), 2.32-2.50 (2H, m), 2.66-2.73 (2H, m), 2.99-3.10 (1H, m), 4.19 (2H, q), 5.03 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 5.09 (1H, s), 5.49 (1H, br s), 5.54-5.68 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.39-7.44 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.54 (1H, br s).

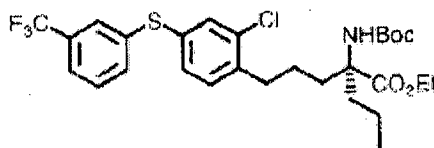
[0177]

<Ejemplo 14>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorornetilfeniltio)fenil]-2-propilpentanoato de etilo

[0178]

[Fórmula química 48]



[0179]

A una solución del compuesto del Ejemplo 13 (400 mg) en acetato de etilo (20 mL) se agrega paladio, sobre carbono activado/complejo de etilen diamina (100 mg), y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La solución reacción se filtra a través de Celita, y el disolvente se evapora. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 30: 1) para obtener el producto objetivo (293 mg) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.91 (3 H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.42 (9H, s), 1.15-1.77 (8H, m), 2.72 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.63 (1H, d, $J = 12$ Hz), 3.67 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4.52 (1H, br s), 7.19-7.22 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.40-7.50 (3H, m), 7.54 (1H, br s).

FABMS (+): 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

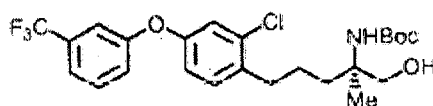
[0180]

<Ejemplo 15>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0181]

[Fórmula química 49]



[0182]

A una solución del compuesto del Ejemplo 11 (1.00 g) en THF (14 mL) se agrega bajo enfriamiento borohidruro de litio con hielo (229 mg), y luego se agrega en forma de gota etanol (1.4 mL). La solución resultante luego se agita durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. A la solución de reacción se agrega 10% de ácido cítrico acuoso, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y solución salina saturada en ese orden, y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evapora, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4: 1) para obtener el producto objetivo (910 mg) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.16 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.53-1.74 (3H, m), 1.81-1.93 (1H, m), 2.73 (2H, t, J 7.3 Hz), 3.61 (1H, d, J 12Hz), 3.65 (1H, d, J =12Hz), 4.58 (1H, brs), 4.58 (1H, br s), 6.86 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9 Hz, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, br s), 7.37 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.9 Hz).

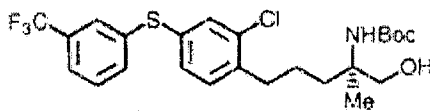
[0183]

<Ejemplo 16>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0184]

[Fórmula química 50]



[0185]

El compuesto del Ejemplo 2 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 11 para obtener un éster, que luego se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 15 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.14 (3 H, s), 1.42 (9 H, s), 1.48

-1.76 (4H, m), 1.81-1.90 (1H, m), 2.74 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.61 (1H, d, $J = 12$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4.56 (1H, br s), 4.58 (1H, br s), 7.20 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.37-7.50 (4H, m), 7.54 (1H, br s).

Rotación Óptica: $[\alpha]_D^{27} +14.31$ (c 0.63, CHCl_3).

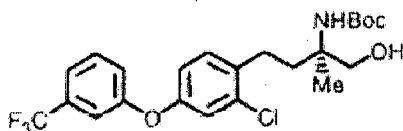
[0186]

<Ejemplo 17>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[0187]

[Fórmula química 51]



[0188]

El compuesto del Ejemplo 3 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 11 para obtener un éster, que luego se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 15 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.26 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.80-1.88 (1H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 2.66-2.80 (2H, m), 3.68 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.73 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 4.70 (1H, brs), 6.86

(1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.13-7.16 (1H, m), 7.22-7.24 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

FABMS (+) 474 $[M+H]^+$.

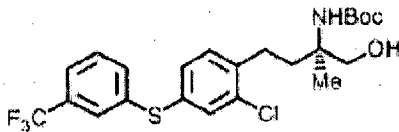
[0189]

<Ejemplo 18>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[0190]

[Fórmula química 52]



[0191]

El compuesto del Ejemplo 4 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 11 para obtener un éster, que luego se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 15 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.25 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.79-1.89 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.66-2.83 (2H, m), 3.68 (1H, d, $J = 12$ Hz), 3.71 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4.69 (1H, br s), 7.20-7.23 (2H, m), 7.37-7.42 (3H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.55

(1H, br s).

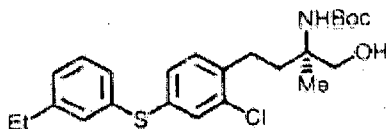
[0192]

<Ejemplo 19>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)phenil]-2-metilbutan-1-ol

[0193]

[Fórmula química 53]



[0194]

El compuesto del Ejemplo 5 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 11 para obtener un éster, que luego se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 15 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.24 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.77-1.85 (1H, m), 2.02-2.09 (1H, m), 2.62 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.63-2.78 (2H, m), 3.64-3.73 (2H, m), 4.08 (1H, br), 4.68 (1H, br s), 7.10-7.17 (4H, m), 7.22-7.28 (3H, m).

ESIMS (+): 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

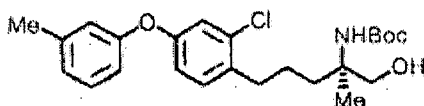
[0195]

<Ejemplo 20>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-metilfenoxi)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0196]

[Fórmula química 54]



[0197]

El compuesto del Ejemplo 6 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 11 para obtener un éster, que luego se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 15 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.15 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.61-1.67 (3H, m), 1.83-1.87 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.62-3.65 (2H, m), 4.57 (1H, s), 6.81-6.84 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.22 (1H, t, $J = 7.9$ Hz). ESIMS (+): 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

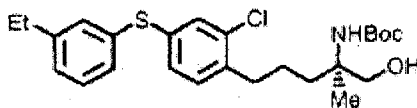
[0198]

<Ejemplo 21>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-
etilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0199]

[Fórmula química 55]



[0200]

El compuesto del Ejemplo 7 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 11 para obtener un éster, que luego se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 15 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.14 (3H, s), 1.22 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43 (9H, s), 1.54-1.70 (3H, m), 1.79-1.89 (1H, m), 2.62 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.57-3.66 (2H, m), 4.05 (1H, br), 4.55 (1H, br s), 7.10-7.17 (4H, m), 7.17-7.28 (3H, m).

ESIMS (+): 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0201]

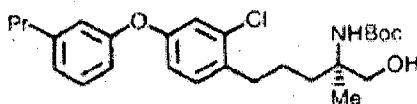
<Ejemplo 22>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-

propilfenoxi)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0202]

[Fórmula química 56]



[0203]

El compuesto del Ejemplo de Referencia 15 y (5S)-3,6-dietoxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina se hacen reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 1. El compuesto resultante se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 11 para obtener un éster, que luego se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.15 (3H, s), 1.24-1.28 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.60-1.69 (3H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.57 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.58-3.67 (2H, m), 4.11 (1H, br s), 4.58 (1H, br s), 6.79-6.85 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.24 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

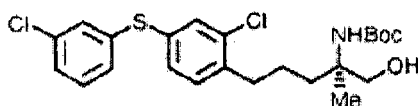
[0204]

<Ejemplo 23>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-clorofeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0205]

[Fórmula química 57]



[0206]

El compuesto del Ejemplo 8 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 11 para obtener un éster, que luego se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 15 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.14 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.58-1.74 (3H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.73 (2H, t, J 6.7 Hz), 3.61 (1H, d, J = 12 Hz), 3.64 (1H, d, J = 12 Hz), 4.08 (1H, br s), 4.57 (1H, br s), 7.17-7.27 (6H, m), 7.37 (1H, s).

ESIMS (+) 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

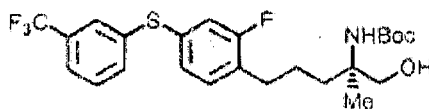
[0207]

<Ejemplo 24>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0208]

[Fórmula química 58]



[0209]

El compuesto del Ejemplo 12 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 15 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.14 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.55-1.74 (3H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.65 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.58-3.64 (2H, m), 4.03 (1H, br s), 4.55 (1H, br s), 7.04 (1H, dd, $J = 9.8$ Hz, 1.8 Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 1.8 Hz), 7.17 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.38-7.50 (3H, m), 7.54 (1H, br s).

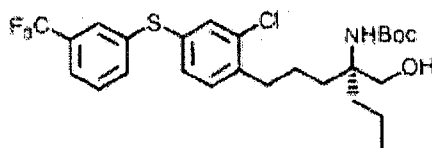
[0210]

<Ejemplo 25>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilpentan-1-ol

[0211]

[Fórmula química 59]



[0212]

El compuesto del Ejemplo 14 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 15 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.42 (9H, s), 1.14-1.80 (8H, m), 2.72 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.62 (1H, d, $J = 12$ Hz), 3.66 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4.54 (1H, br s), 7.16-7.22 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.40-7.48 (3H, m), 7.55 (1H, br s).

FABMS (+): 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

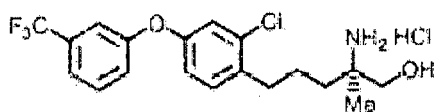
[0213]

<Ejemplo 26>

Clorhidrato de (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0214]

[Fórmula química 60]



[0215]

Al compuesto del Ejemplo 15 (6.50 g) se agrega a 10 p/% en peso de solución de cloruro de hidrógeno en metanol (metanol que contiene cloruro de hidrógeno, 67 mL), y la mezcla resultante se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego se deja durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente luego se evapora para obtener el producto objetivo (5.15 g) como un amorfo incoloro.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 1.07 (3H, s), 1.46-1.64 (4H, m), 2.62-2.72 (2H, m), 3.31- 3.36 (2H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 7.9$, 2.4 Hz), 7.20 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.63 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

HREIMS (+): 388.1281 (Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NClF}_3\text{O}_2$: 388.1291). Rotación Óptica: $[\alpha]_{23} -2.74$ (e 0.63, CHCl_3).

