



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

QF



Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda



SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

09-8201

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADO AMINO FOSFATO Y MODULADOR DEL RECEPTOR SLP QUE
TIENEN EL MISMO INGREDIENTE ACTIVO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07F 9/09

71. SOLICITANTE

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

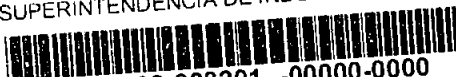
DOMICILIO

CHIYODA-KU, TOKYO, JAPON.

74. APODERADO

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D. C.,



No. 09-008201- -00000-0000

Fecha: 2009-01-29 15:25:36
Tra. 11 PATENTE/II
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONAL
Folios: 140

**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/JP2007/065397

Fecha

07 de agosto de 2007

Publicación Internacional No.

WO 2008/018427 A1

Fecha

14 de febrero de 2008

6 **TITULO (54)** DERIVADO AMINO FOSFATO Y MODULADOR DEL RECEPTOR S1P QUE TIENEN EL MISMO INGREDIENTE ACTIVO.

7 **Clasificación Internacional (51)** C07F 9/09

8 **Prioridad**

(33) País de Origen
JAPÓN

(32) Fecha

8 de agosto de 2006

(31) Número de Solicitud

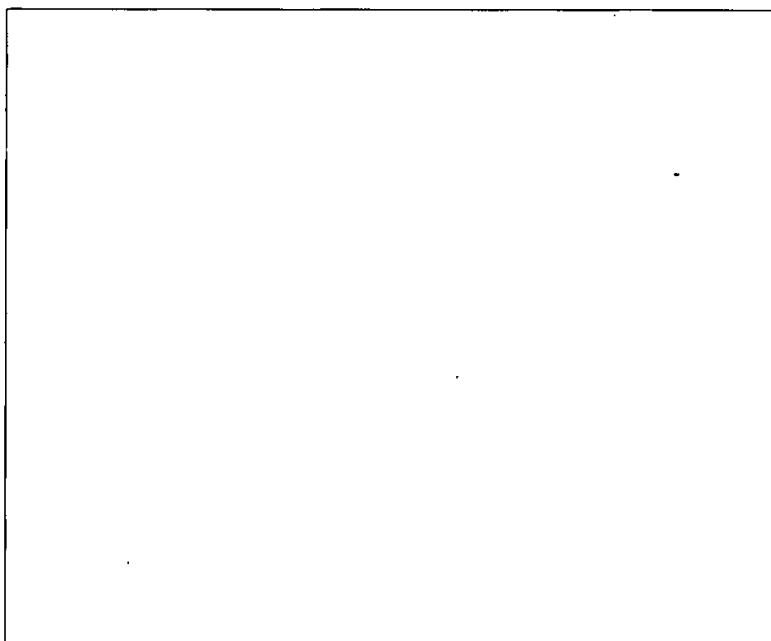
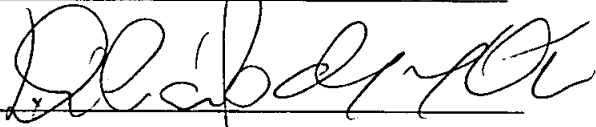
2006-215280

SI ☒ NO ☐

9 **Comprobante de pago No.** 8 - 98.790 // 09 - 2.787

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'ALEMANFIRMA: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 98,790
FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008201- -00000-0000

Fecha: 2009-01-29 15:25:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

***** 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

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

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 : _____

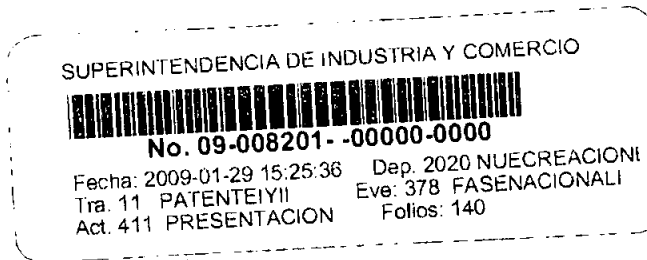
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

9-2089
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 2,787
FECHA : ENERO 13 DE 2009



***** 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#D ANTR
		TOTAL :	\$ 39,000.00

SON: TREINTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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 100-8311 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 enseñas 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 / signature

on this 9th day of July

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.

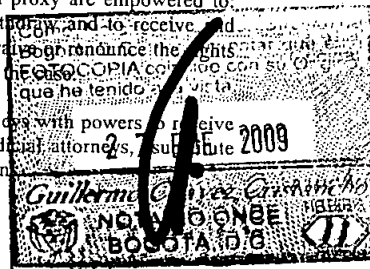
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair 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 attorney with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitution.



Granted and signed at Tokyo, Japan

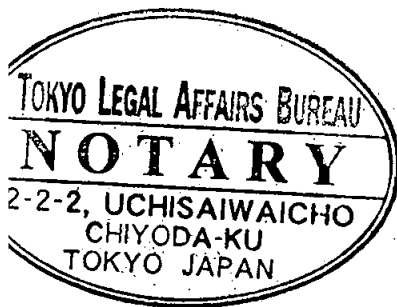
of 2008

Registration No. 1644 , 2008

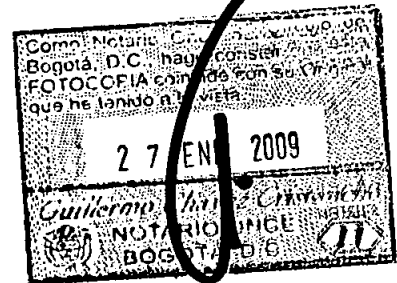
NOTARIAL CERTIFICATE

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



嘱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、嘱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

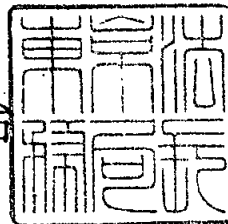
証 明

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- No 002944
9. Seal/stamp:
10. Signature



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

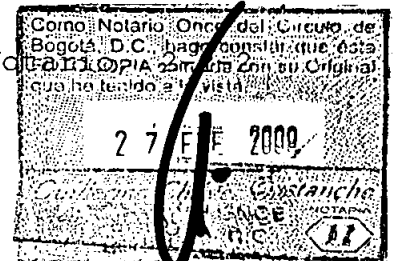
CERTIFICADO NOTARIAL

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 Itaru KOJO, Uchisaiwaicho, Chiyoda-ku, Tokio, Japón



APOSTILLA

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

1. País: JAPÓN

Este documento público

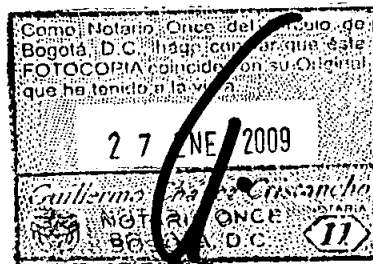
2. Ha sido firmado por HIROSHI NAKAJIMA

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



Memorandum
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

126806

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

126806

126806

2008 OCT 30 A 10:43

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

ANEXOS

INVENTORES

) **KOHNO, Yasushi**
(c/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 2399-1, Nogi, Nogi-machi,
Shimotsuga-gun, Tochigi 329-0114, Japón);

) **FUJII, Kiyoshi**
(c/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 2399-1, Nogi, Nogi-machi,
Shimotsuga-gun, Tochigi 329-0114, Japón);

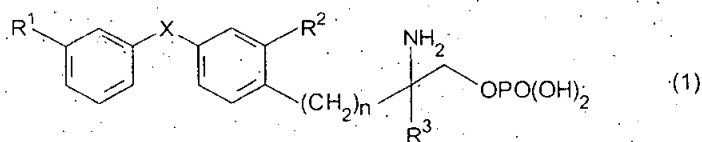
) **SAITO, Tatsuhiro**
(c/o Discovery Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 2399-1, Nogi, Nogi-machi,
Shimotsuga-gun, Tochigi 329-0114, Japón).

RESUMEN

Proporcionar un derivado amino fosfato que tiene una excelente acción moduladora del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P).

Como resultado de la investigación intensiva continuada para crear un compuesto altamente seguro que tiene una acción moduladora del receptor S1P, se ha descubierto que un derivado amino fosfato representado por la siguiente fórmula general (1),

[Fórmula química 1]



tiene una fuerte acción moduladora del receptor S1P.

[Dibujo seleccionado] ninguno.

DESCRIPCIÓN

DERIVADO AMINO FOSFATO Y MODULADOR DEL RECEPTOR S1P QUE TIENEN EL MISMO INGREDIENTE ACTIVO

CAMPO TÉCNICO

[0001]

La presente invención se refiere a un derivado amino fosfato altamente seguro útil como modulador del receptor S1P (esfingosina-1-fosfato), y una sal y un hidrato de éste.

ARTE PREVIO

[0002]

Aunque se ha considerado que la esfingosina-1-fosfato (S1P) era solamente un metabolito intermedio en el metabolismo de la esfingosina, se ha reportado que la S1P tiene una actividad estimulante del crecimiento celular y una acción de control de la función de movimiento celular. Por lo tanto, es claro que la S1P es un nuevo mediador de lípidos que muestra una variedad de funciones fisiológicas, tales como actividad apoptótica, acción reguladora de la morfología celular, y vasoconstricción (Documentos 1 y 2 no patentados). Aunque este lípido tiene dos acciones, como un segundo mensajero intra-celular y como un mediador inter-celular, la investigación relacionada con su acción como mediador inter-celular está especialmente activa. Se ha reportado que la señalización se lleva a cabo vía una pluralidad de receptores de proteína G conjugada (Gen de

Diferenciación endotelial, EDG) que están presentes en la superficie de la membrana celular (Documentos 1 y 3 no patentados). Actualmente, se conocen cinco sub-tipos de receptores S1P, Edg-1, Edg-3, Edg-5, Edg-6 y Edg-8, los cuales se refieren respectivamente como S1P₁, S1P₃, S1P₂, S1P₄ y S1P₅.

[0003]

De las varias investigaciones relacionadas con estos receptores S1P, se ha reportado que el así llamado modulador del receptor S1P, que presenta una actividad agonista o una actividad antagonista para tales receptores, demuestra efectividad contra una amplia variedad de enfermedades. Por ejemplo, se ha divulgado que un compuesto que actúa sobre Edg-5 (S1P₂) es efectivo contra arteriosclerosis, fibrosis renal, fibrosis hepática, (Documento 1 Patente). Además se ha divulgado que un compuesto que actúa sobre Edg-1 (S1P₁), Edg-3 (S1P₃), o Edg-5 es efectivo como tratamiento y como agente preventivo para enfermedades respiratorias tales como asma bronquial crónica, hamartoangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), neumonitis, neumonía intersticial idiopática, cáncer de pulmón, e hipersensibilidad a la neumonía (Documento 2 Patente). Además se ha divulgado que un compuesto que tiene actividad agonista Edg-1 es efectivo para el tratamiento y como agente de prevención para la arterioesclerosis obliterante, tromboangitis obliterante, enfermedad de Buerger, enfermedad arterial periférica por neuropatía diabética, septicemia, angitis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto del miocardio, estado edematoso, arteriosclerosis, várices tales como hemorroides, fisuras

anales, y fistula anal, aneurisma aórtico disecante, angina pectoris, DIC, pleuresía, falla cardíaca congestiva, falla multi-orgánica, escaras, quemaduras, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, trasplante de corazón, trasplante de riñón, injerto de piel, trasplante de hígado, trasplante de médula espinal, pérdida de hueso, hepatitis crónica, cirrosis hepática, falla renal crónica, y esclerosis glomerular focal (Documento 3, Patente).

[0004]

Además se ha reportado que compuestos que tienen una actividad agonista del receptor ($S1P_1$) regulan la migración de leucocitos (Documentos 4 y 5 no patentados). También se ha divulgado que, en adición a que sean efectivos para trasplantes de varios órganos y GVHD las series de derivados introducidos en estos documentos no patentados son efectivos para artritis reumatoidea, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes mellitas tipo I y II, enfermedades auto-inmunes tales como enfermedad de Crohn, enfermedades alérgicas tales como dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica por contacto y enfermedades inflamatorias tales como enfermedad inflamatoria del bazo o colitis ulcerativa (Documentos 4 y 5 no patentados). Además, un derivado fosfato análogo al que se divulga en los Documentos 4 y 5 no patentados, se ha divulgado también como un antagonista del receptor $S1P_1$ (Documento 6 no patentado). Recientemente, se han divulgado varios compuestos tales como derivados amino alcohol, derivados fosfato, y derivados carboxilato, como moduladores de los

receptores S1P₁ hasta S1P₅ enfocados sobre receptores S1P₁ o como agentes inmuno-supresores (Documentos 7 a 62 patentes).

[0005]

Además, puesto que los receptores S1P₄ se encuentran ampliamente concentrados en células inmuno-competentes, tales como leucocitos, y en órganos que contribuyen mucho al sistema inmune, se sugiere que los receptores S1P₄ tienen una fuerte contribución al sistema inmune. De hecho, compuestos que tienen actividad agonista S1P₄ han sido divulgados para enfermedades auto-inmunes tales como SLE y reumatismo, asma, enfermedades alérgicas tales como dermatitis atópica, y remedios para enfermedades inflamatorias (Documentos 30, 35 y 46 patentes).

[0006]

Por lo tanto, aún cuando se presta gran atención al rendimiento que están dando las drogas agonistas del receptor S1P₁ que pueden tener alto potencial desconocido en una amplia variedad de aplicaciones médicas, no todas las drogas agonistas del receptor S1P₁ proporcionan una acción deseable en el cuerpo.

[0007]

Por ejemplo, un agonista del receptor S1P que presenta efectividad en ensayos clínicos al suprimir el rechazo en trasplante de órganos se encuentra que produce, después de la administración bradicardia como efecto colateral. Este efecto reportado probablemente es causado por la actividad agonista para el receptor S1P₃ (Documentos 6 y 7 no patentados). Además, también se ha reportado que la actividad agonista para el receptor S1P₃ obstruye el flujo de

sangre del miocardio (Documento 8 no patentado), y causa espasmos en las arterias cerebrales (Documento 9 no patentado), y edema pulmonar (Documento 10 no patentado).

[Documento 1 Patente] WO 0198301 Folleto

5 [Documento 2 Patente] WO 03020313 Folleto

[Documento 3 Patente] WO 02092068 Folleto

[Documento 4 Patente] WO 0218395 Folleto

[Documento 5 Patente] WO 02076995 Folleto

[Documento 6 Patente] Solicitud de Patente Japonesa Puesta en
) consideración No. 2003-137894.

[Documento 7 Patente] WO 03040097 Folleto

[Documento 8 Patente] WO 02064616 Folleto

[Documento 9 Patente] WO 02062389 Folleto

[Documento 10 Patente] Solicitud de Patente Japonesa Puesta en
5 consideración No. 2002-316985.

[Documento 11 Patente] Solicitud de Patente Japonesa Puesta en
consideración No. 2003-267936.