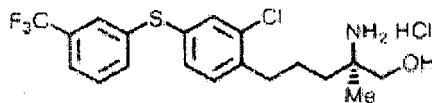
[0216]

<Ejemplo 27>

Clorhidrato de (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0217]

[Fórmula química 61]



[0218]

El compuesto del Ejemplo 16 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 26 para obtener el producto objetivo como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 1.09 (3H, s), 1.49-1.63 (4H, m), 2.65-2.71 (2H, br s), 3.34 (1H, d, $J = 12$ Hz), 3.38 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 2.4 Hz), 7.41 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53-7.74 (3H, br s).

ESIMS (+): 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Análisis elemental: Medido C 51.65%, H 4.86%, N 2.86%,

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{NOS} \cdot \text{HCl}$: C 51.82%, H 5.04%, N 3.18%.

Rotación Óptica: $[\alpha]_D^{23} -3.45$ (c 1.00, CHCl_3).

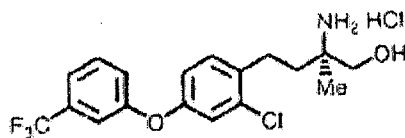
[0219]

<Ejemplo 28]

Clorhidrato de (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[0220]

[Fórmula química 62]



[0221]

El compuesto del Ejemplo 17 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 26 para obtener el producto objetivo como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.24 (3H, s), 1.70 - 1.80 (2H, m), 2.71 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.44 (1H, dd, $J = 11$ Hz, 4.9 Hz), 3.50 (1H, dd, $J = 11$ Hz, 4.9 Hz), 5.54 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.6$, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.6$, 2.4 Hz), 7.35 (1H, br s), 7.41 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.63 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.95 (3H, br s).

FABMS (+): 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Análisis elemental: Medido C 52.38%, H 4.80%, N 3.42%,

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$: C 52.70%, H 4.91%, N 3.41%

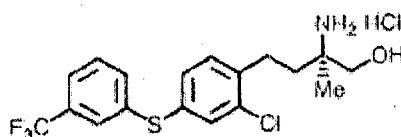
[0222]

<Ejemplo 29>

Clorhidrato de (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[0223]

[Fórmula química 63]



[0224]

El compuesto del Ejemplo 18 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 26 para obtener el producto objetivo como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.22 (3H, s), 1.66-1.83 (2H, m), 2.72 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.42 (1H, dd, $J = 11.0, 7.9$ Hz), 3.49 (1H, dd, $J = 11.0, 7.9$ Hz), 5.54 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.53-7.64 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.82 (3H, br s).

FABMS (+): 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Análisis elemental: Medido C 50.47%, H 4.65%, N 3.36%,

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NOS} \cdot \text{HCl}$: C 50.71%, H 4.73%, N 3.29%.

Rotación Óptica: $[\alpha]_D^{27} +5.78$ (c 0.33, CHCl_3).

[0225]

<Ejemplo 30>

Clorhidrato

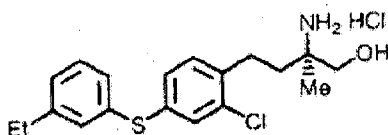
de

(R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-

etilfeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol

[0226]

[Fórmula química 64]



[0227]

El compuesto del Ejemplo 19 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 26 para obtener el producto objetivo como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.14 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.22 (3H, s), 1.67-1.81 (2H, m), 2.59 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 2.69 (2H, t, $J = 8.6\text{ Hz}$), 3.42 (1H, dd, $J = 11.6, 5.5\text{ Hz}$), 3.48 (1H, dd, $J = 11.6, 5.5\text{ Hz}$), 5.52 (1H, t, $J = 4.9\text{ Hz}$), 7.16-7.22 (2H, m), 7.26-7.27 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.93 (3H, br s). o
ESIMS (+): 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Análisis elemental: Medido C 58.90%, H 6.42%, N 3.59%,
Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNOS} \cdot \text{HCl}$: C 59.06%, H 6.52%, N 3.63%.

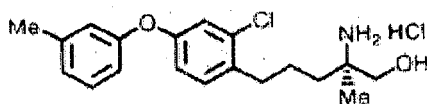
[0228]

<Ejemplo 31>

Clorhidrato de (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-metilfenoxi)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0229]

[Fórmula química 65]



[0230]

El compuesto del Ejemplo 20 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 26 para obtener el producto objetivo como un amorfo incoloro.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.11 (3H, s), 1.57 (4H, brs), 2.29 (3H, s), 2.64 (2H, brs), 3.35-3.39 (2H, m), 5.45 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.85 (1H, s), 6.92 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.28 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (3H, brs).

HRESIMS (+): 334.15655 (Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{SClNO}_2$: 334.15738).

Rotación Óptica: $[\alpha]_D^{26.7} -5.75$ (c 0.60, CHCl_3).

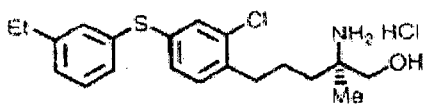
[0231]

<Ejemplo 32>

Clorhidrato de (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0232]

[Fórmula química 66]



[0233]

El compuesto del Ejemplo 21 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 26 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.10 (3H, s), 1.15 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.52-1.58 (4H, m), 2.59 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.62-2.66 (2H, m), 3.32-3.39 (2H, m), 5.43 (1H, br), 7.15-7.22 (3H, m), 7.26 (2H, d, J = 1.8 Hz), 7.32 (2H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.81 (3H, br s).

HRESIMS (+): 364.15051 (Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClNOS}$: 364.15019).

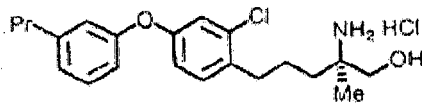
[0234]

<Ejemplo 33>

Clorhidrato de (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-propilfenoxi)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0235]

[Fórmula química 67]



[0236]

El compuesto del Ejemplo 22 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 26 para obtener el producto objetivo como un amorfo incoloro.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.86 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.11 (3H, s), 1.51-1.61 (6H, m), 2.53 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.63 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.34-3.42 (2H, m), 5.45 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 6.81 (1H, ddd, $J = 7.9, 1.8, 0.9$ Hz), 6.87 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.85 (3H, br s).

ESIMS(+): 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRESIMS(+): 362.19198 (Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClNO}_2$: 362.18868).

Rotación Óptica: $[\alpha]_D^{25.1} -4.46$ (c 1.27, CHCl_3).

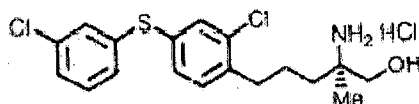
[0237]

<Ejemplo 34>

Clorhidrato de (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-clorofeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0238]

[Fórmula química 68]



[0239]

El compuesto del Ejemplo 23 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 26 para obtener el producto objetivo como un amorfo incoloro.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.10 (3H, s), 1.49-1.64 (4H, m), 2.68 (2H, br s), 3.33 (1H, dd, $J = 12, 4.9$ Hz), 3.38 (1H, dd, $J = 12, 4.9$ Hz), 5.45 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.26 (1H, dt, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.30-7.43 (5H, m), 7.45 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.77 (3H, br s).

HREIMS (+): 370.0 799 (Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NOS}$: 370.0799).

Rotación Óptica: $[\alpha]_D^{27} -3.81$ (c 0.50, CHCl_3).

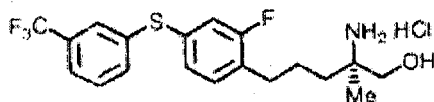
[0240]

<Ejemplo 35>

Clorhidrato de (R)-2-amino-5-[(2-fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0241]

[Fórmula química 69]



[0242]

El compuesto del Ejemplo 24 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 26 para obtener el producto objetivo como un amorfo incoloro.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 1.09 (3H, s), 1.48-1.61 (4H, m), 2.57-2.64 (2H, br s), 3.32 (1H, dd, $J = 11, 4.9$ Hz), 3.37 (1H, dd, $J = 11, 4.9$ Hz), 5.44 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 9.8, 1.8$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.54-7.68 (4H, m), 7.74 (3H, br s).

HRESIMS (+): 388.1345 (Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{NOS}$: 388.1358).

Rotación Óptica: $[\alpha]_D^{24} -3.23$ (c 0.69, CHCl_3).

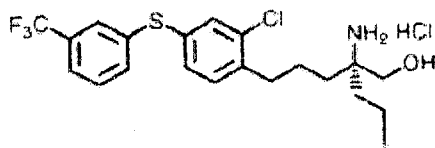
[0243]

<Ejemplo 36>

Clorhidrato de (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilpentan-1-ol

[0244]

[Fórmula química 70]



[0245]

El compuesto del Ejemplo 25 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 26 para obtener el producto objetivo como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.84 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.20 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.36-1.63 (6H, m), 2.68 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.36 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.40 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 1.8 Hz), 7.42 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.58-7.63 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.69 (3H, br s).

FABMS (+): 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Análisis elemental: Medido C 53.46%, H 5.62%, N 2.98%,

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{SClF}_3\text{NOS} \cdot \text{HCl}$: C 53.85%, H 5.59%, N 2.99%.

Rotación Óptica: $[\alpha]_D^{23} +3.85$ (c 0.63, CHCl_3).

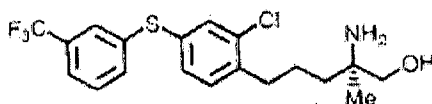
[0246]

<Ejemplo 37>

(R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0247]

[Fórmula química 71]



[0248]

A una solución del compuesto del Ejemplo 27 (9.3 g) en acetato de etilo (450 mL) se agrega solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada (450 mL), y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa orgánica se lava con agua y solución salina saturada en ese orden, y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evapora, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice-NH (acetato de etilo: metanol = 4: 1) para obtener el producto objetivo (8.9 g) como un polvo blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.85 (3H, s), 1.21 (2H, br s), 1.28 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 1.46-1.67 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.06 (2H, br s), 4.49 (1H, br s), 7.32 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 6.7, 1.8$ Hz), 7.56-7.62 (2H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 6.7, 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 404. $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Análisis elemental: Medido C 56.26%, H 5.14%, N 3.40%,
Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{NOS}$: C 56.50%, H 5.24%, N 3.47%.

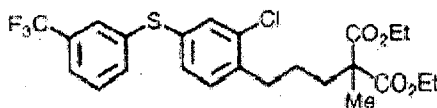
[0249]

<Ejemplo 38>

2-{3-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]propil}-2-metilmalonato de dietilo

[0250]

[Fórmula química 72]



[0251]

Se hacen reaccionar 2-Cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-trifluorometilfeniltio)benceno y 2-metilmalonato de dietilo de acuerdo con los mismos procedimientos como en el Ejemplo 152 de la WO 04026817 para obtener el producto objetivo como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.25 (6H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.40 (3H, s), 1.51-1.63 (2H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.73 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.17 (4H, q, $J = 7.4$ Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.39-7.44 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.55 (1H, s).

EIMS (+): 502 $[\text{M}]^+$.

[0252]

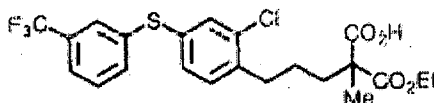
<Ejemplo 39>

Ácido (t)-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-

etoxicarbonil-2-metilpentanóico

[0253]

[Fórmula química 73]



[0254]

A una solución del compuesto del Ejemplo 38 (16.8 g) en etanol (167 mL) se agrega hidróxido de potasio (2.40 g), y la solución resultante se agita a 50° C durante 24 horas. A la solución de reacción se agrega agua, se neutraliza 2 mol/L de ácido clorhídrico acuoso, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y solución salina saturada en ese orden, y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evapora, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1: 1) para obtener el producto objetivo (11.2 g) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.47 (3H, s), 1.55-1.66 (2H, m), 1.87-2.06 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 7.9 Hz), 4.22 (2H, q, J = 7.4 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.20 (1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.38 (1H, d, J=1.8Hz), 7.39-7.44 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.54 (1H, s).

ESIMS (+): 475 [M+H]⁺.

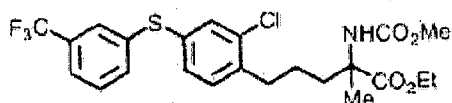
[0255]

<Ejemplo 40>

(±)-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metoxycarbonilamino-2-metilpentanoato de etilo

[0256]

[Fórmula química 74]



[0257]

A una solución del compuesto del Ejemplo 39 (15.8 g) en benceno (166 mL) se agrega difenilfosforil azida (7.86 mL) y trietilamina (6.01 mL), y la solución resultante se calienta a reflujo durante 1.5 horas. La temperatura de la solución de reacción se retorna a temperatura ambiente, y metanol (20 mL) se agrega en forma de gota durante 20 minutos. La solución resultante se calienta a reflujo durante 30 minutos, y luego se agrega adicionalmente metóxido de sodio (3.58 g). La solución resultante se calienta a reflujo durante 1.5 horas. A la solución de reacción se agrega cloruro de amonio acuoso saturado, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y solución salina saturada en ese orden, y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evapora, y el residuo resultante se purifica mediante

cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 5: 1) para obtener el producto objetivo (15.6 g) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.25 (3 H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.32 - 1.47 (1H, m), 1.52-1.67 (1H, m), 1.57 (3H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 2.20-2.37 (1H, m), 2.62-2.76 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.15-4.25 (2H, m), 5.62 (1H, br s), 7.16 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.40-7.44 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.55 (1H, s). ESIMS (+): 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

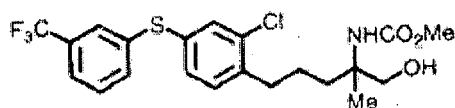
[0258]

<Ejemplo 41>

(±)-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metoxycarbonilamino-2-metilpentan-1-ol

[0259]

[Fórmula química 75]



[0260]

A una solución del compuesto del Ejemplo 40 (15.6 g) en THF (249 mL) se agrega bajo enfriamiento borohidruro de litio con hielo (3.75 g), y luego se agrega en forma de gota etanol

(16.6 mL). La solución resultante luego se agita durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. A la solución de reacción se agrega 10% de ácido cítrico acuoso, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y solución salina saturada en ese orden, y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evapora, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1: 1) para obtener el producto objetivo (12.9 g) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.18 (3 H, s), 1.54 -1.74 (3H, m), 1.78 -1.89 (1H, m), 2.73 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.63 (3H, s), 3.56-3.70 (2H, m), 4.23 (1H, br s), 7.17-7.22 (2H, m), 7.38-7.50 (4H, m), 7.54 (1H, s).

ESIMS (+) 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

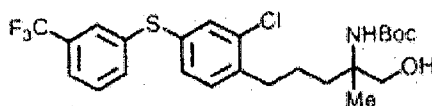
[0261]

<Ejemplo 42>

($\pm$)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

[0262]

[Fórmula química 76]



[0263]

A una solución del compuesto del Ejemplo 41 (12.9 g) en THF (60 mL) y metanol (120 mL) se agrega bajo enfriamiento con hielo 5 mol/L de solución de hidróxido de potasio acuoso (60 mL), y la solución resultante se calienta a reflujo durante 86 horas. A la solución de reacción se agrega agua, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y solución salina saturada en ese orden, y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto se concentra, el residuo se disuelve en 1,4-dioxano (279 mL), y la solución resultante se carga con di-terc-butoxidicarbonato (9.13 g). La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se agrega agua, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y solución salina saturada en ese orden, y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evapora, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2: 1) para obtener el producto objetivo (13.0 g) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 400MHz): δ 1.14 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.53-1.74 (3H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.74 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.58-3.69 (2H, m), 4.05 (1H, brs), 4.57 (1H, brs), 7.20-7.22 (2H, m), 7.38-7.50 (4H, m), 7.54 (1H, s).

ESIMS (+) : 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0264]

<Ejemplos 43 y 44>

(+)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol y (-)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

El compuesto del Ejemplo 42 se somete a resolución óptica utilizando cromatografía líquida de alto desempeño (CHIRALCEL OJ-H, hexano: isopropanol: dietilamina = 98: 2: 0.1 (v/v), medida d longitud de onda: UV 278 nm, velocidad de flujo: 1.0 mL/min). A partir de la porción de preelución, un $[\alpha]_D^{25} + 15.08$ (c 0.63, CHCl_3) se obtiene aceite incoloro (Ejemplo 43), y a partir de la porción de postelución, un $[\alpha]_D^{26} - 13.91$ (c 0.63, CHCl_3) se obtiene aceite incoloro (Ejemplo 44).

[0265]

<Ejemplo 45>

Clorhidrato de (-)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol

El compuesto del Ejemplo 43 se hace reaccionar en la misma forma como en el Ejemplo 26 para obtener el producto objetivo como un polvo blanco.

ESIMS (+): 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Rotación Óptica: $[\alpha]_D^{25} - 4.48$ (c 1.00, CHCl_3).

Luego, se mostrarán los resultados que soportan la utilidad del compuesto de la presente invención mediante los ejemplos experimentales.

[0266]

<Ejemplo experimental 1> Actividad en el Número total de Leucocitos en Sangre Periférica de Ratón

Los compuestos de prueba se disuelven o suspenden en DMSO, y luego se agrega una solución salina fisiológica a para elaborar soluciones de dosificación (concentración final de DMSO 1%). Si las soluciones de dosificación no están en un estado disuelto o suspendido uniforme, se agrega Tween 80 mientras que la concentración final de esta es 0.01 a 0.1%. Las soluciones resultantes luego se sonicán para formar una suspensión fina. Estas soluciones de compuesto de prueba se administran intraperitonealmente en cantidades respectivas de 0.1 mL o 0.2 mL por 10 g de peso corporal a ratones macho BALB/cCrSlc (8 a 14 de semanas de edad, Japón SLC). Para el grupo de control, solo se administra un disolvente que tiene la misma composición como la que se utiliza en la preparación de los compuestos de prueba en la misma forma. Seis horas después de administración de las soluciones de compuesto de prueba, se recolecta la sangre bajo anestesia por éter (se agrega 10 μ L de EDTA al 10% como un anticoagulante). La

medición del número total de leucocitos se lleva a cabo utilizando el aparato de conteo de células sanguíneas automatizado Sysmex F-820 (Sysmex).