[Documento 12 Patente] WO 03051876 Folleto

[Documento 13 Patente] WO 03061567 Folleto

) [Documento 14 Patente] WO 03062248 Folleto

[Documento 15 Patente] WO 03062252 Folleto

[Documento 16 Patente] WO 03073986 Folleto

[Documento 17 Patente] WO 03074008 Folleto

[Documento 18 Patente]	WO 03105771 Folleto
[Documento 19 Patente]	WO 04010949 Folleto
[Documento 20 Patente]	WO 04024673 Folleto
[Documento 21 Patente]	WO 04058140 Folleto
[Documento 22 Patente]	WO 04071442 Folleto
[Documento 23 Patente]	WO 04096752 Folleto
[Documento 24 Patente]	WO 04096757 Folleto
[Documento 25 Patente]	WO 04103279 Folleto
[Documento 26 Patente]	WO 04103306 Folleto
[Documento 27 Patente]	WO 04103309 Folleto
[Documento 28 Patente]	WO 04110979 Folleto
[Documento 29 Patente]	WO 04113330 Folleto
[Documento 30 Patente]	WO 04074297 Folleto
[Documento 31 Patente]	WO 05014603 Folleto
[Documento 32 Patente]	WO 05020882 Folleto
[Documento 33 Patente]	WO 04002531 Folleto
[Documento 34 Patente]	WO 05032465 Folleto
[Documento 35 Patente]	WO 05041899 Folleto
[Documento 36 Patente]	WO 05058848 Folleto
[Documento 37 Patente]	WO 05070886 Folleto
[Documento 38 Patente]	WO 05082089 Folleto
[Documento 39 Patente]	WO 05082841 Folleto
[Documento 40 Patente]	WO 05021503 Folleto

[Documento 41 Patente]	WO 05040091 Folleto
[Documento 42 Patente]	WO 05085179 Folleto
[Documento 43 Patente]	WO 05118523 Folleto
[Documento 44 Patente]	WO 05014525 Folleto
[Documento 45 Patente]	WO 06020951 Folleto
[Documento 46 Patente]	WO 06001463 Folleto
[Documento 47 Patente]	WO 03029184 Folleto
[Documento 48 Patente]	WO 03029205 Folleto
[Documento 49 Patente]	WO 0406817 Folleto
[Documento 50 Patente]	WO 04074297 Folleto
[Documento 51 Patente]	WO 05021503 Folleto
[Documento 52 Patente]	Solicitud de Patente Japonesa Puesta en consideración No. 2004-307439.
[Documento 53 Patente]	Solicitud de Patente Japonesa Puesta en consideración No. 2004-307440.
[Documento 54 Patente]	Solicitud de Patente Japonesa Puesta en consideración No. 2004-307441.
[Documento 55 Patente]	Solicitud de Patente Japonesa Puesta en consideración No. 2004-307442.
[Documento 56 Patente]	WO 06041015 Folleto
[Documento 57 Patente]	Solicitud de Patente Japonesa Puesta en consideración No. 2004-137208.

- [Documento 58 Patente] Solicitud de Patente Japonesa Puesta en consideración No. 2005-41867.
- [Documento 59 Patente] Solicitud de Patente Japonesa Puesta en consideración No. 2005-47899.
- [Documento 60 Patente] WO 05040091 Folleto
- [Documento 61 Patente] WO 05063671 Folleto
- [Documento 62 Patente] WO 05079788 Folleto
- [Documento 1 no Patentado] Y. Takuma et al., Mol. Cell. Endocrinol., 177, 3 (2001)
- [Documento 2 no Patentado] Y. Igarashi, Ann. N. Y. Acad. Sci., 845, 19 (1998).
- [Documento 3 no Patentado] H. Okazaki et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 190, 1104 (1993).
- [Documento 4 no Patentado] S. Mandala et al., Science, 296, 346 (2002).
- [Documento 5 no Patentado] V. Brinkmann et al., J. Biol. Chem., 277 y 21453 (2002).
- [Documento 6 no Patentado] M. G. Sanna et al., J. Biol. Chem., 279, 13839 (2004).
- [Documento 7 no Patentado] M. Forrest et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 309, 758 (2004).
- [Documento 8 no Patentado] B. Levkau et al., Circulation, 110, 3358 (2004).
- [Documento 9 no Patentado] S. Salomone et al., Eur. J. Pharmacol. 469, 125 (2003).
- [Documento 10 no Patentado] Y. Gon et al., PNAS 102, 9270 (2005).

DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

PROBLEMAS A SER RESUELTOS POR LA INVENCION

[0008]

Es objeto de la presente invención proporcionar un derivado amino fosfato que tiene una actividad de agonista débil para receptores S1P₃, una excelente actividad agonista para receptores S1P₁ y S1P₄, y pocos efectos colaterales.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

[0009]

Como resultado de la investigación intensiva continuada para crear un compuesto altamente seguro que tenga una actividad agonista para receptores S1P₁ y S1P₄, y una actividad agonista débil para un receptor S1P₃, los presentes inventores descubrieron que un derivado amino fosfato novedoso puede lograr el objetivo anterior, por lo cual que completa la presente invención.

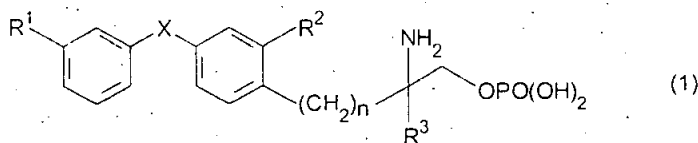
[0010]

Específicamente, la presente invención se refiere a:

- 1) Un derivado amino fosfato representado por la fórmula general (1),

[0011]

[Fórmula química 1]



[0012]

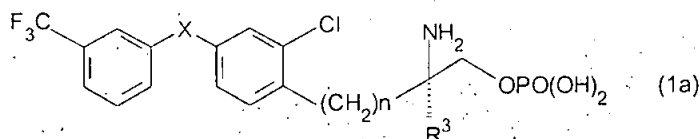
[En donde R^1 representa un átomo de cloro o un grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con halógenos, R^2 representa un átomo de flúor o un átomo de cloro, R^3 representa un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 1 a 3 átomos de carbono, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y n indica 2 ó 3], o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de éste.

[0013]

2). El derivado amino fosfato de acuerdo con 1), donde el compuesto representado por la fórmula general (1) está representado por la fórmula general (1 a),

[0014]

[Fórmula química 2]



[0015]

[En donde R^3 , X, y n son como se describieron anteriormente], o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de éste.

[0016]

3) El derivado amino fosfato de acuerdo con 1) o 2), en donde en la fórmula general (1) o (1 a), R^3 es un grupo metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de éste.

[0017]

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

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenóxi)fenilo]-2-metilpentil fosfónico,

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenilo]-2-metilpentil fosfónico,

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenóxi)fenilo]-2-metilbutil fosfónico,

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenilo]-2-metilbutil fosfónico,

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenilo]-2-metilpentil fosfónico,

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenilo]-2-metilpentil fosfónico, o

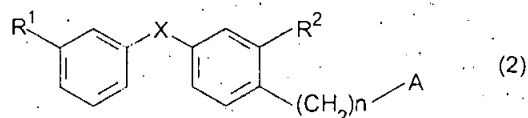
Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenilo]-2-propilpentil fosfónico, o una sal aceptable farmacéuticamente o un hidrato de éste.

[0018]

5) El derivado amino fosfato de acuerdo con 1) que se produce mediante una etapa que permite la formación de un compuesto representado por la fórmula general (2),

[0019]

[Fórmula química 3]

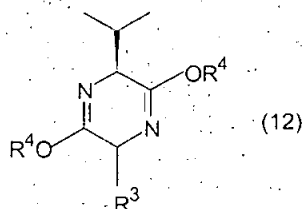


[0020]

[En donde R^1 representa un átomo de cloro o un grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con halógenos, 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 indica 2 ó 3], y un compuesto representado por la fórmula general (12),

[0021]

[Fórmula química 4]



[0022]

[En donde R^3 representa un grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; y R^4 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono], para actuar en presencia de una base, una etapa donde el producto resultante se somete a descomposición ácida, protegiendo un átomo de nitrógeno con un grupo t-butóxicarbonilo, y luego reducir el producto, una etapa de reacción del producto reducido con un compuesto representado por la fórmula general (10), $P(OR^6)_3$ (10).

[En donde R⁶ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo bencilo], y una etapa donde se somete el producto resultante obtenido en las etapas previas a descomposición ácida o a tratamiento con halógenosilano, o a una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de éste.

[0023]

6) Un modulador del receptor S1P que comprende el derivado amino fosfato, o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de éste, de acuerdo con cualquiera de 1) a 5) como un ingrediente activo.

[0024]

7) Un producto farmacéutico que comprende el derivado amino fosfato, o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de éste, de acuerdo con cualquiera de 1) a 5) como un ingrediente activo.

EFFECTO DE LA INVENCION

[0025]

La presente invención ha conducido al descubrimiento de un derivado amino fosfato novedoso que tiene una excelente acción moduladora sobre el receptor S1P. Un compuesto que tiene tal acción moduladora sobre el receptor S1P es efectivo como un agente para tratamiento y como agente preventivo para arterioesclerosis, arterioesclerosis obliterante, tromboangitis obliterante, fibrosis renal, fibrosis hepática, asma bronquial crónica, hamartoangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), neumonitis, neumonía

intersticial idiopática, cáncer de pulmón, hipersensibilidad a la neumonía, enfermedad de Buerger, enfermedad arterial periférica por neuropatía diabética, septicemia, angitis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto del miocardio, estado edematoso, várices, aneurisma disecante de aorta, angina pectoris, DIC, pleuresía, falla cardíaca congestiva, falla multi-orgánica, escaras, quemaduras, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y similares. Además, un compuesto que contiene tal acción moduladora sobre el receptor S1P es efectivo para el tratamiento y como agente de prevención para rechazo en trasplantes de corazón, trasplantes de riñón, injertos de piel, trasplantes de hígado y trasplantes de médula espinal; y también efectivo en el tratamiento y agente de prevención para la artritis reumatoidea, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes mellitus, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica por contacto y similares.

MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

[0026]

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

[0027]

En la presente invención, el halógeno en el "grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con halógenos "de R^1 es un átomo de flúor o un átomo de cloro,

5 [0028]

Desde la perspectiva de obtener alta seguridad, R^1 es preferiblemente un grupo etilo, un grupo propilo, o un grupo trifluorometilo, y más preferiblemente es un grupo trifluorometilo. Además, R^3 es preferiblemente un grupo metilo, y n es preferiblemente 3.

10 [0029]

Además, desde la perspectiva de obtener actividad agonista alta para el receptor $S1P_1$, X es preferiblemente un átomo de azufre y la configuración de R^3 es preferiblemente una configuración producida como la del producto principal por la vía de la ruta B de síntesis descrita más adelante (utilizando el compuesto (12)).

15 [0030]

En la presente invención, ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio, sales de calcio y sales de aluminio.

[0031]

20

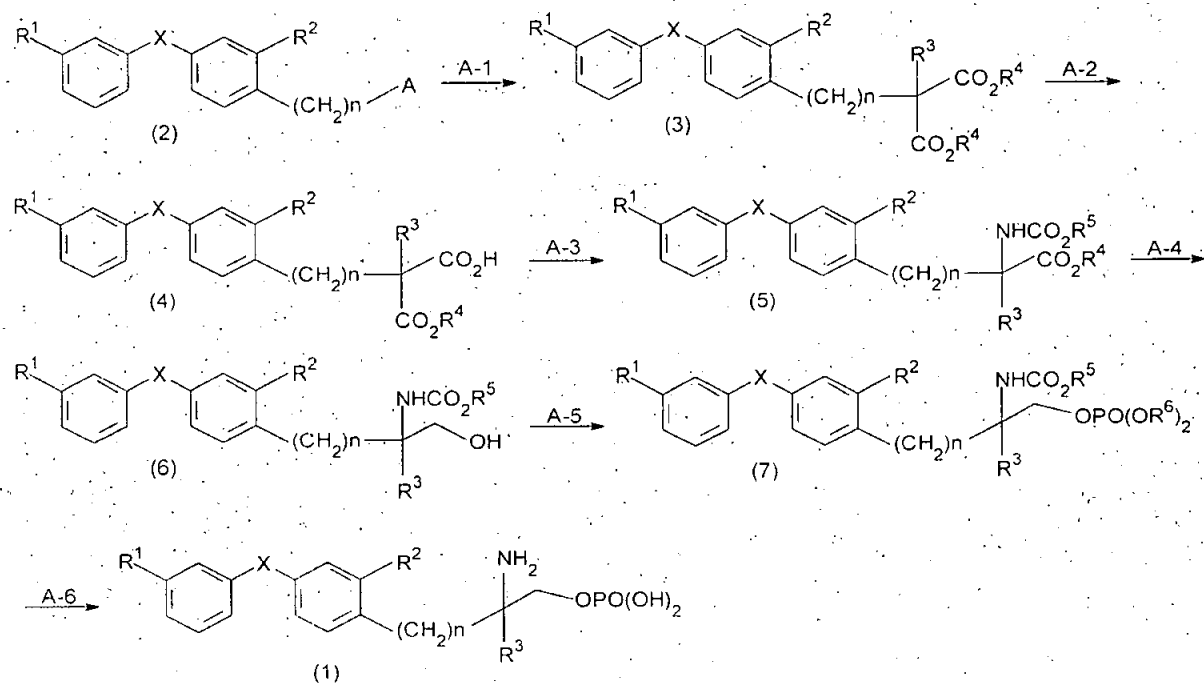
De acuerdo con la presente invención, el compuesto representado por la fórmula general (1) se puede producir, por ejemplo, por la vía de la ruta A que se muestra más adelante.

[0032]

<RUTA A DE SÍNTESIS>

[0033]

[Fórmula química 5]



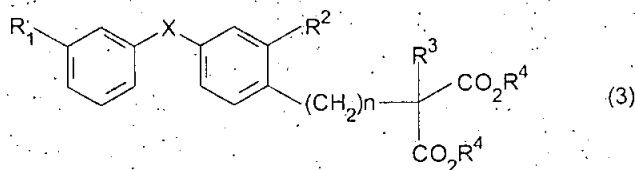
[0034]

En la ruta A de síntesis, el compuesto representado por la fórmula general

(3),

[0035]

[Fórmula química 6]

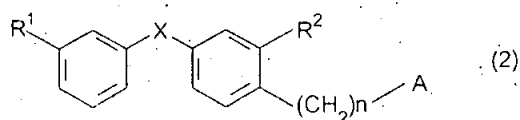


[0036]

[En donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, y n son como se describió anteriormente], se puede producir mediante un compuesto que lo permita representado por la fórmula general (2).

[0037]

[Fórmula química 7]

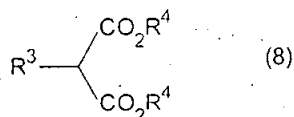


[0038]

) [En donde R^1 , R^2 , A, X, y n son como se describió anteriormente], y un compuesto representado por la fórmula general (8),

[0039]

[Fórmula química 8]



[0040]

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

[0041]

) La reacción se puede llevar a cabo usando metanol, etanol, 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF) o similares como solvente de reacción, en 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, entre 0 °C y temperatura de reflujo como temperatura de reacción, y preferiblemente de 80 °C a 100 °C.

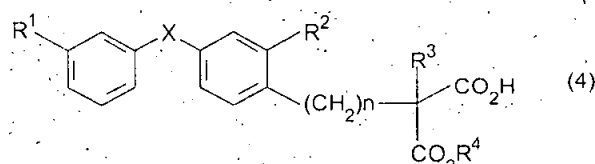
[0042]

En la ruta A de síntesis, el compuesto representado por la fórmula general

(4),

[0043]

[Fórmula química 9]



[0044]

[En donde R¹, R², R³, R⁴, X, y n son como se describió anteriormente]. Se pueden producir por hidrólisis del compuesto representado por la fórmula general (3) (Etapa A-2).

[0045]

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso, hidróxido de potasio acuoso e hidróxido de litio acuoso, usando metanol, etanol, 1,4-dioxano, DMF, DMSO, THF o similares como solvente de reacción, a una temperatura de reacción entre 0 °C y la temperatura de reflujo.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente usando especialmente hidróxido de potasio como la base, en el solvente etanol por reacción a 50 °C.

[0046]

Aunque, el compuesto de acuerdo con la presente invención es preferiblemente un compuesto ópticamente activo, el grado de resolución óptica no se limita especialmente. En esta etapa, la resolución óptica se puede llevar a cabo por HPLC utilizando una columna quiral, donde se puede obtener el compuesto deseado que tiene un centro quiral.

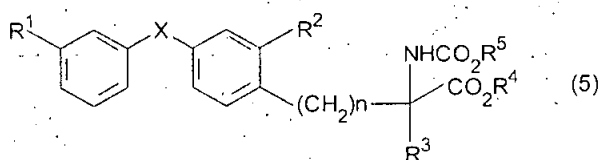
[0047]

En la ruta 1 de síntesis el compuesto representado por la fórmula general

(5),

[0048]

[Fórmula química 10]



[0049]

[En donde R^5 representa un grupo alquilo que tiene de 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) al re-arreglo de Curtius (etapa A-3).