[0267]

Aquí, los compuestos que tienen una proporción de inhibición de 60% o más se marcan como "+++", los compuestos que tienen una proporción de inhibición de menos de 60% pero más de o igual a 50% se marcan como "++", y los compuestos que tienen una proporción de inhibición de menos de 50% pero más de o igual a 40% se marcan como "+". Adicionalmente, las proporciones de inhibición son los resultados de una dosis de 0.3 mg/kg ("[]") son los resultados de 3 mg/kg). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[0268]

[Tabla 1]

Ejemplo No.	Proporción de inhibición
26	[+]
27	+
28	++
29	+++
30	[++]

[3 mg/kg]

[0269]

<Ejemplo experimental 2> Actividad de Inhibición de los Compuestos de Prueba En Reacción de Rechazo Anfitrión versus Injerto>

Se lleva a cabo el Ejemplo experimental 2 con referencia a los métodos descritos en Transplantation, Vol. 55, No. 3, pp. 578 a 591, 1993. Se recolectan los bazos de ratones macho BALB/c que tienen 6 a 23 de semanas de edad (Japón SLC). Se extraen los bazos en medio RPMI-1640 (Sigma), y luego se colocan en 2 portaobjetos de vidrio la suspensión de célula de bazo molidas y luego pasar la materia molida a través de un tamiz (70 micrones, Falcon). Las suspensiones de célula de bazo se centrifugan, y se remueven los sobrenadantes. Luego, se agrega una solución amortiguadora isotónica de tris-cloruro de amonio, y se hemolizan los glóbulos rojos. Después de centrifugar y lavar 3 veces con medio RPMI-1640, las células se suspenden en medio RPMI-1640. Se agrega mitomicina C (Kyowa Hakko) de tal manera que la concentración final es 25 pg/mL, y las células se incuban durante 30 minutos a 37° C bajo 5% de CO₂. Después de centrifugar y lavar 3 veces con medio RPMI-1640, las células se suspenden en medio RPMI-1640 de modo que la concentración es 2.5×10^8 células/mL. Se utilizan estas células como una suspensión de célula estimuladora. Se inyecta subcutáneamente 20 μ L (5×10^6 células/ratón) de la suspensión de célula estimuladora en la

pata derecha de ratones macho C3H/HeN que tienen 6 a 11 de semanas de edad (Clea Japón) utilizando una aguja 27G y una microjeringa (Hamilton). Para el grupo de control normal, solo se inyecta medio RPMI-1640. Después de 4 días se extraen los nodos linfáticos popliteales derechos y se mide su peso utilizando escalas electrónicas Mettler AT201 (Mettler Toledo). A partir del día que se inyectan las suspensiones de célula estimuladora 3 días después, se administran intraperitonealmente los compuestos de prueba en días consecutivos una vez por día, para un total de 4 veces. Para el grupo de control, solo un disolvente que tiene la misma composición como la que se utiliza en la preparación de los compuestos de prueba se administra en la misma forma. Los resultados se muestran en la Tabla 2. Se utiliza como el disolvente, básicamente una solución fisiológicamente salina que contiene 0.5% de DMSO (adecuadamente ajustado de acuerdo con la solubilidad del compuesto). Se calcula la proporción de inhibición utilizando la siguiente ecuación.

[0270]

[Ecuación 1]

Proporción de inhibición =

$$\frac{(\text{Peso del Nudo Linfático Popliteal Derecho del Grupo de Control Positivo}) - (\text{Peso del Nudo Linfático Popliteal Derecho del Grupo de Compuesto de Prueba}) \times 100}{(\text{Peso del Nudo Linfático Popliteal Derecho del Grupo de Control Positivo}) - (\text{Peso del Nudo Linfático Popliteal Derecho del Grupo de control normal})}$$

[0271]

Compuestos que tienen un valor ED_{50} de menos de 0.1 mg/kg se marcan como "+++", los compuestos que tienen un valor ED_{50} de menos de 1 mg/kg pero más de o igual a 0.1 mg/kg se marcan como "++", y compuestos que tienen un valor ED_{50} de menos de 10 mg/kg pero más de o igual a 1 mg/kg se marcan como "+".

[0272]

[Tabla 2]

Ejemplo No.	Ed_{50}
26	++
27	+++
28	+
29	++
32	++
35	++
36	++

[0273]

<Ejemplo experimental 3> Actividad de los Compuestos de Prueba En Modelo de Injerto de Piel de Rata >

Utilizando modelo injerto de piel de rata, se investiga la actividad en la reacción de rechazo. Un injerto de piel alogénico para ratas que tienen un complejo de histocompatibilidad mayor coincidente (MHC) se lleva a cabo

mediante referencia a los métodos descritos en una publicación (Am. J. Med. Technol.; 36, 149-157, 1970, Transplant. Proc.; 28, 1056 a 1059, 1996) etc.

[0274]

Se pela la a piel del abdomen de una rata LEW/CrlCrlj que sirve como el donante (macho, 5 de semanas de edad, Japón Charles River), y se remueve la capa de músculo carnoso panniculus bajo la piel. Luego, se prepara un espécimen de piel de 1.8 cm x 1.8 cm (injerto). Luego, se anestesia una rata F344/DuCrlCrlj que sirve como el receptor (macho, 5 de semanas de edad, Japón Charles River) mediante administración intraperitoneal de 40 mg/kg de pentobarbital sódico (inyección de nembutal, Dainippon Sumitomo Pharma). El pelo del de la parte trasera de la rata se corta con cortadoras eléctricas, y luego se rasura el pelo restante utilizando una rasuradora. Luego, se hace una marca de 1.8 cm x 1.8 cm en la espalda de la rata, y se hace un corte superficial a lo largo de la marca con un escalpelo. Luego, se pela la piel a lo largo de este corte mediante pinzas para producir un lecho para injerto. Se dejan caer varias gotas de solución salina fisiológicamente estéril (solución salina normal Otsuka, Otsuka Pharmaceutical) en el lecho de injerto, y luego se limpia con gasa. Se dejan caer varias gotas de penicilina (penicilina G potasio Meiji cristalina, Meiji Seika) en esta. Luego, se coloca en el lecho de injerto. Después de absorber

el exceso de humedad con gasa estéril, se coloca una banda de primeros auxilios sobre el injerto. Adicionalmente, se coloca una banda adhesiva alrededor del tronco de la rata. En el tercer día después de la operación, se coloca una nueva banda adhesiva a en esta. En el quinto día después de la operación, la banda de primeros auxilios y la banda adhesiva se cortan con tijeras y se remueven. Se lleva a cabo la observación del injerto en días consecutivos a partir del momento en que se remueve la banda de primeros auxilios (a partir del quinto día). Se hace una determinación de rechazo de injerto cuando 90% o más del injerto ha muerto y se torna café. Se confirma el número de días a partir del injerto hasta el rechazo, se toma como periodo de supervivencia. Se calcula el valor medio del periodo de supervivencia para cada grupo como el tiempo de supervivencia medio (MST). Se llevan a cabo investigaciones con 5 animales por grupo. Todas las ratas se alojan en jaulas individuales. Los compuestos de prueba se disuelven en agua ultra pura, y se administran oralmente una vez por día en días consecutivos, a partir del día del injerto. Para el grupo de control, se administra agua ultra pura en la misma forma.

[0275]

Los resultados se muestran en la Tabla 3. El grupo de control MST es 8.8 días. Aquellos injertos de animales a los que se ha administrado agente inmunosupresor ciclosporin

(CsA) en 30 mg/kg se consideran por haber sobrevivido (MST: 28 días o más) a lo largo del periodo de observación. En el Ejemplo 27, se encuentra un efecto de extensión del periodo de supervivencia por administración individual.

[0276]

Luego, se investigan los efectos del Ejemplo 27 (0.3 a 10 mg/kg) en combinación con CsA (10 mg/kg), en los que la supervivencia a lo largo del periodo de observación no se obtiene por administración individual. Como un resultado de utilizar conjuntamente estas sustancias, el MST es 26 días o más, confirmando así un efecto combinado claro.

[0277]

[Tabla 3]

Tabla 3: Efecto de Extensión del Periodo de Supervivencia de Injerto de Piel Alogénico para Ratas

Compuesto (mg/kg. de administración oral)	Periodo de supervivencia individual (días)	MST (días)
Control	8, 8, 8, 9, 11	8.8
CsA (10)	11, 11, 12, 13, 14	12.2
CsA (30)	28<, 28<, 28<, 28<, 28<	28<
Ejemplo 27 (3)	11, 11, 12, 13, 14	11.8

Ejemplo 27 (10)	12,12,14,14,18	14+
Ejemplo 27 (30)	12,13,21,28<,28<,	20.4<
Ejemplo 27 (0.3) + CsA (10)	28<,28<,28<,28<,28<	28<
Ejemplo 27 (1) + CsA (10)	28<,28<,28<,28<,28<	28<
Ejemplo 27 (3) + CsA (10)	23,23,28<,28<,28<	28<
Ejemplo 27 (10) + CsA (10)	28<,28<,28<,28<,28<	28<

[0278]

<Ejemplo experimental 4> Efecto sobre el Peso de Pulmón de Rata

Se utilizan ratas Crlj:Wistar (macho) de 5 a 8 de semanas de edad en el experimento. Una solución acuosa de los compuestos de prueba se administra oralmente respectivamente en una cantidad de 0.5 mL por 100 g de peso corporal de rata. Se extraen los pulmones 6 horas después, y se mide el peso del pulmón.

[0279]

La investigación de la administración del compuesto del Ejemplo 26 hasta una dosis de 30 mg/kg y el compuesto del Ejemplo 27 hasta una dosis de 100 mg/kg muestra que no hay efectos en el peso del pulmón.

[0280]

Como un resultado, se confirma que los compuestos de los

Ejemplos 26 y 27 son compuestos altamente seguros con efectos colaterales mitigados.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

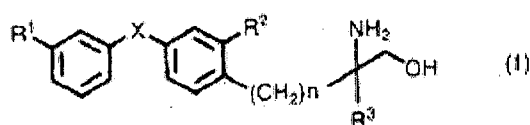
[0281]

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un derivado de amino alcohol que tiene excelente actividad inmunosupresora y seguridad. El compuesto de la presente invención es útil como un agente preventivo o para el tratamiento de rechazo en trasplantes de órgano o trasplantes de médula ósea, un agente preventivo o para el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, síndrome nefrótico, esclerosis glomerular, nefritis glomerular, esclerosis múltiple, y miastenia gravis, un agente preventivo o para el tratamiento de artritis reumatoide, un agente preventivo o para el tratamiento de soriasis, dermatitis por contacto alérgica, y dermatitis atópica, un agente preventivo o para el tratamiento de hepatitis, esteatosis hepática, lesión tóxica de hígado, cirrosis de hígado, enfermedad del hígado derivada de diabetes mellitus, un agente preventivo o para el tratamiento de rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y similares, y un agente preventivo o para el tratamiento de fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, y asma bronquial.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de amino alcohol, representado por la fórmula general (1),

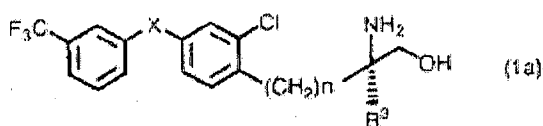
[Fórmula química 1]



[en donde R^1 representa un átomo de cloro o un grupo alquilo de cadena recta que tiene 1 a 3 átomos de carbono o grupo trifluorometilo, R^2 representa un átomo de flúor o un átomo de cloro, R^3 representa un grupo alquilo de cadena recta que tiene 1 a 3 átomos de carbono, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y n denota 2 o 3], o su sal farmacéuticamente aceptable o su hidrato.

2. El derivado de alcohol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) es un compuesto representado por la fórmula general (1a),

[Fórmula química 2]



[en donde R^3 , X, y n son como se describió anteriormente], o su sal farmacéuticamente aceptable o su hidrato.

3. El derivado de amino alcohol de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde en las fórmulas generales (1) o (1a), R^3 es un grupo metilo, o su sal farmacéuticamente aceptable o su hidrato.

4. El derivado de alcohol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) es,

1)

(R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilpentan-1-ol,

2)

(R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol,

3)

(R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenoxi)fenil]-2-metilbutan-1-ol,

4)

(R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol,

5)

(R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol,

6)

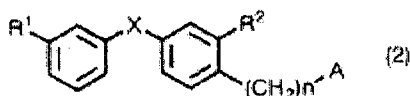
(R)-2-amino-5-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentan-1-ol, o

7)

(R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilpentan-1-ol, o su sal farmacéuticamente aceptable o su hidrato.

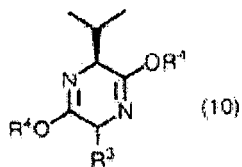
5. El derivado de alcohol de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable o su hidrato, se puede obtener mediante una etapa de permitir un compuesto representado por la fórmula general (2),

[Fórmula química 3]



[en donde R¹ representa un átomo de cloro o un grupo alquilo de cadena recta que tiene 1 a 3 átomos de carbono o grupo trifluorometilo, R² representa un átomo de flúor o un átomo de cloro, A representa un átomo de halógeno, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y n denota 2 o 3] y un compuesto representado por la fórmula general (10),

[Fórmula química 4]



[en donde R³ representa un grupo alquilo de cadena recta que tiene 1 a 3 átomos de carbono y R⁴ representa un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono] para actuar en la presencia de una base, y una etapa para someter el producto resultante a acidólisis, luego proteger adicionalmente un átomo de nitrógeno con un grupo t-butoxicarbonilo, reducir, y desproteger el átomo de nitrógeno.

6. Un fármaco que comprende el derivado de amino alcohol, o su sal farmacéuticamente aceptable o su hidrato, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como un ingrediente activo.
7. El fármaco de acuerdo con la reivindicación 6, que es un agente inmunosupresor.
8. El fármaco de acuerdo con la reivindicación 6, que es un agente para el tratamiento o prevención de reacción de rechazo de trasplantes de órganos o trasplantes de médula ósea.
9. Un fármaco que comprende el derivado de amino alcohol, o su sal farmacéuticamente aceptable o su

hidrato, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un inhibidor de calcineurina en combinación.

発信人 日本国特許庁（国際調査機関）

代理人

水野 勝文

様

あて名

〒100-0005

東京都千代田区丸の内2丁目2番3号
丸の内仲通りビル721

PCT

国際調査機関の見解書
(法施行規則第40条の2)
[PCT規則43の2.1]

発送日

(日.月.年)

02.10.2007

出願人又は代理人
の書類記号

FP0416PCT

今後の手続きについては、下記2を参照すること。

国際出願番号

PCT/JP2007/065426

国際出願日

(日.月.年) 07.08.2007

優先日

(日.月.年) 08.08.2006

国際特許分類 (IPC) Int.Cl. 補充欄参照

出願人 (氏名又は名称)

杏林製薬株式会社

1. この見解書は次の内容を含む。

- ☒ 第I欄 見解の基礎
☐ 第II欄 優先権
☐ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
☐ 第IV欄 発明の単一性の欠如
☒ 第V欄 PCT規則43の2.1(a)(i)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
☐ 第VI欄 ある種の引用文献
☐ 第VII欄 国際出願の不備
☐ 第VIII欄 国際出願に対する意見

2. 今後の手続き

国際予備審査の請求がされた場合は、出願人がこの国際調査機関とは異なる国際予備審査機関を選択し、かつ、その国際予備審査機関がPCT規則66.1の2(b)の規定に基づいて国際調査機関の見解書を国際予備審査機関の見解書とみなさない旨を国際事務局に通知していた場合を除いて、この見解書は国際予備審査機関の最初の見解書とみなされる。

この見解書が上記のように国際予備審査機関の見解書とみなされる場合、様式PCT/ISA/220を送付した日から3月又は優先日から22月のうちいずれか遅く満了する期限が経過するまでに、出願人は国際予備審査機関に、適当な場合は補正書とともに、答弁書を提出することができる。

さらなる選択肢は、様式PCT/ISA/220を参照すること。

3. さらなる詳細は、様式PCT/ISA/220の備考を参照すること。

見解書を作成した日

25.09.2007

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

関 美祝

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

9045

第1欄 見解の基礎

1. 言語に関し、この見解書は以下のものに基づき作成した。

- ☒ 出願時の言語による国際出願
☐ 出願時の言語から国際調査のための言語である _____ 語に翻訳された、この国際出願の翻訳文
(PCT規則12.3(a)及び23.1(b))

2. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に不可欠なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき見解書を作成した。

- a. タイプ ☐ 配列表
☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☐ 紙形式
☐ 電子形式
- c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれていたもの
☐ この国際出願と共に電子形式により提出されたもの
☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの

3. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

4. 補足意見：

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT規則43の2.1(a)(i)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-9	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-9	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-9	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

文献 1: WO 2004/026817 A1 (杏林製薬株式会社) 2004.04.01
請求項 1-3, 9-10, 16, 実施例 114-115, 127, 138, 184-186, 188-198, 209

請求の範囲 1-9 に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献 1 より進歩性を有さない。

文献 1 の請求項 1-3, 9-10, 16 には、一般式(1)で表されるアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物、該誘導体を有効成分とする臓器移植及び骨髄移植における拒絶反応の予防又は治療薬等である免疫抑制剤の発明が記載されている。

そして、実施例 114-115, 127, 138, 184-186, 188-198, 209 に具体例が示される化合物等に基づき、一般式(1)に例示される置換基を選択し、本願発明の化合物とすることは、当業者が容易になし得たことである。

また、本願明細書には、特定の化合物についてのみ、医薬用途としての効果を確認しているに過ぎず、文献 1 に比べて格別な効果を奏するものともいえない。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 欄の続き

C07C217/64(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/27(2006.01)i,
A61K31/4965(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i,
A61P1/16(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i,
A61P11/06(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i,
A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/30(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P37/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07C323/37(2006.01)i,
C07D241/08(2006.01)n

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

Remitente: Oficina de Patentes de Japón

Representante: Sr. Masafumi MIZUNO

Dirección: No. 2-3, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 100-0005 Japón
Edificio Marunouchi Nakadori Oficina 721

PCT

Concepto de Organización Internacional Investigadora
(Artículo 40-2 del Decreto) [Artículo 43 -2.1 de las Reglas de PCT]

Fecha de emisión: 2 de octubre de 2007

Código de documento del solicitante o representante: FP0416PCT

En cuanto al trámite que sigue véase el numeral 2.

Número de solicitud internacional: PCT/JP2007/065426

Fecha de solicitud: 7 e agosto de 2007

Fecha de prioridad: 8 de agosto de 2006

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): Véase el Recuadro Suplementario

Solicitante: KYORIN Pharmaceutical Co., Ltd.

1. En esta solicitud se incluye lo siguiente:

X Recuadro I: Base del concepto

Recuadro II: Prioridad

Recuadro III: No se ha elaborado el concepto sobre la novedad, inventiva o posible aplicación industrial

Recuadro IV: Falta de unidad de la invención

X Recuadro V: Concepto sobre la novedad, inventiva o posible aplicación industrial establecidas en el Artículo 43-2.1 de las Reglas de PCT y documentos y explicaciones de soporte

Recuadro VI: Documento de referencia

Recuadro VII: Falta de diligenciamiento de solicitud internacional

Recuadro VIII: Opinión sobre la solicitud internacional

2. Trámite que sigue

矢口 啓子
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial

Español - Japonés Japonés - Español

Resolución 829 Minjusticia

16 Octubre 2001

En caso de que se solicite evaluación previa internacional, este concepto se considera el primer concepto de la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA), menos que el solicitante haya escogido a una Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA) diferente a la Autoridad de Búsqueda Internacional y que esa Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA) haya comunicado a la Oficina internacional que el concepto de la Autoridad de Búsqueda Internacional no lo considera como concepto suyo, de acuerdo con el artículo 66.1-2(b) de las Reglas de PCT.