[0050]

En la reacción, se pueden emplear las técnicas típicas para la conversión de un grupo carboxilo en un carbamato. Por ejemplo, una técnica que combina, por ejemplo, cloroetil carbonato y NaN_3 , o cloruro de oxalilo y NaN_3 , o se puede utilizar una técnica que usa solamente azida de difenil fosforilo (DPPA). La

reacción preferiblemente se lleva a cabo por, después de calentar la azida de difenil fosforilo a reflujo en presencia de una base orgánica, tal como trietil amina, en benceno o tolueno como solventes, cargar el producto resultante con un alcohol representado por la fórmula general (9),

R^5OH (9)

[En donde R^5 es como se describió anteriormente], y continuar calentando la solución resultante con agitación, o después eliminar el benceno por destilación, haciendo reaccionar por calentamiento a reflujo utilizando el alcohol representado por la fórmula general (9), como el solvente de reacción (etapa A-3).

[0051]

En esta etapa, la resolución óptica se puede llevar a cabo por HPLC utilizando una columna quiral en la cual se puede obtener el compuesto deseado que tiene un centro quiral.

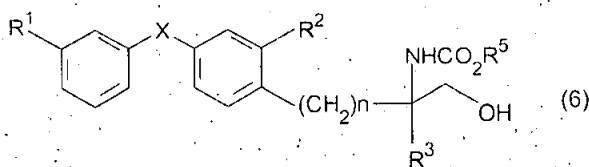
[0052]

En la ruta A de síntesis, el compuesto representado por la fórmula general

(6):

[0053]

[Fórmula química 11]



[0054]

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

[0055]

La reacción se puede llevar a cabo utilizando borano, un derivado de alquil borano como 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN), o un compuesto complejo hidruro metálico, tal como hidruro de diisobutil aluminio ((iBu)₂ AlH) borohidruro de sodio (NaBH₄) borohidruro de litio (LiBH₄) e hidruro de aluminio y litio (LiAlH₄), preferiblemente LiBH₄, usando THF, 1,4-dioxano, etanol, o metanol como solvente de reacción a una temperatura entre 0°C y temperatura de reflujo, y preferiblemente a temperatura ambiente.

[0056]

Además, en esta etapa la resolución óptica se puede llevar a cabo por HPLC utilizando una columna quiral en la cual se puede obtener el compuesto deseado que tiene un centro quiral.

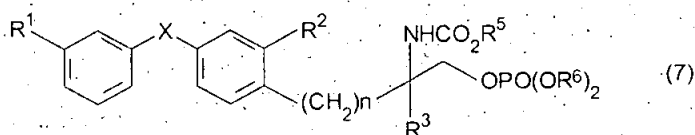
[0057]

En la ruta A de síntesis, el compuesto representado por la fórmula general

(7).

[0058]

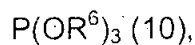
[Fórmula química 12]



[0059]

[En donde R⁶ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo bencilo y R¹, R², R³, R⁵, X, y n son como se describió anteriormente], se

puede producir por reacción del compuesto representado por la fórmula general (6) con un compuesto representado por la fórmula general (10),



[En donde R^6 es como se describió anteriormente (A-5).

[0060]

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de tetrabromuro de carbono y piridina, sin un solvente o usando una pequeña cantidad de un solvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, acetato de etilo, THF, y éter, entre 0 °C y temperatura ambiente.

[0061]

Además, en esta etapa la resolución óptica se puede llevar a cabo por HPLC utilizando una columna quiral en la cual se puede obtener el compuesto deseado que tiene un centro quiral.

[0062]

En la ruta A de síntesis, el compuesto representado por la fórmula general (1) se puede producir sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (7) a acidólisis o por tratamiento con un halogenosilano tal como bromuro de trimetilsililo o yoduro de trimetilsililo (etapa A-6).

[0063]

En el caso de una reacción de acidólisis, la reacción se puede llevar a cabo con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o en una solución mezcla de un solvente orgánico tal como metanol o etanol y un ácido inorgánico, por calentamiento a reflujo. Además, se usa preferiblemente cloruro de

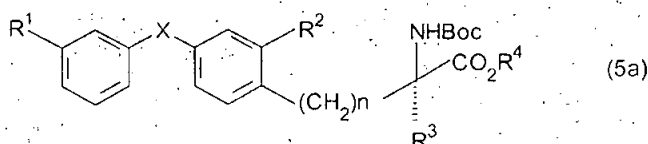
metileno o acetonitrilo como el solvente de reacción, se usa bromuro de trimetilsililo o yoduro de trimetilsililo a temperatura entre 0°C y temperatura ambiente, o se permite reaccionar cloruro de trimetilsililo y bromuro de sodio o yoduro de sodio.

5 [0064]

En la ruta A de síntesis, entre los compuestos representados por la fórmula general (5), compuestos en los cuales R^5 representa un grupo t-butilo, específicamente, un compuesto representado por la fórmula general (5a),

[0065]

10 [Fórmula química 13]

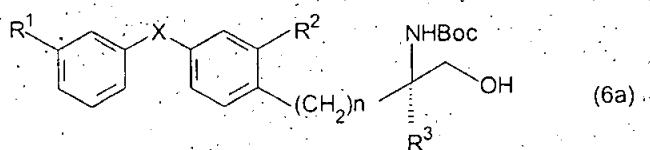


[0066]

[Donde Boc representa un grupo t-butoxicarbonilo, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, y n son como se describió anteriormente] entre los compuestos representados por la fórmula general (6) en la ruta A de síntesis, un compuesto en el que R^5 representa un grupo t-butilo, específicamente, un compuesto representado por la fórmula general (6a),

[0067]

20 [Fórmula química 14]

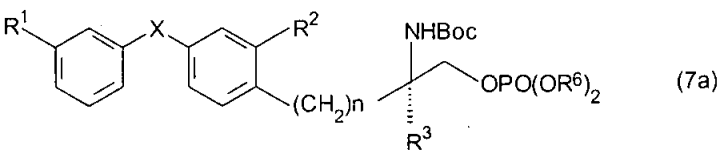


[0068]

[En donde R^1 , R^2 , R^3 , X, Boc y n son como se describió anteriormente], y entre los compuestos representados por la fórmula general (7) en la ruta A de síntesis, un compuesto en el cual R^5 representa un grupo t-butilo, específicamente, un compuesto representado por la fórmula general (7 a),

[0069]

[Fórmula química 15]



[0070]

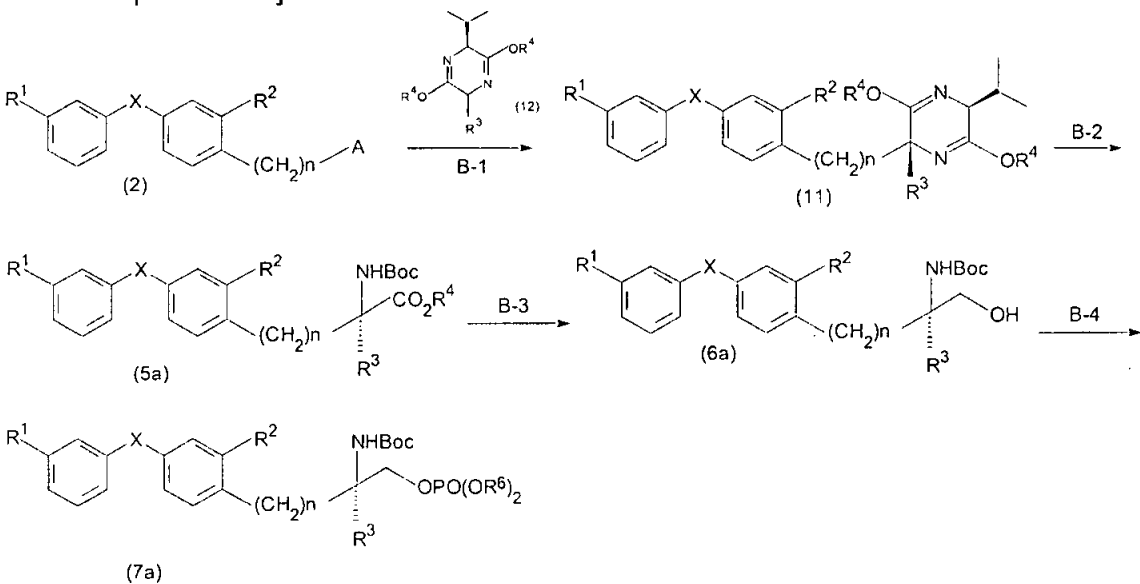
[En donde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , X, Boc y n son como se describió anteriormente], se puede producir por la ruta B de síntesis.

[0071]

<Ruta B de síntesis>

[0072]

[Fórmula química 16]

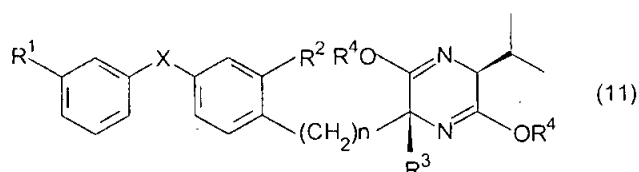


[0073]

En la ruta B de síntesis, el compuesto representado por la fórmula general (11),

[0074]

[Fórmula química 17]

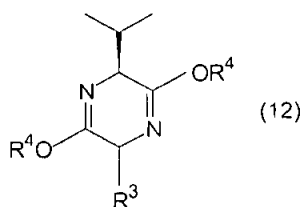


[0075]

-) [En donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, y n son como se describió anteriormente], se puede producir permitiendo que un compuesto representado por la fórmula general (2) y un compuesto representado por la fórmula general (12),

[0076]

[Fórmula química 18]



[0077]

-) [En donde R^3 y R^4 son como se describió anteriormente], reaccionan en presencia de una base (etapa B-1).

[0078]

La reacción se puede llevar a cabo utilizando un solvente de reacción tal como 1,4-dioxano, THF, y éter, utilizando una base tal como n-butil-litio y amida de

diisopropil litio, preferiblemente n-butilitio, y tratando el compuesto representado por la fórmula general (12) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y luego permitiendo que el compuesto representado por la fórmula general (2) reaccione a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y reaccione mientras se aumenta gradualmente la temperatura hasta temperatura ambiente.

[0079]

En la ruta B de síntesis, el compuesto representado por la fórmula general (5 a) se puede producir sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (11) a descomposición ácida, y luego proteger el átomo de nitrógeno con un grupo t-butoxicarbonilo (grupo Boc) (etapa B-2).

[0080]

Se prefiere llevar a cabo la reacción utilizando metanol, etanol, THF, 1,4-dioxano, o acetato de etilo en los que se disuelve ácido clorhídrico, y preferiblemente 1,4-dioxano que contenga ácido clorhídrico, mediante reacción a temperatura de reflujo, luego se neutraliza con una base para obtener un aminoéster y luego se usa acetato de etilo, THF, DMF, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, cloroformo, metanol, etanol, acetonitrilo o similares como solvente, permitiendo que reaccione con Boc_2O entre $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y temperatura ambiente.

[0081]

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

[0082]

La reacción se lleva a cabo usando borano, un derivado de alquil borano como 9-BBN, o un compuesto complejo hidruro metálico, tal como $(iBu)_2AlH$, $NaBH_4$, $LiBH_4$ y $LiAlH_4$, preferiblemente $LiBH_4$, usando THF, 1,4-dioxano, etanol, o metanol como solvente de reacción a una temperatura entre 0°C y temperatura de reflujo, y preferiblemente a temperatura ambiente.

[0083]

En la ruta B de síntesis, el compuesto representado por la fórmula general (7a) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (6 a) y el compuesto representado por la fórmula general (10) (etapa B-4).

[0084]

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de tetrabromuro de carbono y piridina, sin un solvente o utilizando una pequeña cantidad de un solvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, acetato de etilo, THF, y éter, entre 0 °C y temperatura ambiente.

[0085]

Se señala que lo concerniente al método de síntesis del compuesto representado por la fórmula general (2), el compuesto se puede producir por los métodos descritos en los respectivos folletos de WO 03029184, WO 03029205, WO 04026817, WO 04074297, y WO 050444780.

[0086]

El compuesto de acuerdo con la presente invención es efectivo como agente para el tratamiento y agente preventivo para arterioesclerosis, arterioesclerosis obliterante, tromboangitis obliterante, fibrosis renal, fibrosis hepática, asma bronquial crónica, hamartoangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), neumonitis, neumonía intersticial idiopática, cáncer de pulmón, hipersensibilidad a la neumonía, enfermedad de Buerger, enfermedad arterial periférica por neuropatía diabética, septicemia, angitis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto del miocardio, estado edematoso, várices, aneurisma disecante de aorta, angina pectoris, DIC, pleuresía, falla cardíaca congestiva, falla multi-orgánica, escaras, quemaduras, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y similares. Además, el compuesto de acuerdo con la presente invención es efectivo en el tratamiento y como agente de prevención para rechazo en trasplantes de corazón, trasplantes de riñón, injertos de piel, trasplantes de hígado y trasplantes de médula espinal, y también efectivo en el tratamiento y agente de prevención para la artritis reumatoidea, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes mellitus, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica por contacto y similares.

[0087]

En el caso de usar lo anterior, la dosis requerida desde luego depende del método de administración, la condición específica a ser tratada, y los efectos

deseados. Sin embargo, generalmente, se prefiere una dosis diaria de cerca de 0,03 a 2.5 mg por Kg de peso corporal. Para mamíferos tales como los humanos la dosis diaria recomendada está en el intervalo de cerca de 0.5 mg hasta cerca de 100 mg. Preferiblemente, la administración se lleva a cabo en dosis divididas de cuatro veces o menos por día o en forma de liberación controlada. Una forma de dosis unitaria adecuada para administración oral incluye entre 1 y 50 mg de ingrediente activo.

[0088]

El compuesto de la presente invención se puede administrar por una vía convencional arbitraria, especialmente entérica, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en forma de una tableta o una cápsula, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de una solución inyectable o una suspensión, localmente, por ejemplo en forma de una loción, un gel, un ungüento, o una crema, o nasalmente o en forma de un supositorio. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención en forma libre o en sal farmacéuticamente aceptable de éste junto con al menos una clase de vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable se puede producir por un método convencional de mezclado con el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0089]

La presente invención puede expresar aún efectos más altos al usarla junto con un agente inmuno-supresor y/o un producto farmacéutico que tenga actividad anti-inflamatoria basada en otro mecanismo. Ejemplos de sustancias que se pueden usar junto, incluyen agentes inmuno-supresores utilizados en el

tratamiento y la prevención de rechazo crónico o agudo de trasplantes alogénicos y trasplantes heterólogos, enfermedades inflamatorias y enfermedades auto-inmunes, agentes inmuno-supresores que tienen actividad inmuno-moduladora y/o agentes anti-inflamatorios que tienen actividad anti-inflamatoria o actividad de inhibición del crecimiento celular maligno. Ejemplos específicos incluyen ciclosporina A y FK506 inhibidores de calcineurina, rapamicina inhibidores mTOR, 40-O-(2-hidroximetil)-rapamicina, CCI779, y ABT578, las ascomicinas ABT281 y ASM981 que tienen actividad inmuno-supresora, ácido micofenólico, mofetil micofenolato, azatioprina, mizo-ribina, ciclofosfamida y similares. Otros ejemplos incluyen antifolatos metotrexato, adrenocorticosteroides que presentan una amplia actividad anti-inflamatoria, auranofina, actarita, mesalazina, o sulfasalazina y similares que pueden tener actividad inmuno-moduladora, infliximab, que es un anticuerpo anti-TNF α , MRA que es un anticuerpo del receptor anti-IL-6, natalizumab que es un anticuerpo anti-integrina y similares.

[0090]

(Ejemplos)

A continuación, la presente invención se describirá con los siguientes ejemplos específicos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos ejemplos.