Si este concepto se considera como concepto de la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA), el solicitante puede presentar a la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA) la respuesta junto con la corrección adecuada antes de la expiración de un plazo de 3 meses contados a partir la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración de un plazo de 22 meses contados a partir de la fecha de prioridad, lo que expire más tarde.

En cuanto a otras opciones, véase el formulario PCT/ISA/220

3. En cuanto a más detalles, véase el formulario PCT/ISA/220

Fecha de elaboración del concepto: 25 de septiembre de 2007

Nombre y dirección:

Oficina de Patentes de Japón (ISA/JP)

Código postal 100-8915

No. 4-3, Kasumigaseki 3-chome, Chiyoda-ku, Tokio

Evaluador de la Oficina de Patentes (Funcionario autorizado): Minori SEKI

Teléfono: 03-3581-1101 Ext. 3443

4H 9045

Formulario PCT/ISA/237 (cubierta) (abril de 2005)

Concepto de la Autoridad de Búsqueda Internacional

Número de solicitud internacional: PCT/JP2007/065426

Recuadro I: Base del Concepto

1. En cuanto a la lengua este concepto se elaboró con base en:

X Solicitud internacional en el idioma en el que se presentó

Una traducción de la solicitud internacional en _____

traducción proporcionada a los fines de búsqueda internacional (Reglas de PCT 12.3(a) y 23.1 (b))

矢口 啓子
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial
Español - Japonés Japonés - Español
Resolución 829 Minjusticia
16 Octubre 2001

2. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o secuencia de aminoácidos divulgados en la solicitud internacional, esta opinión ha sido establecido sobre la base de:

a. Tipo de material

Una lista de secuencias

Tabla(s) relacionada con la lista de secuencias

b. Formato

En papel

Formato electrónico

c. Momento de la presentación

Contenido en la solicitud internacional tal como fue presentada

Presentado junto con la solicitud internacional en formato electrónico

Presentado con posterioridad a esta Autoridad de Búsqueda Internacional para los fines de la búsqueda

3. Además, en el caso de que se presente una tabla relacionada a la lista de secuencias, se presentó una declaración que informa que la secuencias presentadas o añadidas después de la solicitud sea la misma que la secuencia presentada en la solicitud o que no incluye aspectos que superan la divulgación hecha en la solicitud

4. Comentarios adicionales:

Formulario PCT/ISA/237 (Recuadro I). (Abril de 2005).

Concepto de la Autoridad de Búsqueda Internacional

Número de solicitud internacional: PCT/JP2007/065426

Recuadro V: Declaración motivada de acuerdo con el artículo 43 2.1 (a) (i) con respecto a la novedad, inventiva y posible aplicación industrial, citas y explicación en apoyo de este concepto

Novedad (N). Reclamaciones 1-9
 Reclamaciones

Inventiva (IS). Reclamaciones 1-9
 Reclamaciones

Aplicación industrial (IA). Reclamaciones 1-9
 Reclamaciones

矢口 啓子
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial
Español - Japonés Japonés - Español
Resolución 829 Minjusticia
16 Octubre 2001

2. Citas y explicaciones

Cita 1: WO2004/026817 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.) 2004.04.01
(Abril 01 de 2004)

Artículos reclamados: 1-3, 9-10, 16

Ejemplos de aplicación: 114-115, 127, 138, 184-186, 188-198, 209

La invención escrita en la reclamación 1-9 no contiene inventiva comparando con el documento 1 citado en el informe de la búsqueda internacional.

En los artículos 1-3, 9-10 y 16 de la cita 1, está escrita una invención de inmunosupresor que contiene como agente activo derivados de amino alcohol y su isómero óptico, su cloruro, hidrato y derivado admisible farmacológicamente, con el fin de prevenir y tratar el rechazo generado por el transplante de órganos y transplante de médula ósea.

Con base en los componentes cuyo ejemplo concreto se muestra en 114-115, 127, 138, 184-186, 188-198 y 209, fue fácil para la empresa nombrada seleccionar un radical alterno y crear un componente que es resultado de invención de esta solicitud.

En el detalle de esta solicitud, solamente se confirma el efecto medicinal de un componente específico, por lo tanto no se puede decir que tenga un efecto especial comparando con la cita 1.

Formulario PCT/ISA/237 (Recuadro V) (Abril de 2005).

Concepto de la Autoridad de Búsqueda Internacional

Número de solicitud internacional: PCT/JP2007/065426

Recuadro suplementario

En caso de que el espacio de algún recuadro no es suficiente:

Continuación del recuadro _____

C07C217/64(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/27(2006.01)i,
A61K31/4965(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i,
A61P1/16(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i,
A61P11/06(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i,
A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/30(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P37/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07C323/37(2006.01)i,
C07D241/08(2006.01)n

Formulario PCT/ISA/237 (Recuadro suplementario) (Abril de 2005).

矢口 啓子
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial
Español - Japonés Japonés - Español
Resolución 829 Minjusticia
16 Octubre 2001

受領書

平成19年 8月 7日
特許庁長官

識別番号
氏名(名称)

100087398
水野 勝文

様

以下の書類を受領しました。

項番	書類名	整理番号	受付番号	提出日	出願番号通知(事件の表示)
1	国際出願	FP0416PCT	50701630513	平19. 8. 7	PCT/JP2007/ 65426 以上

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し(注意: 電子データが原本となります)

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式 PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、	
0-4-1	右記によって作成された。	JPO-PAS 0341
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	FP0416PCT
I	発明の名称	アミノアルコール誘導体及びそれらを有効成分とする免疫抑制剤
II	出願人	出願人である (applicant only)
II-1	この欄に記載した者は	米国を除く全ての指定国 (all designated States except US)
II-2	右の指定国についての出願人である。	
II-4ja	名称	杏林製薬株式会社
II-4en	Name:	KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.
II-5ja	あて名	1018311 日本国
II-5en	Address:	東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地 5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018311 Japan
II-6	国籍(国名)	日本国 JP
II-7	住所(国名)	日本国 JP
II-8	電話番号	03-3293-3411
II-9	ファクシミリ番号	03-3293-3470
II-11	出願人登録番号	000001395

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し(注意 電子データが原本となります)

III-1	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 河野 靖志 KOHNO, Yasushi 3290114 日本国 栃木県下都賀郡野木町野木2399-1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 3290114 Japan 日本国 JP 日本国 JP
III-1-1	この欄に記載した者は	
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	
III-1-4ja	氏名(姓名)	
III-1-4en	Name (LAST, First):	
III-1-5ja	あて名	
III-1-5en	Address:	
III-1-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-1-7	住所(国名)	日本国 JP
III-2	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 藤井 清 FUJII, Kiyoshi 3290114 日本国 栃木県下都賀郡野木町野木2399-1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 c/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 3290114 Japan 日本国 JP 日本国 JP
III-2-1	この欄に記載した者は	
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	
III-2-4ja	氏名(姓名)	
III-2-4en	Name (LAST, First):	
III-2-5ja	あて名	
III-2-5en	Address:	
III-2-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-2-7	住所(国名)	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し(注意 電子データが原本となります)

III-3	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-3-1	この欄に記載した者は	米国のみ (US only)
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	斎藤 達洋
III-3-4ja	氏名(姓名)	SAITO, Tatsuhiko
III-3-4en	Name (LAST, First):	3290114
III-3-5ja	あて名	日本国
III-3-5en	Address:	栃木県下都賀郡野木町野木 2 3 9 9 - 1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 c/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 3290114 Japan
III-3-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-3-7	住所(国名)	日本国 JP
III-4	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-4-1	この欄に記載した者は	米国のみ (US only)
III-4-2	右の指定国についての出願人である。	栗山 和彦
III-4-4ja	氏名(姓名)	KURIYAMA, Kazuhiko
III-4-4en	Name (LAST, First):	3290114
III-4-5ja	あて名	日本国
III-4-5en	Address:	栃木県下都賀郡野木町野木 2 3 9 9 - 1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 c/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 3290114 Japan
III-4-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-4-7	住所(国名)	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し(注意 電子データが原本となります)

III-5	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 安江 徳太郎 YASUE, Tokutarou 3290114 日本国 栃木県下都賀郡野木町野木2399-1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 c/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 3290114 Japan
III-5-1	この欄に記載した者は	
III-5-2	右の指定国についての出願人である。	
III-5-4ja	氏名(姓名)	
III-5-4en	Name (LAST, First):	
III-5-5ja	あて名	
III-5-5en	Address:	
III-5-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-5-7	住所(国名)	日本国 JP
IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。	代理人 (agent) 水野 勝文 MIZUNO, Katsufumi 1000005 日本国 東京都千代田区丸の内2丁目2番3号 丸の内仲通りビル721 721, Marunouchi-Nakadori Bldg., 2-3, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1000005 Japan 03-3212-3431 03-3201-0368 100087398
IV-1-1ja	氏名(姓名)	
IV-1-1en	Name (LAST, First):	
IV-1-2ja	あて名	
IV-1-2en	Address:	
IV-1-3	電話番号	
IV-1-4	ファクシミリ番号	
IV-1-6	代理人登録番号	
IV-2	その他の代理人	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with the same address as first named agent) 岸田 正行(100067541); 高野 弘晋(100103506) KISHIDA, Masayuki(100067541); TAKANO Hiroyuki(100103506)
IV-2-1ja	氏名	
IV-2-1en	Name(s)	
V	国の指定	
V-1	この願書を用いてされた国際出願は、規則4.9(a)に基づき、国際出願の時点で拘束される全てのPCT締約国を指定し、取得しうるあらゆる種類の保護を求め、及び該当する場合には広域と国内特許の両方を求める国際出願となる。	

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し(注意 電子データが原本となります)

VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張	2006年 08月 08日 (08.08.2006)	
VI-1-1	出願日		
VI-1-2	出願番号	2006-215281	
VI-1-3	国名	日本国 JP	
VI-2	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の 番号のものについては、出願書 類の認証謄本を作成し国際事務 局へ送付することを、受理官庁 に対して請求している。	VI-1	
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)	
VIII	申立て	申立て数	
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	-	
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国際出 願日における出願人の資格に関する 申立て	-	
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国際出 願日における出願人の資格に関する 申立て	-	
VIII-4	発明者である旨の申立て(米国を指定国と する場合)	-	
VIII-5	不利にならない開示又は新規性喪失 の例外に関する申立て	-	
IX	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
IX-1	願書(申立てを含む)	6	✓
IX-2	明細書	51	✓
IX-3	請求の範囲	3	✓
IX-4	要約	1	✓
IX-5	図面	0	-
IX-7	合計	61	
	添付書類	添付	添付された電子データ
IX-8	手数料計算用紙	-	✓
IX-17	PCT-SAFE 電子出願	-	-
IX-19	要約書とともに提示する図の番号		
IX-20	国際出願の使用言語名	日本語	
X-1	出願人、代理人又は代表者の記名押印	/100087398/	
X-1-1	氏名(姓名)	水野 勝文	
X-1-2	署名者の氏名		
X-1-3	権限		

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し(注意 電子データが原本となります)

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類 の実際の受理の日	
10-2	図面	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類 を補完する書類又は図面であつ てその後期間内に提出されたも のの実際の受理の日(訂正日)	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づ く必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際 調査機関に調査用写しを送付していない	

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

Recibo de Solicitud

Código de identificación: 100087398
 Nombre: Sr. Masafumi MIZUNO

He recibido los siguientes documentos:

Número: 1
 Nombre del documento: Solicitud internacional
 Código: FP0416PCT
 Número de recepción: 50701630513
 Fecha de presentación: 7 de agosto de 2007
 Número de solicitud (indicación del caso): PCT/JP2007/65426

7 de agosto de 2007

Director de la Oficina de Patentes de Japón

FP0416PCT

1/6

Solicitud Internacional basada en el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Copia en papel (Nota: El original son datos electrónicos.)

- 0 Recuadro para la autoridad
- 0-1 Número de solicitud internacional
- 0-2 Fecha de solicitud internacional
- 0-3 Sello de recepción
- 0-4 Formulario PCT/RO/101
- 0-4-1 Esta solicitud internacional basada en el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes se elaboró por:
- 0-5 Declaración
- 0-6 Autoridad receptora designada por el solicitante
- 0-7 Número de documentos del solicitante o del Agente
- 1 Nombre de la invención

JPO-PAS
0341

Oficina de Patentes de
Japón (RO/JP)
FP0416PCT

Derivados de amino alcohol
y inmunosupresor que

天口 裕子
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial
Español - Japonés Japonés - Español
Resolución 829 Minjusticia
16 Octubre 2001

		contiene principalmente derivados de amino alcohol
II	Solicitante	
II-1	El que inscribió este recuadro es el	Solicitante
II-2	solicitante del país indicado.	Todos los países designados excepto los Estados Unidos
II-4	Nombre	KYORIN Pharmaceutical
japonés		Co., Ltd.
II-4	Nombre	KYORIN Pharmaceutical
inglés		Co., Ltd.
II-5	Dirección	No. 5, Kanda Surugadai 2- chome, Chiyoda-ku, Tokio
japonés		1018311 Japón
II-5	Dirección	No. 5, Kanda Surugadai 2- chome, Chiyoda-ku, Tokio
inglés		1018311 Japón
II-6	Nacionalidad (nombre del país)	Japón JP
II-7	Dirección (nombre del país)	Japón JP
II-8	Número de teléfono	03-3293-3411
II-9	Número de fax	03-3293-3470
II-11	Número de registro del solicitante	000001395

FP0416PCT

2/6

Solicitud Internacional basada en el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Copia en papel (Nota: El original son datos electrónicos.)

III-1	Otro solicitante o inventor	
III-1-1	El que inscribió este recuadro es	Solicitante e inventor
III-1-2	el solicitante del país indicado.	Solamente Estados Unidos
III-1-4	Nombre	Yasushi KOHNO
japonés		
III-1-4	Nombre	Yasushi KOHNO
inglés		
III-1-5	Dirección	Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
japonés		No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114 Japón
III-1-5	Dirección	Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
inglés		No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi,

天 12 路子
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial
Español - Japonés Japonés - Español
Resolución 829 Minjusticia
16 Octubre 2001

III-1-6	Nacionalidad (nombre del país)	Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114 Japón
III-1-7	Dirección (nombre del país)	Japón JP
III-2	Otro solicitante o inventor	Japón JP
III-2-1	El que inscribió este recuadro es	Solicitante e inventor
III-2-2	el solicitante del país indicado.	Solamente Estados Unidos
III-2-4	Nombre	Kiyoshi FUJII
japonés		
III-2-4	Nombre	Kiyoshi FUJII
inglés		
III-2-5	Dirección	Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
japonés		No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114 Japón
III-2-5	Dirección	Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
inglés		No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114 Japón
III-2-6	Nacionalidad (nombre del país)	Japón JP
III-2-7	Dirección (nombre del país)	Japón JP

FP0416PCT

3/6

Solicitud Internacional basada en el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Copia en papel (Nota: El original son datos electrónicos.)

III-3	Otro solicitante o inventor	
III-3-1	El que inscribió este recuadro es	Solicitante e inventor
III-3-2	el solicitante del país indicado.	Solamente Estados Unidos
III-3-4	Nombre	Tatsuhiro SAITO
japonés		
III-3-4	Nombre	Tatsuhiro SAITO
inglés		
III-3-5	Dirección	Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
japonés		No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114 Japón

矢口 裕子
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial

Español - Japonés Japonés - Español

Resolución 829 Minjusticia

16 Octubre 2001

III-3-5 inglés	Dirección	Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114 Japón
III-3-6	Nacionalidad (nombre del país)	Japón JP
III-3-7	Dirección (nombre del país)	Japón JP
III-4	Otro solicitante o inventor	
III-4-1	El que inscribió este recuadro es	Solicitante e inventor
III-4-2	el solicitante del país indicado.	Solamente Estados Unidos
III-4-4	Nombre	Kazuhiko KURIYAMA
japonés		
III-4-4	Nombre	Kazuhiko KURIYAMA
inglés		
III-4-5	Dirección	Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114 Japón
japonés		
III-4-5	Dirección	Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114 Japón
inglés		
III-4-6	Nacionalidad (nombre del país)	Japón JP
III-4-7	Dirección (nombre del país)	Japón JP

FP0416PCT

4/6

Solicitud Internacional basada en el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Copia en papel (Nota: El original son datos electrónicos.)

III-5	Otro solicitante o inventor	
III-5-1	El que inscribió este recuadro es	Solicitante e inventor
III-5-2	el solicitante del país indicado.	Solamente Estados Unidos
III-5-4	Nombre	Tokutarou YASUE
japonés		
III-5-4	Nombre	Tokutarou YASUE
inglés		
III-5-5	Dirección	Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical
japonés		

矢口 啓子
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial
Español - Japonés Japonés - Español
Resolución 829 Minjusticia
16 Octubre 2001

		Co., Ltd. No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114 Japón Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114 Japón Japón JP Japón JP
III-5-5 inglés	Dirección	
III-5-6	Nacionalidad (nombre del país)	
III-5-7	Dirección (nombre del país)	
IV-1	Agente o representante común, destino de notificación La siguiente persona actúa ante las Autoridades Internacionales por el solicitante	Agente
IV-1-1 japonés	Nombre	Masafumi MIZUNO
IV-1-1 inglés	Nombre	Masafumi MIZUNO
IV-1-2 japonés	Dirección	No. 2-3, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 100-0005 Japón Edificio Marunouchi Nakadori Oficina 721
IV-1-2 inglés	Dirección	No. 2-3, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 100-0005 Japón Edificio Marunouchi Nakadori Oficina 721
IV-1-3	Número de teléfono	03-3212-3431
IV-1-4	Número de fax	03-3201-0368
IV-1-6	Número de registro de representante	100087398
IV-2	Otro Agente	Agente adicional con la misma dirección que el Agente principal Masayuki KISHIDA (100067451) Hiroyuki TAKANO (100103506) Masayuki KISHIDA (100067451) Hiroyuki TAKANO (100103506).
IV-2-1 japonés	Nombre	
IV-2-1 inglés	Nombre	
V	Designación del país	
V-1	La solicitud internacional realizada en este formulario se convierte en la solicitud internacional basada en la regla 4.9(a) con que se designan	

天口 啓子
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial
Español - Japonés Japonés - Español
Resolución 829 Minjusticia
16 Octubre 2001

todos los países pactantes del PCT restringidos al momento de la presentación de la solicitud, que se solicita todos los tipos de protección obtenibles y en caso correspondiente se puede solicitar la patente nacional y de la multi zona.

FP0416PCT

5/6

Solicitud Internacional basada en el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Copia en papel (Nota: El original son datos electrónicos.)