[0091]

Además, como los intermediarios y similares representados por la fórmula general (2), se pueden utilizar los compuestos de los folletos de WO 03029184,

WO 03029205, WO 04026817, WO 04074297, y WO 050444780. Además, se pueden sintetizar los siguientes compuestos:

(5S)-3,6-dietóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina,

(5S)-3,6-dimetóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina, y

(5S)-2-alil-3,6-dietóxi-5-isopropil-2,5-dihidropirazina,

De acuerdo con Ulrich Sholkopf et. al, Synthesis 969 (1981) y Chunrong Ma et. al., J. Org. Chem., 66, 4525 (2001). Los intermediarios y similares que se sintetizaron nuevamente con base en los procedimientos experimentales descritos en estos documentos de referencia se describirán ahora como los siguientes ejemplos de referencia.

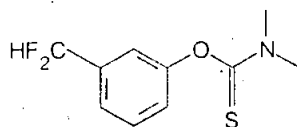
[0092]

<Ejemplo 1 de referencia>

O-3-(difluorometil)fenildimetilcarbamoato

[0093]

[Fórmula química 19]



[0094]

Se agrega 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (9.03 g) y cloruro de dimetiltiocarbamoilo (9.95 g) a una solución de 3-difluorometilfenol (6.44 g) en N,N-dimetilformamida (149 mL), y la solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se adicionó agua a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera saturada en ese orden, y luego

se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se retiró por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (hexano : acetato de etilo = 3 : 1) para obtener el producto deseado (7.04 g), como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.36 (3H, s), 3.46 (3H, s), 6.66 (1H, t, $J = 57$ Hz), 7.19 (1H, dt, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 7.23 (1H, br s), 7.39 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.48 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

EIMS (+): 231 $[\text{M}]^+$.

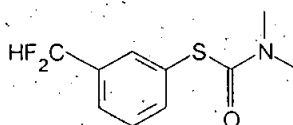
[0095]

) <Ejemplo 2 de referencia>

S-3-(difluorometil)fenildimetilcarbamoato

[0096]

[Fórmula química 20]



[0097]

Una solución del compuesto del ejemplo 1 de referencia (2.34 g) en difenil éter (12 g) se agitó a 250 °C durante 2.5 horas. Se dejó que la temperatura de la solución de reacción alcanzara la temperatura ambiente, y el residuo resultante se

) purificó por cromatografía de columna en sílica gel (hexano : acetato de etilo = 3 : 2) para obtener el producto deseado (1.92 g), como un aceite amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.04 (3H, s), 3.10 (3H, s), 6.65 (1H, t, $J = 57$ Hz), 7.48 (1H, t, $J = 7.9$, Hz), 7.54 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.61 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.64 (1H, s).

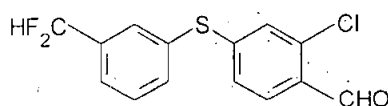
EIMS (+): 231 $[\text{M}]^+$.

<Ejemplo 3 de referencia>

2-cloro-4-(3-difluorometilfeniltio)benzaldehído.

[0098]

[Fórmula química 21]



[0099]

Una solución del compuesto del ejemplo 2 de referencia (4.17 g) en dietil éter (12 mL) se adicionó gota a gota bajo enfriamiento con hielo a una solución de hidruro de litio y aluminio (959 mg) en dietil éter (48 mL). La solución resultante se agitó durante 20 minutos bajo enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se le agregó 0.5 mol/L de ácido clorhídrico (30 mL), se extrajo con dietil éter, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente y el residuo resultante se hizo reaccionar con 2-cloro-4-fluorobenzaldehído de acuerdo con los mismos procedimientos experimentales del ejemplo 1 de referencia del folleto de WO 03029184 para obtener el producto deseado como un polvo incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.67 (1H, t, J = 56 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.53 – 7.64 (3H, m), 7.68 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 7.9 Hz), 10.37 (1H, s)

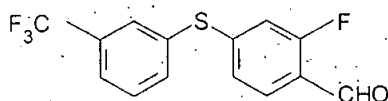
EIMS (+): 298 [M]⁺.

5 <Ejemplo 4 de referencia>

2-fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)benzaldehído.

[0100]

[Fórmula química 22]



[0101]

Bajo una atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se agregó etildiisopropilamina (7.0 mL), aducto de tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0)-cloroformo (518 mg), xantfos (578 mg, y 3-trifluorometiltiofenol (3.56 g) a una solución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (4.06 g) en 1,4-dioxano (42 mL), y la solución resultante se calentó a reflujo por 5 horas. Se adiciona agua a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera saturada en ese orden, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (hexano: acetato de etilo = 30: 1) para obtener el producto deseado (4.08 g) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 7.09$ Hz), 7.80 (1H, s), 10.26 (1H, s)

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

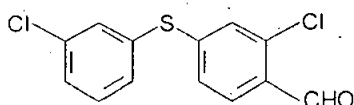
[0102]

<Ejemplo 5 de referencia>

2-cloro-4-(3-clorofeniltio)benzaldehído.

[0103]

[Fórmula química 23]



[0104]

Se hicieron reaccionar 3-clorobencenotiol y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 1 de referencia del folleto de WO 03029205 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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 $[\text{M}]^+$.

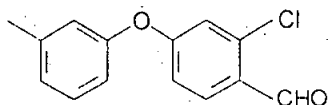
[0105]

<Ejemplo 6 de referencia>

2-cloro-4-(3-metilfenoxi)benzaldehído

[0106]

[Fórmula química 24]



[0107]

Se hicieron reaccionar m-cresol y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 1 de referencia del folleto de WO 03029184 para obtener el producto deseado como un polvo incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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 $[\text{M}]^+$.

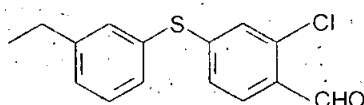
[0108]

<Ejemplo 7 de referencia>

2-cloro-4-(3-etilfeniltio)benzaldehído.

[0109]

[Fórmula química 25]



[0110]

Se hicieron reaccionar 3-etilbencenotiol y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 1 de

referencia del folleto de WO 03029205 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.680 (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 $[\text{M}]^+$.

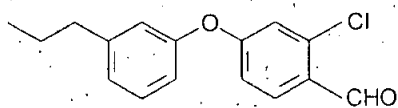
[0111]

<Ejemplo 8 de referencia>

2-cloro-4-(3-propilfenóxi)benzaldehído

[0112]

[Fórmula química 26]



[0113]

Se hicieron reaccionar 3-propilfenol y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 1 de referencia del folleto de WO 03029184 para obtener el producto deseado como un aceite café claro.

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

EIMS (+): 274 $[\text{M}]^+$.

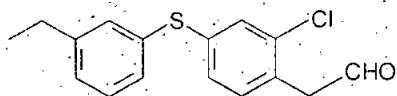
[0114]

<Ejemplo 9 de referencia>

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

[0115]

[Fórmula química 27]



[0116]

Se hizo reaccionar el compuesto del ejemplo 7 de referencia de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 326 de referencia del folleto de WO 04074297 para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro.

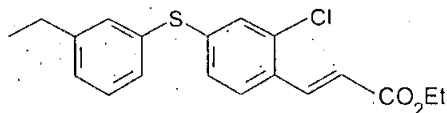
[0117]

<Ejemplo 10 de referencia>

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

[0118]

[Fórmula química 28]



[0119]

Se hizo reaccionar el compuesto del ejemplo 7 de referencia de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 10 de

referencia del folleto de WO 03029205 para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro.

EIMS (+): 346 [M]⁺.

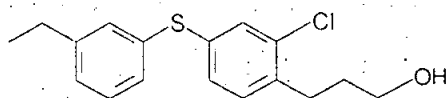
[0120]

<Ejemplo 11 de referencia>

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

[0121]

[Fórmula química 29]



[0122]

Se hizo reaccionar el compuesto del ejemplo 10 de referencia de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 19 de referencia del folleto de WO 03029205 y el producto resultante se redujo luego de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 35 de referencia del folleto WO 03029205 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 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 = 6.2 Hz), 7.10 -7.18 (4H, m), 7.23 - 7.29 (3H, m).

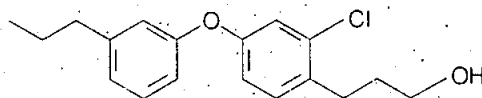
[0123]

<Ejemplo 12 de referencia>

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

[0124]

[Fórmula química 30]



[0125]

Se hizo reaccionar el compuesto del ejemplo 8 de referencia sucesivamente de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 10 de referencia y luego del ejemplo 11 de referencia para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.37 (1H, brs), 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).

EMS (+): 304 $[\text{M}]^+$.

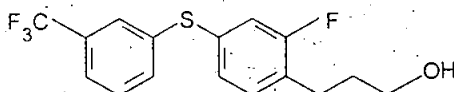
[0126]

<Ejemplo 13 de referencia>

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

[0127]

[Fórmula química 31]



[0128]

Se hizo reaccionar el compuesto del ejemplo 4 de referencia sucesivamente de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 10 de

referencia y luego del ejemplo 11 de referencia para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.88 (2H, tt, $J = 6.7, 6.1$ Hz), 2.75 (2H, 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).

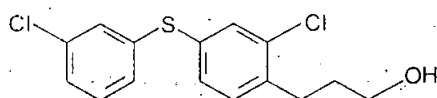
[0129]

<Ejemplo 14 de referencia>

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

[0130]

10 [Fórmula química 32]



[0131]

Se hizo reaccionar el compuesto del ejemplo 5 de referencia sucesivamente de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 10 de referencia y luego del ejemplo 11 de referencia para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

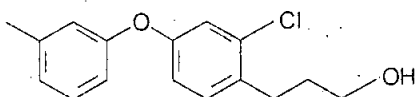
[0132]

<Ejemplo 15 de referencia>

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

[0133]

[Fórmula química 33]



[0134]

Se hizo reaccionar el compuesto del ejemplo 6 de referencia sucesivamente de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 10 de referencia y luego del ejemplo 11 de referencia para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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 $[\text{M}]^+$.

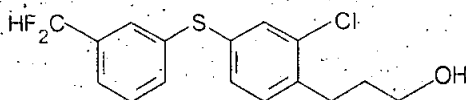
[0135]

<Ejemplo 16 de referencia>

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

[0136]

[Fórmula química 34]



[0137]

Se hizo reaccionar el compuesto del ejemplo 3 de referencia sucesivamente de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 10 de

referencia y luego del ejemplo 11 de referencia para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.32 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 1.85 – 1.93 (2H, m), 2.81 – 2.85 (2H, m), 3.70 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.59 (1H, t, $J = 56$ Hz), 7.17 – 7.23 (2H, m), 7.36 – 7.41 (4H, m), 7.45 (1H, s).

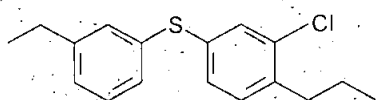
[0138]

<Ejemplo 17 de referencia>

[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)-1-(2-yodoetil)benceno

[0139]

) [Fórmula química 35]



[0140]

Se hizo reaccionar el compuesto del ejemplo 9 de referencia de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 327 de referencia del folleto de WO 04074297 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

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

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

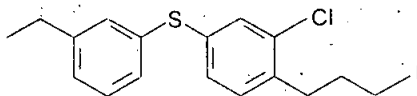
[0141]

<Ejemplo 18 de referencia>

[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)-1-(3-yodopropil)benceno

[0142]

[Fórmula química 36]



[0143]

Se hizo reaccionar el compuesto del ejemplo 11 de referencia de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 164 de referencia del folleto de WO 03029184 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

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

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

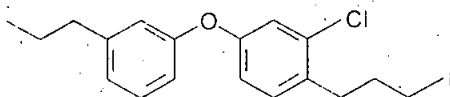
[0144]

5. <Ejemplo 19 de referencia>

2-cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-propilfenóxi)benceno

[0145]

[Fórmula química 37]



[0146]

Se hizo reaccionar el compuesto del ejemplo 12 de referencia de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 164 de referencia del

folleto de WO 03029184 para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.94 (3H, 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 $[\text{M}]^+$.

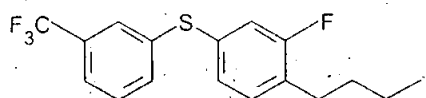
[0147]

<Ejemplo 20 de referencia>

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

[0148]

[Fórmula química 38]



[0149]

Se hizo reaccionar el compuesto del ejemplo 13 de referencia de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 164 de referencia del folleto de WO 03029184 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.13 (2H, quinteto, $J = 7.3$ Hz), 2.76 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.18 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 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 $[\text{M}]^+$.

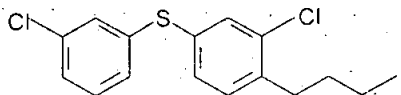
[0150]

<Ejemplo 21 de referencia>

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

[0151]

[Fórmula química 39]



[0152]

Se hizo reaccionar el compuesto del ejemplo 14 de referencia de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 164 de referencia del folleto de WO 03029184 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.14 (2H, tt, $J = 7.3, 6.7$ Hz), 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 $[\text{M}]^+$.

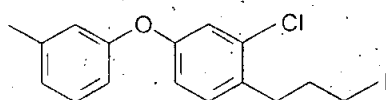
[0153]

<Ejemplo 22 de referencia>

2-cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-metilfenóxi)benceno

[0154]

[Fórmula química 40]



[0155]

Se hizo reaccionar el compuesto del ejemplo 15 de referencia de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 164 de referencia del folleto de WO 03029184 para obtener el producto deseado como un aceite amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.13 (2H, quinteto, $J = 7.3$ 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 $[\text{M}]^+$.

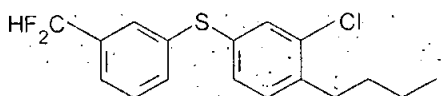
[0156]

<Ejemplo 23 de referencia>

2-cloro-4-(3-difluorometilfeniltio)-1-(3-yodopropil)benceno

[0157]

[Fórmula química 41]



[0158]

Se hizo reaccionar el compuesto del ejemplo 16 de referencia de acuerdo con los mismos procedimientos del experimento del ejemplo 164 de referencia del folleto de WO 03029184 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.10 – 2.17 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.20 (2H, t, J = 6.7 Hz), 6.60 (1H, t, J = 56 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.41 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.47 (1H, s).

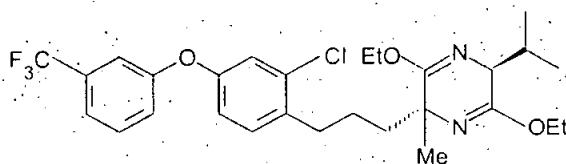
[0159]

<Ejemplo 1>

(2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenóxi)fenil]propil-3,6-dietóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina.

[0160]

[Fórmula química 42]



[0161]

En una atmósfera de argón se adiciona una solución de n-butilitio en hexano (1.54 mol/L, 3.59 mL) a -78 °C a una solución de (5S)-3,6-dietóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina (905 mg) en THF (16 mL), y la solución resultante se agitó a -78 °C por 30 minutos. Luego, a la mezcla resultante se le adicionó 2-cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-trifluorometilfenóxi) benceno (2.47 g) en THF (4 mL), y la solución resultante se agitó a -78 °C por 30 minutos y luego a 0 °C por una hora. Se adicionó agua a la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera saturada en ese orden, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó, y el residuo resultante se

purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (hexano : acetato de etilo = 60 : 1) para obtener el producto deseado (1.59 g) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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), 7.34 (1H, br s), 7.36 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

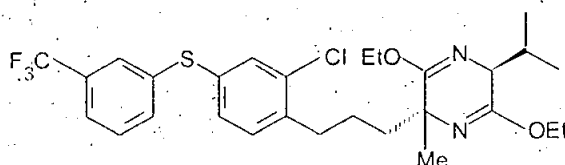
[0162]

<Ejemplo 2>

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

[0163]

[Fórmula química 43]



[0164]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dietóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y 2-cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-trifluorometilfeniltio)benceno de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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 (4H, 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).

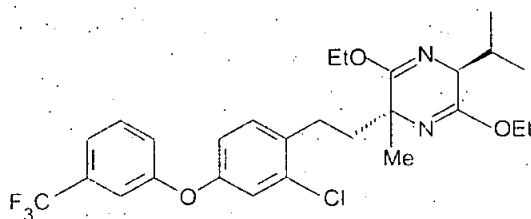
[0165]

<Ejemplo 3>

(2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenóxi)fenil]etil-3,6-dietóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina.

[0166]

[Fórmula química 44]



[0167]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dietóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y 2-cloro-1-(2-yodoetil)-4-(3-trifluorometilfenóxi) benceno de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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 $[\text{M}]^+$.

[0168]

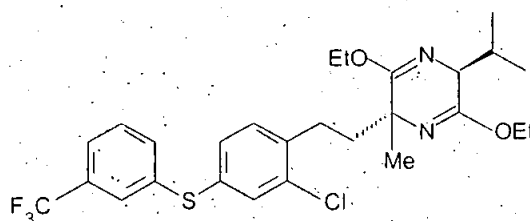
<Ejemplo 4>

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

[0169]

[Fórmula química 45]

5



[0170]

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

¹H-NMR (CDCl₃, 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), 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).

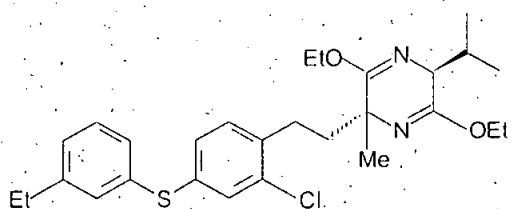
[0171]

<Ejemplo 5>

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

[0172]

[Fórmula química 46]



[0173]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dietóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo 17 de referencia de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

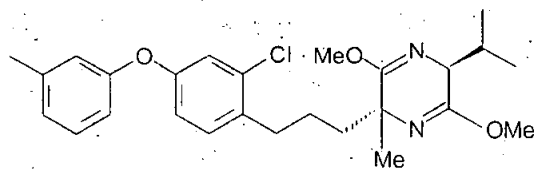
[0174]

<Ejemplo 6>

(2R,5S)-2-[2-cloro-4-(3-metilfenóxi)fenil]propil-3,6-dimetóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina.

[0175]

[Fórmula química 47]



[0176]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dimetóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo 22 de referencia de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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), 6.03 (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 $[\text{M}]^+$.

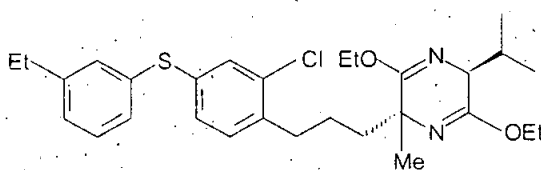
[0177]

<Ejemplo 7>

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

[0178]

[Fórmula química 48]



[0179]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dietóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo 18 de referencia de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 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).

5 ESIMS (+): 515 [M + H]⁺.

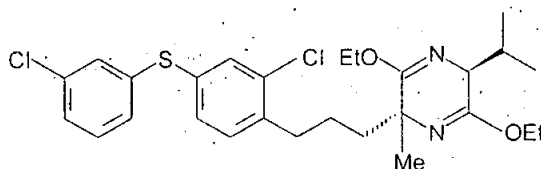
[0180]

<Ejemplo 8>

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

10 [0181]

[Fórmula química 49]



15 [0182]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dietóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo 21 de referencia de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 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 Hz), 3.89 (1H, d, J = 3.1 Hz), 3.99 - 4.23 (4H, m), 7.11 - 7.23 (6H, m), 7.35 (1H, d, J = 1.8 Hz).

ESIMS (+): 521 [M + H]⁺.

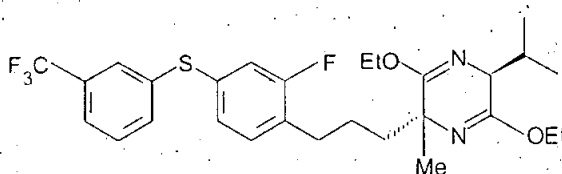
[0183]

<Ejemplo 9>

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

[0184]

[Fórmula química 50]



[0185]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dietóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo 20 de referencia de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 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).

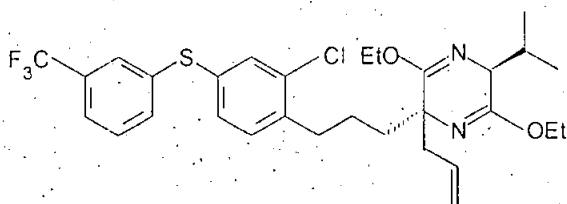
[0186]

<Ejemplo 10>

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

[0187]

[Fórmula química 51]



[0188]

5 Se hacen reaccionar (5S)-2-alil-3,6-dietóxi-5-isopropil-2,5-dihidropirazina y el compuesto 2-cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-trifluorometilfeniltio)benceno de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 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).

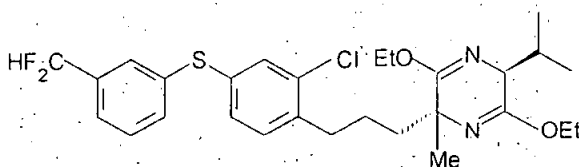
15 [0189]

<Ejemplo 11>

(2R, 5S)-2-[2-cloro-4-(3-difluorometilfeniltio)fenil]propil-3,6-dietóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina.

[0190]

20 [Fórmula química 52]



[0191]

Se hacen reaccionar (5S)-3,6-dietóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina y el compuesto del Ejemplo 23 de referencia de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.70 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.06 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.20 – 1.32 (7H, m), 1.33 (3H, s), 1.35 – 1.48 (1H, m), 1.58 – 1.60 (1H, m), 1.85 – 1.95 (1H, m), 2.24 – 2.32 (1H, m), 2.66 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 3.99 – 4.22 (4H, m), 6.61 (1H, t, $J = 56$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.39 (3H, s), 7.46 (1H, s).

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

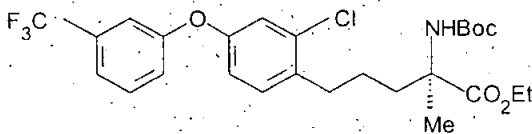
[0192]

<Ejemplo 12>

Etil (R)-2-t-butóxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenóxi)fenil]-2-metilpentanoato

15 [0193]

[Fórmula química 53]



[0194]

20 Se adiciona a una solución del compuesto del Ejemplo 1 (1.59 g) en 1,4-dioxano (60 mL) 0.5 mol/L de ácido clorhídrico (30 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se concentró, se

neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto se concentró y el residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (15 mL). A esta solución se le adicionó di-ter-butóxidicarbonato (1.55 g), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente toda la noche. A la solución de reacción se le adicionó agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera saturada en ese orden, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (hexano: acetato de etilo = 9: 1) para obtener el producto deseado (1.00 g) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 2.4 Hz), 7.17 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.24 (1H, br s), 7.37 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

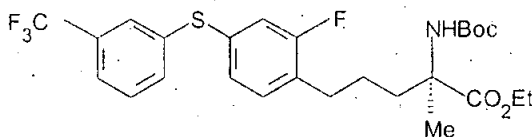
[0195]

<Ejemplo 13>

Etil (R)-2-t-butóxicarbonilamino-5-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentanoato

[0196]

[Fórmula química 54]



[0197]

El compuesto del Ejemplo 9 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.26 (3H, t, J = 7.3 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 Hz), 4.13 – 4.23 (2H, m), 5.29 (1H, br s), 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).

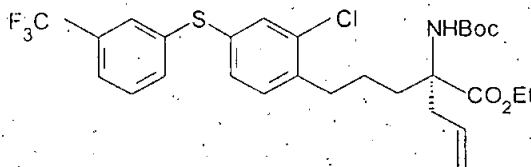
[0198]

<Ejemplo 14>

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

[0199]

[Fórmula química 55]



[0200]

El compuesto del Ejemplo 10 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 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),

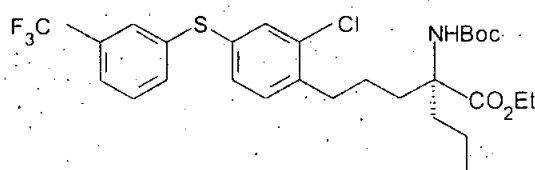
5 [0201]

<Ejemplo 15>

Etil (R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilpentanoato.

[0202]

10 [Fórmula química 56]



[0203]

A una solución del compuesto del Ejemplo 14 (400 mg) en acetato de etilo (20 mL) se adicionó el complejo paladio-carbono/ etilendiamina (100 mg), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas bajo atmósfera de hidrogeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y se evaporó el solvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (hexano : acetato de etilo = 30: 1), para obtener el producto deseado (293 mg) como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.91 (3H, 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 [M + H]⁺.

[0204]

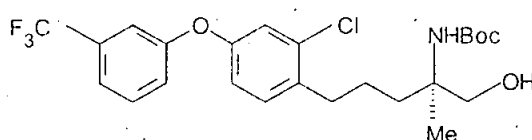
<Ejemplo 16>

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

5 metilpentan-1-ol.

[0205]

[Fórmula química 57]



10 [0206]

A una solución del compuesto del Ejemplo 12 (1.00 g) en THF (14 mL) se
adicionó bajo enfriamiento con hielo borohidruro de litio (229 mg), y luego se
agregó gota a gota etanol (1.4 mL). La solución resultante se agitó durante 1 hora
con enfriamiento por hielo. A la solución de reacción se adicionó ácido cítrico
15 acuoso al 10 %, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera
saturada en ese orden, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente
se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre
sílica gel (hexano: acetato de etilo = 4: 1) para obtener el producto deseado (910
mg) como un aceite incoloro.

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 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 = 12 Hz), 3.65 (1H, d, J = 12
Hz), 4.58 (1H, br s), 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).

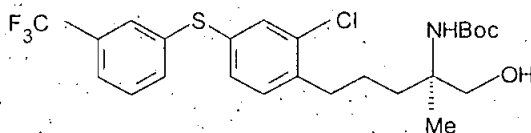
[0207]

<Ejemplo 17>

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

[0208]

[Fórmula química 58]



[0209]

El compuesto del Ejemplo 2 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, el cual luego se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.14 (3H, s), 1.42 (9H, 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)

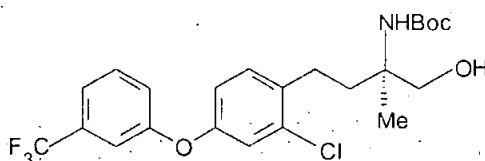
[0210]

<Ejemplo 18>

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

[0211]

[Fórmula química 59]



[0212]

El compuesto del Ejemplo 3 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, el cual luego se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 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 Hz), 4.70 (1H, br s), 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]⁺.

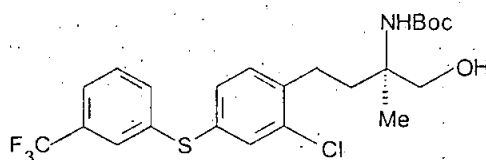
[0213]

<Ejemplo 19>

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

[0214]

[Fórmula química 60]



[0215]

El compuesto del Ejemplo 4 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, el cual luego se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

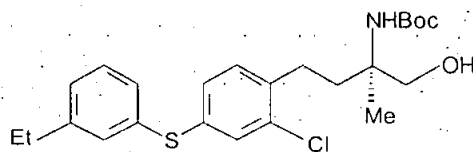
[0216]

<Ejemplo 20>

(R)-2-t-butóxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]-2-metilbutan-1-ol.

[0217]

[Fórmula química 61]



[0218]

El compuesto del Ejemplo 5 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, el cual luego se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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 [M + H]⁺

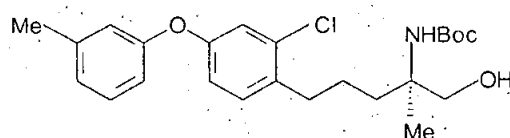
[0219]

<Ejemplo.21>

(R)-2-t-butóxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-metilfenóxi)fenil]-2-metilpentan-1-ol.

[0220]

[Fórmula química 62]



[0221]

El compuesto del Ejemplo 6 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, el cual luego se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 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 [M + H]⁺

[0222]

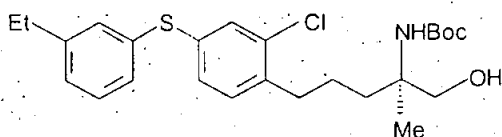
<Ejemplo 22>

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

ol.

[0223]

5 [Fórmula química 63]



[0224]

El compuesto del Ejemplo 7 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, el cual luego se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 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 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 [M + H]⁺

[0225]

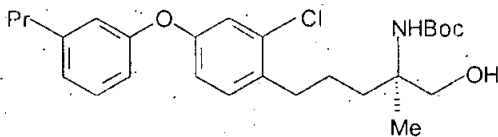
0 <Ejemplo 23>

(R)-2-t-butóxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-propilfenóxi)fenil]-2-metilpentan-

1-ol.

[0226]

[Fórmula química 64]



[0227]

5 Se hizo reaccionar el compuesto del Ejemplo 19 de referencia con (5S)-3,6-dietóxi-5-isopropil-2-metil-2,5-dihidropirazina de la misma manera que en el Ejemplo 1. El compuesto resultante se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, el cual luego se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto deseado como un aceite

10 incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 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

15 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.9 Hz).

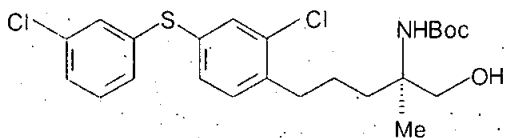
[0228]

<Ejemplo 24>

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

20. [0229]

[Fórmula química 65]



[0230]

El compuesto del Ejemplo 8 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, el cual luego se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

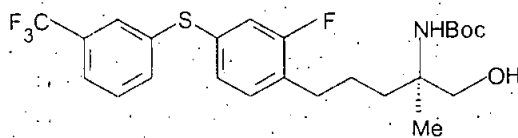
[0231]

<Ejemplo 25>

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

[0232]

[Fórmula química 66]



[0233]

El compuesto del Ejemplo 13 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

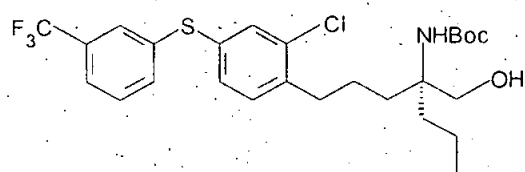
[0234]

<Ejemplo 26>

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

[0235]

[Fórmula química 67]



[0236]

El compuesto del Ejemplo 15 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 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 [M + H]⁺.

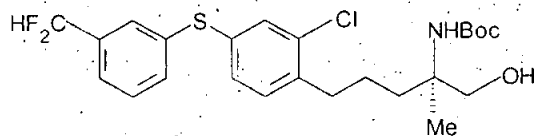
[0237]

<Ejemplo 27>

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

[0238]

[Fórmula química 68]



[0239]

El compuesto del Ejemplo 11 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 12 para obtener un éster, el cual luego se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 16 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.14 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.51 -1.73 (3H, m), 1.79 - 1.92 (1H, m), 2.73 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.57 - 3.67 (2H, m), 4.05 (1H, br s), 4.57 (1H, br s), 6.60 (1H, t, $J = 56$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.39 (3H, br s), 7.44 (1H, s).

ESIMS (+): 537 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

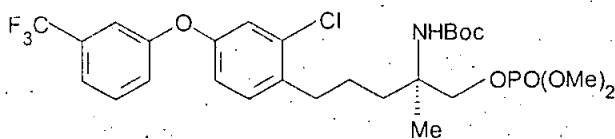
[0240]

<Ejemplo 28>

(R)-2-t-butoxycarbonylamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenóxi)fenil]-1-dimetóxfosforiloxi-2-metilpentano.

[0241]

[Fórmula química 69]



[0242]

A la solución del compuesto del Ejemplo 16 (456 mg) en piridina (5 mL) se le adicionó bajo enfriamiento con hielo tetra-bromuro de carbono (620 mg) y

trimetilfosfito (219 μ L), y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se adicionó a la solución de reacción una solución acuosa de ácido cítrico 10%, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera saturada en ese orden, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (hexano: acetato de etilo = 1: 2) para obtener el producto deseado (533 mg) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.26 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.52 -1.70 (3H, m), 1.86 – 1.97 (1H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.78 (6H, d, J = 11 Hz), 4.00 (1H, dd, J = 9.8, 4.9 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 9.8, 4.9 Hz), 4.52 (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, 2.4 Hz), 7.19 (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).

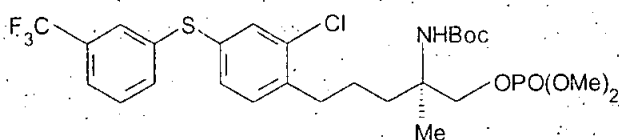
[0243]

<Ejemplo 29>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-1-dimetóxfosforiloxi-2-metilpentano.

[0244]

[Fórmula química 70]



[0245]

El compuesto del Ejemplo 17 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.25 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.53 -1.68Hz (3H, m), 1.85 – 1.97 (1H, m), 2.73 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.77 (6H, d, J = 11 Hz), 3.98 (1H, dd, J = 9.8, 4.9 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 9.8, 4.9 Hz), 4.52 (1H, br s), 7.18 – 7.21 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.40 – 7.43 (2H, m), 7.46 – 7.50 (1H, m), 7.54 (1H, br s).

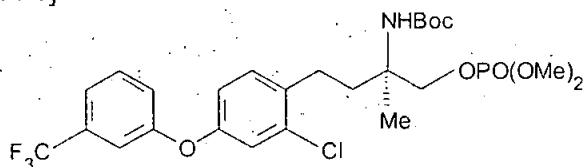
[0246]

<Ejemplo 30>

(R)-2-t-butóxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenóxi)fenil]-1-dimetóxisforiloxi-2-metilbutano.

[0247]

[Fórmula química 71]



[0248]

El compuesto del Ejemplo 18 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.38 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.77 -1.85 Hz (1H, m), 2.04 – 2.17 (1H, m), 2.66 – 2.79 (2H, m), 3.79 (6H, d, J = 11 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 9.8, 4.9 Hz), 4.24 (1H, dd, J = 9.8, 4.9 Hz), 4.64 (1H, br s), 6.86 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.14 – 7.16 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (1H, bs s), 7.36 – 7.38 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 8.0 Hz).

FABMS (+): 582 [M +H]⁺

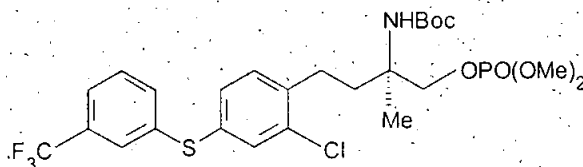
[0249]

<Ejemplo 31>

(R)-2-t-butóxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-1-dimetóxisforiloxi-2-metilbutano.

[0250]

[Fórmula química 72]



[0251]

El compuesto del Ejemplo 19 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro:

- 1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.37 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.74 -1.84 (1H, m), 2.06 - 2.18 (1H, m), 2.64 - 2.81 (2H, m), 3.79 (6H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.03 (1H, dd, $J = 9.8$, 4.9 Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 9.8$, 4.9 Hz), 4.64 (1H, br s), 7.20 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.40 - 7.42 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$), 7.45 - 7.50 (1H, m), 7.55 (1H, br s).

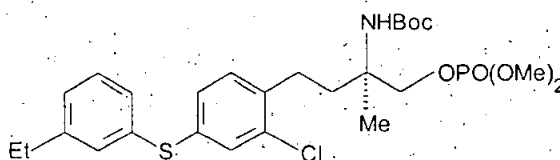
[0252]

<Ejemplo 32>

(R)-2-t-butóxicarbonilamino-4-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]-1-dimetóxisforiloxi-2-metilbutano.

[0253]

- 1) [Fórmula química 73]



[0254]

El compuesto del Ejemplo 20 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.36 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.73 – 1.81 (1H, m), 2.06 – 2.18 (1H, m), 2.64 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.65 – 2.76 (2H, m), 3.78 (6H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.03 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.22 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.62 (1H, br s), 7.09 – 7.17 (4H, m), 7.22 – 7.27 (3H, m).

ESIMS (+): 558 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

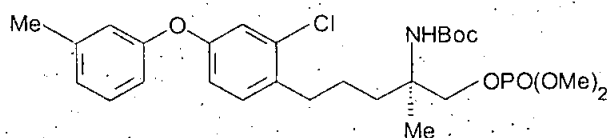
[0255]

<Ejemplo 33>

(R)-2-t-butóxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-metilfenóxi)fenil]-1-dimetóxisforiloxi-2-metilpentano.

[0256]

[Fórmula química 74].



[0257]

El compuesto del Ejemplo 21 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto deseado como un aceite amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.26 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.58 - 1.65 (3H, m), 1.89 – 1.91 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.77 (6H, t, $J = 11.0$ Hz), 4.00 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.52 (1H, brs), 6.79 - 6.84

(3H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz).

ESIMS (+): 542 [M + H]⁺

[0258]

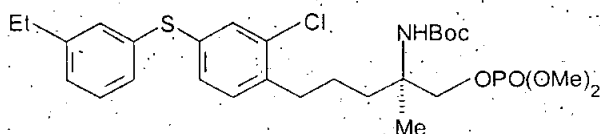
<Ejemplo 34>

(R)-2-t-butóxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]-1-

dimetóxisforiloxi-2-metilpentano.

[0259]

[Fórmula química 75]



[0260]

El compuesto del Ejemplo 22 se hizo reaccionar de la misma manera que

en el Ejemplo 28 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.22 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.26 (3H, s), 1.41 (9H, s), 1.53 – 1.65 (3H, m), 1.84 – 1.93 (1H, m), 2.63 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.66 – 2.71 (2H, m), 3.76 (3H, d, J = 11.0 Hz), 3.78 (3H, d, J = 11.0 Hz), 3.98 (1H, dd, J = 9.8, 4.9 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 9.8, 4.9 Hz), 4.50 (1H, br s), 7.11 – 7.27 (7H, m).

ESIMS (+): 572 [M + H]⁺

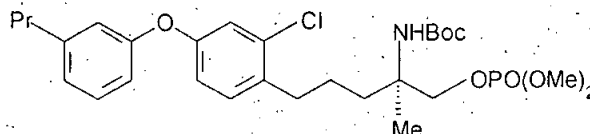
[0261]

<Ejemplo 35>

(R)-2-t-butóxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-propilfenóxi)fenil]-1-dimetóxfosforiloxi-2-metilpentano.

[0262]

[Fórmula química 76]



[0263]

El compuesto del Ejemplo 23 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

-) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.56 – 1.68 (5H, m), 1.85 – 1.95 (1H, m), 2.57 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.69 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.77 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.78 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.00 (1H, dd, $J = 9.8$, 4.9 Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 9.8$, 4.9 Hz), 4.52 (1H, br s), 6.79 – 6.85 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.24 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

ESIMS (+): 570 $[\text{M} + \text{H}]^+$

[0264]

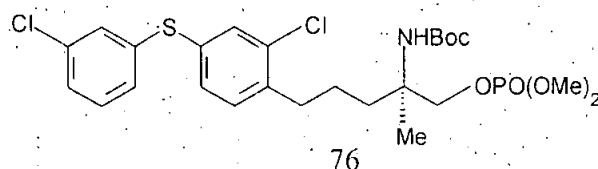
<Ejemplo 36>

(R)-2-t-butóxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-clorofeniltio)fenil]-1-

-) dimetóxfosforiloxi-2-metilpentano.

[0265]

[Fórmula química 77]



[0266]

El compuesto del Ejemplo 24 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.25 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.58 – 1.67 Hz (3H, m), 1.86 – 1.96 (1H, m), 2.72 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.77 (6H, d, $J = 11$ Hz), 3.98 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.52 (1H, br s), 7.15 – 7.24 (5H, m), 7.36 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

ESIMS (+): 578 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

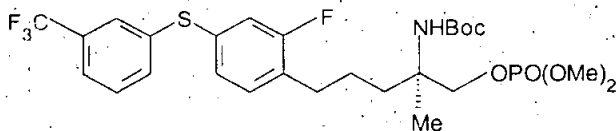
[0267]

<Ejemplo 37>

(R)-2-t-butoxicarbonilamino-5-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-1-dimetóxfosforilo-2-metilpentano.

[0268]

[Fórmula química 78]



[0269]

El compuesto del Ejemplo 25 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.25 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.53 – 1.68 Hz (3H, m), 1.85 – 1.97 (1H, m), 2.73 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.56 (3H, d, $J = 11$ Hz), 3.57 (3H, d, $J = 11$ Hz), 3.98 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.13 (1H, dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz), 4.50 (1H, br

s), 7.03 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 1.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.9 Hz, 1.8 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.38 – 7.51 (3H, m), 7.55 (1H, br s).

ESIMS (+): 596 [M + H]⁺.

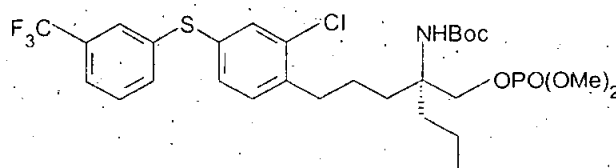
[0270]

<Ejemplo 38>

(R)-2-t-butóxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propil-1-dimetóxfosforiloxipentano.

[0271]

[Fórmula química 79]



[0272]

El compuesto del Ejemplo 26 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.18 – 1.31 (3H, m), 1.41 (9H, s), 1.48 – 1.58 (4H, m), 1.75 – 1.88 (1H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.76 (6H, d, J = 10 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 9.7, 4.3 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 9.7, 4.3 Hz), 4.40 (1H, br s), 7.19 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.41 – 7.49 (3H, m) 7.55 (1H, br s).

FABMS (+): 640 [M + H]⁺.

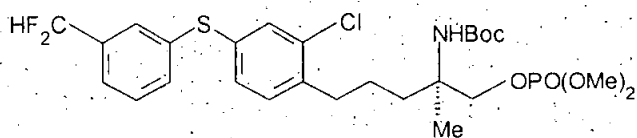
[0273]

<Ejemplo 39>

(R)-2-t-butóxicarbonilamino-5-[2-cloro-4-(3-difluorometilfeniltio)fenil]-1-dimetóxfosforiloxi-2-metilpentano.

[0274]

[Fórmula química 80]



[0275]

El compuesto del Ejemplo 27 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.24 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.51 – 1.67 Hz (3H, m), 1.83 – 1.99 (1H, m), 2.73 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.77 (6H, d, $J = 11$ Hz), 4.00 (1H, dd, $J = 9.8$, 4.9 Hz), 4.17 (1H, dd, $J = 9.8$, 4.9 Hz), 4.54 (1H, br s), 6.61 (1H, t, $J = 56$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.34 – 7.42 (4H, m), 7.45 (1H, s).

ESIMS (+): 594 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

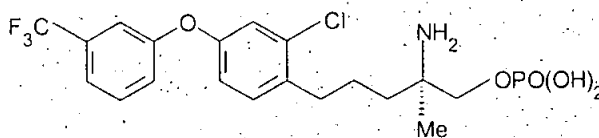
[0276]

<Ejemplo 40>

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenóxi)fenil]-2-metilpentil fosfónico.

[0277]

[Fórmula química 81]



[0278]

Se agregó yodotrimetilsilano (478 μ L) gota a gota bajo enfriamiento con hielo y en atmósfera de argón a una solución del compuesto del Ejemplo 28 (533 mg) en acetonitrilo (8 mL), la solución resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. La solución se cargó con agua (100 mL), y luego se agitó bajo enfriamiento con hielo durante otros 30 minutos. Los cristales precipitados luego se filtraron, y se lavaron completamente con agua y acetato de etilo, y luego se secaron para obtener el producto deseado (310 mg) como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1.16 (3H, s), 1.51- 1.71 (4H, m), 2.66 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.78 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 3.83 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.13 (1H, br s), 7.26 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.27 (1H, br s), 7.35 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

FABMS (+): 468 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Análisis elemental: Medido: C 48.28 %, H 4.62%, N 2.86%, calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{P} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$: C 48.32%, H 4.80%, N 2.97%

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} + 6.62$ (c 0.55, DMSO-1%TFA)

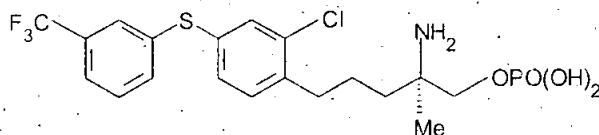
[0279]

<Ejemplo 41>

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentil fosfónico.

[0280]

[Fórmula química 82]



[0281]

El compuesto del Ejemplo 29 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto deseado como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1.15 (3H, s), 1.49- 1.68 (4H, m), 2.67 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.76 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 3.81 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz) 7.38 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.60 (1H, br s), 7.62 (1H, t, $J = 7.9$ Hz)

FABMS (+): 484 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Análisis elemental: Medido: C 46.85%, H 4.35%, N 2.66%, calculado para

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{PS}$: C 47.16%, H 4.58%, N 2.89%

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} + 7.27$ (c 0.55, DMSO-1%TFA)

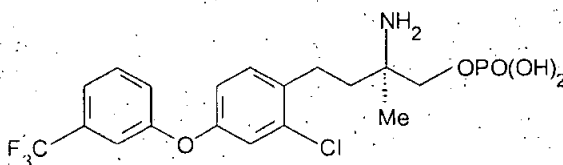
[0282]

<Ejemplo 42>

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenóxi)fenil]-2-metilbutil fosfónico.

[0283]

[Fórmula química 83]



[0284]

El compuesto del Ejemplo 30 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto deseado como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆-dTFA, 400 MHz): δ 1.30 (3H, s), 1.70- 1.90 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.88 (1H, dd, J = 11.0, 5.5 Hz), 3.94 (1H, dd, J = 11.0, 5.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.34 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.9 Hz).

FABMS (+): 454 [M + H]⁺.

Análisis elemental: Medido: C 47.83 %, H 4.33%, N 3.02%, calculado para

C₁₈H₂₀ClF₃NO₅P. 1/2 H₂O : C 46.72%, H 4.57%, N 3.03%

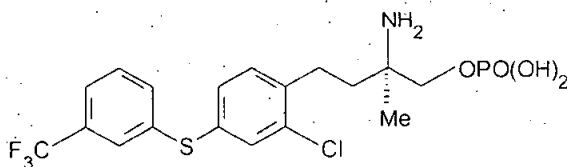
[0285]

<Ejemplo 43>

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilbutil fosfónico.

[0286]

[Fórmula química 84]



[0287]

El compuesto del Ejemplo 31 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto deseado como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1.28 (3H, s), 1.70- 1.90 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.87 (1H, dd, J = 11.0, 4.9 Hz), 3.94 (1H, dd, J = 11.0, 4.9 Hz), 7.33(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.46 (1H, br s), 7.50-7.58 (3H, m).

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

Análisis elemental: Medido: C 45.32 %, H 4.09%, N 2.90%, calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{PS} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$: C 45.57%, H 4.36%, N 2.95%

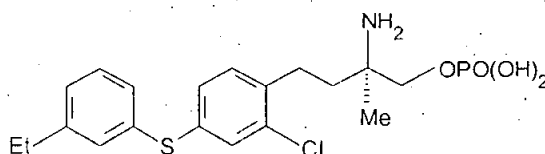
[0288]

<Ejemplo 44>

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]-2-metilbutil fosfónico.

[0289]

[Fórmula química 85]



[0290]

El compuesto del Ejemplo 32 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto deseado como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1.37 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28 (3H, s), 1.72-1.85 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.67-2.72 (2H, m), 3.86 (1H, dd, J = 11.0, 4.9 Hz), 3.93 (1H, dd, J = 11.0, 4.9 Hz), 7.17-7.21 (3H, m), 7.25-7.26 (2H, m), 7.31 (2H, t, J = 7.3 Hz).

ESIMS(+): 430 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Análisis Elemental: Medido: C 52.56%, H 5.79%, N 3.21%, Calculado para $C_{19}H_{25}ClN_2O_4PS$.

$1/4H_2O$: C 52.53%, H 5.79%, N 3.21%.

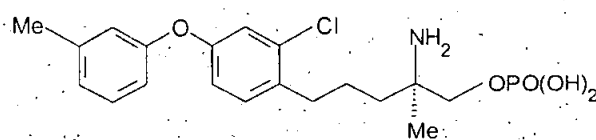
[0291]

<Ejemplo 45>

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-metilfenóxi)fenil]-2-metilpentil fosfónico:

[0292]

[Fórmula química 86]



[0293]

El compuesto del Ejemplo 33 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto deseado como un polvo blanco.

^1H -NMR (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1.17 (3H, s), 1.53 – 1.71 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.59 – 2.69 (2H, m), 3.78 – 3.83 (2H, m), 6.80 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 6.84 (1H, s), 6.92 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz).

HRESIMS(+): 414.12313 (calculado para $C_{19}H_{26}ClN_2O_5P$ 414.12371).

Análisis Elemental: Medido: C 54.87%, H 5.89%, N 3.27%, Calculado para $C_{19}H_{25}ClN_2O_5P$: C 55.14%, H 6.09%, N 3.38%.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} + 7.93$ (c 1.20, DMSO-1%TFA).

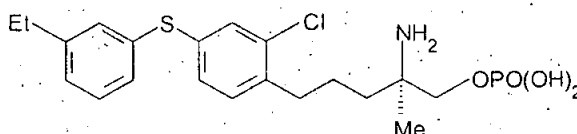
[0294]

<Ejemplo 46>

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]-2-metilpentil fosfónico.

5 [0295]

[Fórmula química 87]



[0296]

- 10 El compuesto del Ejemplo 34 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto deseado como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1.41 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.16 (3H, s), 1.51-1.69 (4H, m), 2.58 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.63-2.80 (2H, m), 3.78 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 3.81 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 7.16-7.33 (7H, m).

- 15 ESIMS(+): 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Análisis Elemental: Medido: C 53.87%, H 6.04%, N 3.11%, Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClNO}_4\text{PS}$:

C 54.11%, H 6.13%, N 3.16%.

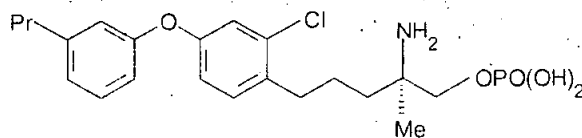
[0297]

<Ejemplo 47>

- 20 Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-propilfenóxi)fenil]-2-metilpentil fosfónico.

[0298]

[Fórmula química 88]



[0299]

El compuesto del Ejemplo 35 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto deseado como un polvo amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz) : δ 0.86 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.17 (3H, s), 1.51 – 1.67 (6H, m), 2.53 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.64 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.78 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 3.83 (1H, dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 6.86 (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), 7.29 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 8.6$ Hz).

ESIMS(+) :442 [$M + H$] $^+$

Análisis Elemental: Medido: C 56.80%, H 6.40%, N 3.04%; Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClINO}_5\text{P}$:

C 57.08%, H 6.61 %, N 3.17%.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} + 8.33$ (c 0.90, DMSO-1%TFA)

[0300]

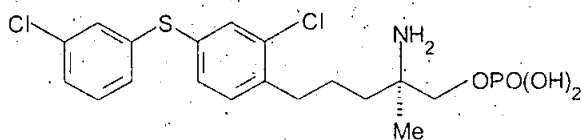
<Ejemplo 48>

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-clorofeniltio)fenil]-2-metilpentil

fosfónico.

[0301]

[Fórmula química 89]



[0302]

- 5 El compuesto del Ejemplo 36 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto deseado como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 -TFA, 400 MHz) : δ 1.17 (3H, s), 1.53 – 1.71 (4H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.7Hz), 3.78 (1H, dd, J = 11, 4.9 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 11, 4.9 Hz), 7.24 (1H, dt, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.28 -7.40 (5H, m), 7.43 (1H, d, J = 1.8 Hz).

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

Análisis Elemental: Medido: C 47.64%, H 4.72%, N 3.07%, Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_0\text{P}_1\text{S}_1$: C 48.01%, H 4.92%, N 3.11%.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} + 8.12$ (c 0.55, DMSO-1%TFA)

[0303]

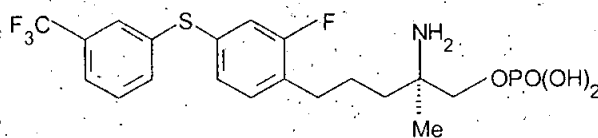
- 15 <Ejemplo 49>

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-fluoro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentil fosfónico.

[0304]

[Fórmula química 90]

20



[0305]

El compuesto del Ejemplo 37 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto deseado como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): δ 1.16 (3H, s), 1.54 – 1.66 (4H, m), 2.60 (2H, br s), 3.77 (1H, dd, J = 11.0, 4.9 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 11, 4.9 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 9.8, 1.8 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.52 – 7.66 (4H, m).

ESIMS(+): 468 [M + H] $^+$

Análisis Elemental: Medido: C 48.00%, H 4.59, N 2.88%, Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{PS} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C 47.90%, H 4.87 %, N 2.94%.

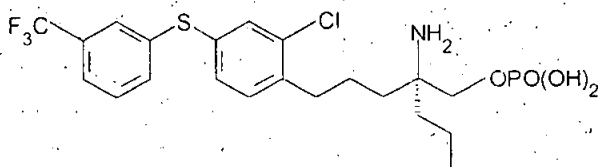
[0306]

<Ejemplo 50>

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilpentil fosfónico.

[0307]

[Fórmula química 91]



[0308]

El compuesto del Ejemplo 38 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto deseado como un polvo blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 -dTFA, 400 MHz): 0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.21 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.42 – 1.62 (6H, m), 2.64 -2.71 (2H, m), 3.81 (2H, d, J = 4.9 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.9, 1.8

Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.54 – 7.66 (3H, m).

FABMS(+): 512 [M+H]⁺.

Análisis Elemental: Medido: C 47.89%, H 4.94%, N 2.65%, Calculado para

5) C₂₁H₂₆ClF₃N_{0.4}PS · H₂O: C 47.65%, H 5.33%, N 2.65%.

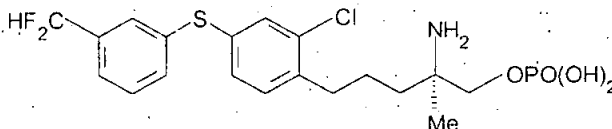
[0309]

<Ejemplo 51>

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-difluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentil fosfónico.

) [0310]

[Fórmula química 92]



[0311]

5) El compuesto del Ejemplo 39 se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto deseado como un polvo blanco.

¹H-NMR (DMSO-d₆-dTFA, 400 MHz): δ 1.16 (3H, s), 1.50 – 1.71 (4H, m), 2.62 -2.73 (2H, m), 3.78 (1H, dd, J = 11.0, 4.9 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 11.0, 4.9 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 56, 1.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.43 – 7.56

) (4H, m).

ESIMS(+): 466 [M + H]⁺

Análisis Elemental: Medido: C 48.51%, H 4.79%, N 2.93%, Calculado para $C_{19}H_{23}$

$ClF_2NO_4PS.1/5 H_2O$: C 48.51%, H 5.02 %, N 2.98%.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} + 5.32$ (c 0.50, DMSO-1%TFA)

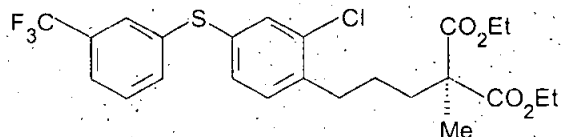
5 [0312]

<Ejemplo 52>

Dietil 2-{3-[2-cloro-4-(3- trifluorometilfeniltio)fenil]propil-2-metil malonato.

[0313]

[Fórmula química 93]



[0314]

Se hicieron reaccionar 2-cloro-1-(3-yodopropil)-4-(3-trifluorometilfeniltio)benceno y dietil 2-metilmalonato de acuerdo con los mismos procedimientos del Ejemplo 152 de WO 04026817 para obtener el producto deseado como un aceite incoloro.

^1H -NMR ($CDCl_3$, 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 $[M]^+$

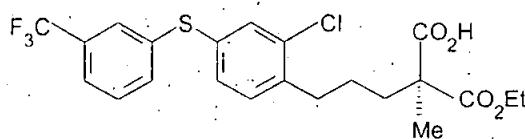
20 [0315]

<Ejemplo 53>

Ácido ($\pm$)-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-etóxicarbonil-2-metilpentanóico.

[0316]

[Fórmula química 94]



[0317]

A una solución del compuesto del Ejemplo 52 (16.8 g) en etanol (167 mL) se le adicionó hidróxido de potasio (2.40 g), y la solución resultante se agitó a 50°C por 24 horas. A la solución reaccionante se le adicionó agua, se neutralizó con 2 mol/ L de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera saturada en ese orden, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel (hexano: acetato de etilo = 1: 1) para obtener el producto deseado (11.2 g) como un aceite incoloro.

¹H-NMR (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 (2H, dd, J = 7.9 Hz, 1.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.39 – 7.44 (2H, m), 7.45 – 7.50 (1H, m), 7.54 (1H, s).

ESIMS (+): 475 [M + H]⁺

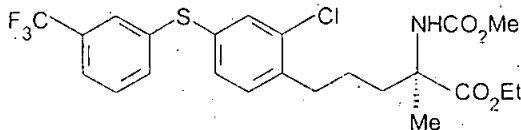
[0318]

<Ejemplo 54>

Etil (±)-5-[2-cloro-4-(3- trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metóxicarbonilamino-2-metilpentanoato.

[0319]

[Fórmula química 95]



[0320]

A una solución del compuesto del Ejemplo 53 (15.8 g) en benceno (160 mL) se le adicionó azida de difenil fosforilo (7.86 mL) y trietilamina (6.01 mL), y la solución resultante se calentó a reflujo por 1.5 horas. Se permitió que la temperatura de la solución de reacción alcanzara la temperatura ambiente, y se adicionó metanol (20 mL) gota a gota durante 20 minutos. La solución resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos, y luego se adicionó a la mezcla de reacción metóxido de sodio (3.58 g). La solución resultante se calentó a reflujo durante 1.5 horas. A la solución de reacción se agregó cloruro de amonio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (hexano: acetato de etilo = 5: 1) para obtener el producto deseado (15.6 g) como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.25 (3H, 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 [M + H]⁺

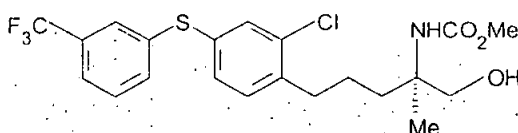
[0321]

<Ejemplo 55>

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

[0322]

[Fórmula química 96]



[0323]

A una solución del compuesto del Ejemplo 54 (15.6 g) en THF (240 mL) se le adicionó borohidruro de litio (3.75 g) bajo enfriamiento con hielo y luego se agregó etanol (16.6 mL) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. A la solución de reacción se le adicionó una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (hexano: acetato de etilo = 1: 1) para obtener el producto deseado (12.9 g) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.18 (3H, s), 1.45 – 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 $[\text{M} + \text{H}]^+$

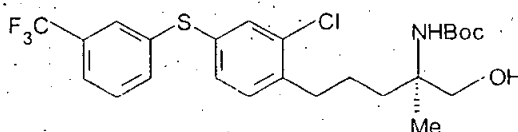
[0324]

<Ejemplo 56>

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

[0325]

[Fórmula química 97]



[0326]

A una solución del compuesto del Ejemplo 55 (12.9 g) en THF (60 mL), y metanol (120 mL), se le adicionó solución de hidróxido de potasio 5 mol/L (60 mL) bajo enfriamiento con hielo y la solución resultante se calentó a reflujo por 86 horas. A la solución resultante se adicionó agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto se concentró, el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (279 mL) y la solución resultante se cargó con di-ter-butóxidicarbonato (9.13 g). La solución se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y luego se mantuvo en reposo a temperatura ambiente durante toda la noche. A la solución resultante se adicionó agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y con salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se

evaporó; y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (hexano: acetato de etilo = 2: 1) para obtener el producto deseado (13.0 g) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 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, br s), 4.57 (1H, br s), 7.20 7.22 (2H, m), 7.38 – 7.50 (4H, m), 7.54 (1H, s).

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

[0327]

<Ejemplo 57 y 58>

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

El compuesto del Ejemplo 56 se sometió a resolución óptica utilizando cromatografía líquida de alta eficiencia (CHIRALCEL OJ-H, hexano: isopropanol: dietilamima = 98: 2: 0.1 (v/v), longitud de onda de la medición; UV 278 nm, tasa de flujo: 1.0 mL/min). A partir de la porción de pre-elución se obtuvo un aceite incoloro que tiene: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 15.08$ (c 0.63, CHCl_3) (Ejemplo 57), y a partir de la porción de post-elución, se obtuvo un aceite incoloro con: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} - 13.91$ (c 0.63 CHCl_3) (Ejemplo 58).

[0328]

<Ejemplo 59>

Mono-éster del ácido (+)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenóxi)fenil]-2-metilpentil fosfónico.

El compuesto del Ejemplo 57 se hizo reaccionar de la misma manera que en Ejemplo 16, y el compuesto resultante luego se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 28 para obtener un fosfato; el cual luego se hizo reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 40 para obtener el producto deseado como un polvo blanco.

FABMS (+): 484 [M + H]⁺

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} + 8.86$ (c 1.00, DMSO-1%TFA)

A continuación los resultados que soportan la utilidad del compuesto de la presente invención se mostrarán con un Ejemplo experimental.

[0329]

<Ejemplo 1 experimento> Movilización de calcio intra-celular ensayo inducido de un compuesto objeto contra células que expresan el receptor (esfingosina-1-fosfato) S1P humano.

Las células CHO-K1 que expresan los receptores humanos S1P (células CHO-K1 que expresan los receptores hS1P₁, células CHO-K1 que expresan los receptores hS1P₃ y células CHO-K1 que expresan los receptores hS1P₄), se mantuvieron en un medio F-12 de Ham que contiene suero bovino fetal al 10% y 400 µg/ mL de Geneticina. En una placa de cultivo negra, de fondo transparente (BD Falcon) con 96 pozos, se colocaron 7 x 10⁴ células/pozo de células CHO-K1 que expresan receptores hS1P₁, hS1P₃ y se colocaron 10⁴/ pozo de las células CHO-K1 que expresan los receptores hS1P₄. Las células se incubaron durante toda la noche a 37 °C y 5% de CO₂. El medio en los pozos se retiró con succión. Se adicionó un amortiguador de carga incluido en un Kit-fluo de calcio de 3

reactivos (de Laboratorios Dojindo) como un indicador fluorescente de la unión de Ca^{2+} . Se incubaron las células por 80 minutos a 37 °C y 5% de CO_2 . Después de la incubación, los pozos se lavaron con PBS. Se adicionó un amortiguador de corrida incluido en un Kit-fluo de calcio de 3 reactivos, y las células se incubaron por 20 minutos a 37 °C y 5% de CO_2 . Se midió utilizando un espectrofotofluorómetro de microplaca (FLEX Station Molecular Devices), la intensidad de la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de detección de 525 nm. El S1P y el compuesto objeto se prepararon en un medio tal que la concentración fue diez veces más que la concentración final (concentración final en DMSO 0.1%). La solución se adicionó 18 segundos después de que se inició la medida de la fluorescencia y luego se continuó midiendo la intensidad de la fluorescencia cada 1.5 segundos hasta 100 segundos después de la adición. Se calculó a partir de los datos medidos un valor (aumento de fluorescencia) obtenido sustrayendo la intensidad de mínima fluorescencia de la intensidad de máxima fluorescencia. Tomando la diferencia entre el aumento de fluorescencia cuando se adicionó el solvente y el aumento de fluorescencia cuando al S1P se le permitió actuar a 10^{-6} M como 100%, se calculó el aumento de la razón del incremento de fluorescencia (%) del compuesto objeto. Tomando este valor como la actividad inducida para la movilización del calcio intra-celular del compuesto objeto, se determinó el valor EC_{50} usando el software PRISM (GraphPad). En la Tabla 1, $10 \text{ nmol/L} > \text{Valor } \text{EC}_{50} \geq 1 \text{ nmol/L}$ se indica con +, y $1 \text{ nmol/L} > \text{Valor } \text{EC}_{50}$ se indica con ++.

[0330]

[Tabla 1]

Ejemplo No.	S1P ₁	S1P ₃	S1P ₄
40	++	> 10 µmol/L	+
41	++	> 10 µmol/L	+
42	++	> 10 µmol/L	+
43	++	> 10 µmol/L	+
44	++	> 10 µmol/L	+
45	++	> 10 µmol/L	+
46	++	> 10 µmol/L	+
47	++	> 10 µmol/L	+
48	+	> 10 µmol/L	++
49	++	> 10 µmol/L	+
50	++	> 10 µmol/L	+
51	+	> 10 µmol/L	+

[0331]

De los resultados anteriores se determina que el compuesto de la presente invención tiene una actividad débil sobre el receptor S1P₃ humano, y una actividad fuerte sobre los receptores S1P₁ y S1P₄.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

[0332]

La presente invención ha permitido descubrir un nuevo derivado amino fosfato y adicionalmente una sal de él, que tiene una excelente acción moduladora sobre el receptor S1P. Un compuesto que tiene tal acción moduladora sobre el receptor S1P es efectivo como tratamiento y como agente preventivo para arterioesclerosis, arterioesclerosis obliterante, tromboangitis obliterante, fibrosis renal, fibrosis hepática, asma bronquial crónica, hamartoangiomiomatosis pulmonar difusa, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), neumonitis, neumonía intersticial idiopática, cáncer de pulmón, hipersensibilidad a la neumonía, enfermedad de Buerger, enfermedad arterial periférica por neuropatía diabética, septicemia, angitis, nefritis, neumonía, infarto cerebral, infarto del miocardio, estado edematoso, várices, aneurisma disecante de aorta, angina pectoris, DIC, pleuresía, falla cardíaca congestiva, falla multi-orgánica, escaras, quemaduras, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y similares. Además, un compuesto que contiene tal acción moduladora sobre el receptor S1P es efectivo para el tratamiento y como agente de prevención para rechazo en trasplantes de corazón, trasplantes de riñón, injertos de piel, trasplantes de hígado y trasplantes de médula espinal, y también efectivo en el tratamiento y agente de prevención para la artritis reumatoidea, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes mellitus, dermatitis

atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica por contacto y similares

5

)

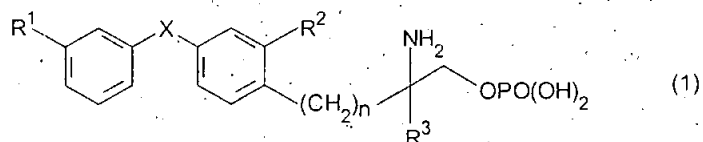
5

)

REIVINDICACIONES

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

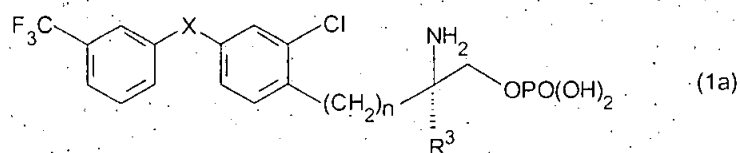
[Fórmula química 1]



[En donde R^1 representa un átomo de cloro o un grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con un halógeno, R^2 representa un átomo de flúor o un átomo de cloro, R^3 representa un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 1 a 3 átomos de carbono, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y n indica 2 ó 3], o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de éste.

2. El derivado amino fosfato de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto representado por la fórmula general (1) está representado por la fórmula general (1 a),

[Fórmula química 2]



[En donde R^3 , X, y n son como se describieron anteriormente], o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de éste. El derivado amino fosfato de

acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde en la fórmula general (1) o (1 a), R^3 es un grupo metilo o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de éste.

3. El derivado amino fosfato de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde en la fórmula general (1) ó (1 a), R^3 es un grupo metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de éste.

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

1)

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenóxi)fenil]-2-metilpentil fosfónico.

2)

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentil fosfónico.

3)

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfenóxi)fenil]-2-metilbutil fosfónico.

4)

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-4-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilbutil fosfónico.

5))

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-etilfeniltio)fenil]-2-metilpentil fosfónico.

6))

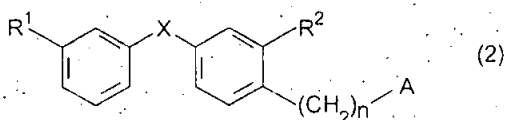
Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-metilpentil fosfónico, o

7))

Mono-éster del ácido (R)-2-amino-5-[2-cloro-4-(3-trifluorometilfeniltio)fenil]-2-propilpentil fosfónico, o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de éstos

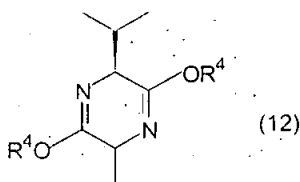
5. El derivado amino fosfato de acuerdo con la reivindicación 1, producido por una etapa que le permite a un compuesto representado por la fórmula general (2),

[Fórmula química 3]



[En donde R¹ representa un átomo de cloro o un grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con un halógeno, 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 indica 2 ó 3], y un compuesto representado por la fórmula general (12),

[Fórmula química 4]



5 [En donde R^3 representa un grupo alquilo de cadena lineal que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y R^4 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono], para actuar en presencia de una base, una etapa donde el producto resultante se somete a descomposición ácida, protegiendo un átomo de nitrógeno con un grupo t-butóxicarbonilo, y luego reducir el producto, una etapa de reacción
10 del producto reducido con un compuesto representado por la fórmula general (10), $P(OR^6)_3$ (10).

[En donde R^6 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo bencilo], y una etapa donde se somete el producto resultante obtenido en las etapas previas a descomposición ácida o a tratamiento con halógenosilano, o a
15 una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de éste.

6. Un modulador del receptor S1P que comprende el derivado amino fosfato, o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de éste, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como un ingrediente activo.

20

7. Un producto farmacéutico que comprende el derivado amino fosfato, o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de éste, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como un ingrediente activo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065397

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07F9/09, A61K31/661, A61P1/04, A61P1/16, A61P3/10, A61P7/02, A61P9/04, A61P9/10, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/06, A61P13/12, A61P17/00, A61P17/02, A61P21/04, A61P25/00, A61P27/14, A61P29/00, A61P31/04,

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/074297 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 September, 2004 (02.09.04), Claims 1, 7, 10; examples 239, 300 & US 2006/0160771 A1 & EP 1602660 A1 & CA 2515574 A1	1-7
A	WO 2006/041015 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 April, 2006 (20.04.06), Claims (Family: none)	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 September, 2007 (25.09.07)Date of mailing of the international search report
02 October, 2007 (02.10.07)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065397

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07F9/09(2006.01)i, A61K31/661(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i,
A61P1/16(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i,
A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i,
A61P11/02(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P31/04(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i,
A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P35/00, A61P37/02, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

特許協力条約

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 FP0411PCT		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/J P 2007/065397	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) 杏林製菓株式会社			

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/J P) 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

様式PCT/ISA/237 (表紙) (2005年4月)

第I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	1-7	有
	請求の範囲		無
進歩性 (I S)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-7	無
産業上の利用可能性 (I A)	請求の範囲	1-7	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

文献 1: WO 2004/074297 A1 (杏林製薬株式会社) 2004.09.02

請求の範囲 1-7 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, 7, 10 には、一般式(1)で表されるアミノホスホン酸誘導体とその光学異性体及びそれらの薬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 S1P 受容体調節剤及び医薬の発明が記載されている。

そして、実施例 239, 300 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

C07F9/09(2006.01)i, A61K31/661(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i,
A61P1/16(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i,
A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i,
A61P11/02(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P31/04(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i,
A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

Remitente: Oficina de Patentes de Japón

Agente: Sr. Masafumi MIZUNO

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

PCT

Concepto de Autoridad de Búsqueda Internacional
(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 Agente: FP0411PCT

En cuanto al trámite que sigue véase el numeral 2.

Número de solicitud internacional: PCT/JP2007/065397

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. Trámites que siguen

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/JP2007/065397

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))

Y. K. K. K.
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial
Español - Japonés Japonés - Español

Resolución 829 Minjusticia

16 Octubre 2001

122

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/JP2007/065397

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 1-7
Reclamaciones

Inventiva (IS) Reclamaciones 1-7
Reclamaciones

Aplicación industrial (IA) Reclamaciones 1-7
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: WO2004/074297 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.) 2004.09.02
(Septiembre 02 de 2004)

La invención escrita en la reclamación 1-7 no contiene inventiva comparando con el documento 1 citado en el informe de la búsqueda internacional.

En los artículos 1, 7, y 10 de la cita 1, está escrita una invención de modulador receptor de S1P (esfingosin-1-fosfato) y medicamento que contiene como agente activo derivados de ácido amino fosfónico y su isómero óptico, su cloruro, hidrato y derivado admisible farmacéuticamente.

Con base en los componentes cuyo ejemplo concreto se muestra en 239 y 300, 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/JP2007/065397

Recuadro suplementario

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

Continuación del recuadro _____

C07F9/09(2006.01)i, A61K31/661(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i,
A61P1/16(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i,
A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i,
A61P11/02(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P31/04(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i,
A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i.

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

矢口 裕子
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 100087398
氏名(名称) 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	FP0411PCT	50701626698	平19. 8. 7	PCT/JP2007/ 65397 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	FP0411PCT
I	発明の名称	アミノリン酸エステル誘導体及びそれらを有効成分とする S 1 P 受容体調節剤
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 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 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)	
III-1-7	住所(国名)	
III-2	その他の出願人又は発明者	
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)	
III-2-7	住所(国名)	

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。	
III-3-4ja	氏名(姓名)	斎藤 達洋
III-3-4en	Name (LAST, First):	SAITO, Tatsuhiko
III-3-5ja	あて名	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
III-3-5en	Address:	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
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)
IV-1-1ja	氏名(姓名)	水野 勝文
IV-1-1en	Name (LAST, First):	MIZUNO, Katsufumi
IV-1-2ja	あて名	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
IV-1-2en	Address:	721, Marunouchi-Nakadori Bldg., 2-3, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1000005 Japan
IV-1-3	電話番号	03-3212-3431
IV-1-4	ファクシミリ番号	03-3201-0368
IV-1-6	代理人登録番号	100087398
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)
IV-2-1ja	氏名	岸田 正行(100067541); 高野 弘晋(100103506)
IV-2-1en	Name(s)	KISHIDA, Masayuki(100067541); TAKANO, Hiroyuki(100103506)
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	2006-215280	
VI-1-2	出願番号	日本国 JP	
VI-1-3	国名		
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)	5	✓
IX-2	明細書	59	✓
IX-3	請求の範囲	3	✓
IX-4	要約	1	✓
IX-5	図面	0	-
IX-7	合計	68	
	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: FP0411PCT
 Número de recepción: 50701626698
 Fecha de presentación: 7 de agosto de 2007
 Número de solicitud (indicación del caso): PCT/JP2007/65397

7 de agosto de 2007

Director de la Oficina de Patentes de Japón

FP0411PCT

1/5

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 | |
| | Esta solicitud internacional basada en el | |
| 0-4-1 | Tratado de Cooperación en Materia de Patentes se elaboró por: | JP0-PAS
0341 |
| 0-5 | Declaración | |
| | El solicitante solicita que se tramite esta solicitud internacional según el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes. | |
| 0-6 | Autoridad receptora designada por el solicitante | Oficina de Patentes de Japón (RO/JP) |
| 0-7 | Número de documentos del solicitante o del Agente | FP0411PCT |
| 31 | Nombre de la invención | Derivados de esteres de ácido amino fosfórico y modulador de receptor de |

Leiko Yaguchi

re Intérprete Oficial

ponés Japonés - Español

ción 829 Minjusticia

Octubre 2001

		S1P que contiene principalmente derivados de esterres de ácido amino fosfórico como agente activo
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 Co., Ltd.
japonés	Nombre	KYORIN Pharmaceutical Co., Ltd.
II-4	Nombre	KYORIN Pharmaceutical Co., Ltd.
inglés	Dirección	No. 5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018311 Japón
II-5	Dirección	No. 5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018311 Japón
japonés	Dirección	No. 5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018311 Japón
II-5	Dirección	No. 5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018311 Japón
inglés	Nacionalidad (nombre del país)	Japón JP
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

FP0411PCT

2/5

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	Nombre	Yasushi KOHNO
III-1-4	Nombre	Yasushi KOHNO
inglés	Dirección	Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
III-1-5	Dirección	No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114 Japón
japonés	Dirección	Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical
III-1-5	Dirección	
inglés	Dirección	

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
III-1-6	Nacionalidad (nombre del país)	Japón JP
III-1-7	Dirección (nombre del país)	Japón JP
III-2	Otro solicitante o inventor	
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. No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114 Japón
japonés		
III-2-5	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-2-6	Nacionalidad (nombre del país)	Japón JP
III-2-7	Dirección (nombre del país)	Japón JP

FP0411PCT

3/5

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 el	Solicitante e inventor
III-3-2	solicitante del país indicado.	Solamente Estados Unidos
III-3-4	Nombre	Tatsuhiko SAITO
japonés		
III-3-4	Nombre	Tatsuhiko SAITO
inglés		
III-3-5	Dirección	Laboratorio de Descubrimiento e Investigación, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. No. 2399-1, Nogi, Nogi-machi,
japonés		

矢口 啓子
Keiko Yaguchi

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

III-3-5	Dirección	Shimotsuga-gun, Prefectura de Tochigi, 3290114 Japón
inglés		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
IV-1	Agente o representante común, destino de notificación	Agente
	La siguiente persona actúa ante las Autoridades Internacionales por el solicitante	
IV-1-1	Nombre	Masafumi MIZUNO
japonés		
IV-1-1	Nombre	Masafumi MIZUNO
inglés		
IV-1-2	Dirección	No. 2-3, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 100-0005 Japón
japonés		Edificio Marunouchi Nakadori Oficina 721
IV-1-2	Dirección	No. 2-3, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 100-0005 Japón
inglés		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
IV-2-1	Nombre	Masayuki KISHIDA (100067451)
japonés		Hiroyuki TAKANO (100103506)
IV-2-1	Nombre	Masayuki KISHIDA (100067451)
inglés		Hiroyuki TAKANO (100103506)
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 todos los países pactantes del PCT restringidos al momento de la presentación de la	

天 12 裕子
Keiko Yaguchi

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

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.

FP0411PCT

4/5

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 | 2006-215280 |
| 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 publicación no desfavorable o excepción de la pérdida de | |

矢口 裕子
Keiko Yaguchi

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

IX	novedad Consulta	Número de hojas	Datos electrónicos anexos
IX-1	Solicitud	5	X
IX-2	Detalle	59	X
IX-3	Ámbito de solicitud	3	X
IX-4	Resumen	1	X
IX-5	Plano	0	-
IX-7	Total	68	
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		

FP0411PCT

5/5

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 internacional (Fecha de

矢口 啓子
Keiko Yaguchi

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

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

ISA/JP

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

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

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(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 2008/018427 A1

(51) 国際特許分類:

C07F 9/09 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 17/02 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 21/04 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01) A61P 27/14 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

[続葉有]

(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2399-1 杏林製薬株式会社 創薬研究所内 Tochigi (JP). 藤井 清 (FUJII, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒3290114 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 Tochigi (JP). 斎藤 達洋 (SAITO, Tatsuhiko) [JP/JP]; 〒3290114 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 Tochigi (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/065397

(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2006-215280 2006年8月8日 (08.08.2006) JP

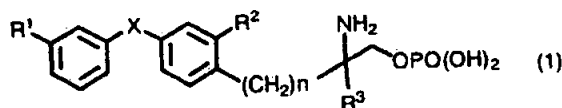
(74) 代理人: 水野 勝文, 外 (MIZUNO, Katsufumi et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内2丁目2番3号丸の内仲通りビル721 Tokyo (JP).

(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