- | | | |
|--------|--|--|
| VI-1 | Prioridad solicitada de acuerdo con la solicitud nacional realizada con anticipación | |
| VI-1-1 | Fecha de solicitud | 8 de agosto de 2006 |
| VI-1-2 | Número de solicitud | 2006-215281 |
| VI-1-3 | Nombre del país | Japón JP |
| VI-2 | Solicitud de envío de certificado de prioridad | |
| | Había solicitado a la autoridad receptora que elaborara la copia certificada de la solicitud presentada con el número aquí citado y que la enviara a la Oficina Internacional. | VI-1 |
| VII-1 | Autoridad de Búsqueda Internacional designada (ISA). | Oficina de Patentes de Japón (ISA/JP). |
| VIII | Aclaraciones | Número de aclaraciones |
| VIII-1 | Aclaración relacionada a la identificación del inventor | |
| VIII-2 | Aclaración relacionada a la calidad de solicitante a la fecha de solicitud internacional de patente | |
| VIII-3 | Aclaración relacionada a la calidad de solicitante a la fecha de solicitud internacional de prioridad por la solicitud realizada con anticipación | |
| VIII-4 | Aclaración de inventor (cuando se designa los Estados Unidos) | |
| VIII-5 | Aclaración relacionada con la | |

矢口 啓子
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial
Español - Japonés Japonés - Español
Resolución 829 Minjusticia
16 Octubre 2001

IX	publicación no desfavorable o excepción de la pérdida de novedad Consulta	Número de hojas	Datos electrónicos anexos
IX-1	Solicitud	6	X
IX-2	Detalle	51	X
IX-3	Ámbito de solicitud	3	X
IX-4	Resumen	1	X
IX-5	Plano	0	-
IX-7	Total	61	
IX-8	Anexos	Anexos	Datos electrónicos anexos
	Formulario de cálculo de derechos	-	X
IX-17	Solicitud electrónica PCT-SAFE	-	-
IX-19	Número del plano que se presenta junto con el resumen		
IX-20	Idioma usado en la solicitud internacional	Japonés	
X-1	Firma y sello del solicitante, agente o representante	/100087398/	
X-1-1	Nombre y apellido	Masafumi MIZUNO	
X-1-2	Nombre y apellido del firmante		
X-1-3	Facultad		

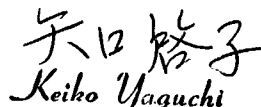
FP0416PCT

6/6

Solicitud Internacional basada en el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Copia en papel (Nota: El original son datos electrónicos.)

Recuadro para la Autoridad Receptora	
10-1	Fecha de recepción real de los documentos presentados como solicitud internacional
10-2	Planos
10-2-1	Recibidos
10-2-2	Hay planos que faltan
10-3	Fecha de recepción real de los documentos o planos presentados luego dentro del plazo definido, que complementan a los documentos presentados como solicitud


 Keiko Yaguchi
 Traductor e Intérprete Oficial
 Español - Japonés Japonés - Español
 Resolución 829 Minjusticia
 16 Octubre 2001

- internacional (Fecha de corrección)
- 10-4 Fecha de recepción de
suplementos necesarios de acuerdo
con el artículo 11-(2) del PCT
- 10-5 Autoridad de Búsqueda
Internacional designada por el
solicitante
- 10-6 Por el no pago de derechos de
búsqueda, no se ha enviado la
copia para la búsqueda
correspondiente a la autoridad de
búsqueda internacional

ISA/JP

Recuadro para la Oficina Internacional

- 11-1 Fecha de recepción del original del
registro

矢口 啓子
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial
Español - Japonés Japonés - Español
Resolución 829 Minjusticia
16 Octubre 2001

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年2月14日 (14.02.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/018447 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 217/64 (2006.01)	A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)	A61P 21/04 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)	A61P 25/30 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 37/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 37/06 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)	A61P 37/08 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	C07C 323/37 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)	C07D 241/08 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)	

〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 2 3 9 9 - 1
杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 斎藤
達洋 (SAITO, Tatsuhiko) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下
都賀郡野木町野木 2 3 9 9 - 1 杏林製薬株式会社
創薬研究所内 Tochigi (JP). 栗山 和彦 (KURIYAMA,
Kazuhiko) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町
野木 2 3 9 9 - 1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内
Tochigi (JP). 安江 徳太郎 (YASUE, Tokutarou) [JP/JP];
〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 2 3 9 9 - 1
杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP).

(74) 代理人: 水野 勝文, 外 (MIZUNO, Katsufumi et al.);
〒1000005 東京都千代田区丸の内 2 丁目 2 番 3 号 丸
の内仲通りビル 7 2 1 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2007/065426

(22) 国際出願日:

2007年8月7日 (07.08.2007)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2006-215281 2006年8月8日 (08.08.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林
製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台
2 丁目 5 番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 河野 靖志
(KOHNO, Yasushi) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀
郡野木町野木 2 3 9 9 - 1 杏林製薬株式会社 創薬
研究所内 Tochigi (JP). 藤井 清 (FUJII, Kiyoshi) [JP/JP];

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

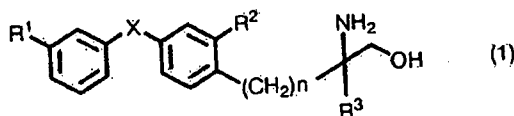
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(54) Title: AMINOALCOHOL DERIVATIVE AND IMMUNOSUPPRESSANT CONTAINING THE SAME AS ACTIVE IN-
GREDIENT

(54) 発明の名称: アミノアルコール誘導体及びそれらを有効成分とする免疫抑制剤



(57) Abstract: Disclosed is an aminoalcohol derivative which
is useful as an excellent immunosuppressant. Specifically dis-
closed is an aminoalcohol derivative represented by the general
formula (1) below, which is a highly safe compound having ex-
cellent immune suppressing activity.

(57) 要約: 【課題】 優れた免疫抑制剤として有用なア
ミノアルコール誘導体を提供する。【解決手段】 免疫抑制作用を有し、かつ安全性の高い化合物を創製すべく鋭
意研究を重ねた結果、一般式 (1) で表されるアミノアルコール誘導体が優れた免疫抑制作用を有することを見出
した。

WO 2008/018447 A1

矢口 裕子
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial
Español - Japonés Japonés - Español
Resolución 829 Minjusticia
16 Octubre 2001

(12) Solicitud Internacional publicada de acuerdo con el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

(19) Oficina Internacional de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual

(43) Fecha de publicación internacional: 14 de febrero de 2008

(10) Número de publicación internacional: WO 2008/018447 A1

(51) Clasificación de patente internacional:

C07C217/64(2006.01)	A61P19/02(2006.01)
A61K31/137(2006.01)	A61P21/04(2006.01)
A61K31/27(2006.01)	A61P25/00(2006.01)
A61K31/4965(2006.01)	A61P25/30(2006.01)
A61K45/00(2006.01)	A61P27/02(2006.01)
A61P1/04(2006.01)	A61P29/00(2006.01)
A61P1/16(2006.01)	A61P37/00(2006.01)
A61P11/00(2006.01)	A61P37/06(2006.01)
A61P11/02(2006.01)	A61P37/08(2006.01)
A61P11/06(2006.01)	A61P43/00(2006.01)
A61P13/12(2006.01)	C07C323/37(2006.01)
A61P17/02(2006.01)	C07D241/08(2006.01)
A61P17/06(2006.01)	

(21) Número de solicitud internacional: PCT/JP2007/065426

(22) Fecha de solicitud internacional: 7 de agosto de 2007

(25) Idioma de la solicitud internacional: japonés

(26) Idioma en que se hizo la publicación internacional: japonés

(30) Datos de la prioridad: Solicitud de patente nacional: 2006-215281
8 de agosto de 2006 JP

(71) Solicitante (sobre todos los países designados excepto los Estados Unidos):
KYORIN Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018311 Japón

(72) Inventor: y

(75) Inventor y solicitante (sobre los Estados Unidos): Yasushi KOHNO (JP/JP).
Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114
Japón

Kiyoshi FUJII (JP/JP)

Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114
Japón

Tatsuhiro SAITO (JP/JP)

Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114
Japón

Kazuhiko KURIYAMA (JP/JP)

Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114
Japón

Tokutarou YASUE (JP/JP)

Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114
Japón

(74) Agente: Masafumi MIZUNO y otros

No. 2-3, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 100-0005 Japón
Edificio Marunouchi Nakadori Oficina 721

(81) Países designados (Menos que haya alguna indicación, es posible tener protección nacional de todo tipo.): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GGT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(84) Países designados (Menos que haya alguna indicación, es posible tener protección de multi zona de todo tipo): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europa (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Anexos que se publican: Informe de la búsqueda internacional

(54) Título de la invención: Derivados de amino alcohol e inmunosupresor que contiene principalmente derivados de amino alcohol

矢口 裕子
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial
Español - Japonés Japonés - Español
Resolución 829 Minjusticia
16 Octubre 2001

(57) Resumen: Suministrar derivados de amino alcohol que sirve como excelente inmunosupresor

Se ha encontrado que el derivado de amino alcohol que se muestra con la siguiente fórmula general (1) contiene una función excelente inmunosupresora, que es un componente de alta seguridad.

矢口 啓子
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial
Español - Japonés Japonés - Español
Resolución 829 Minjusticia
16 Octubre 2001.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

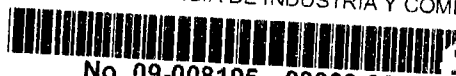
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008195- -00000-0000

Fecha

Fecha: 2009-01-29 15:22:32 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 146

arrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia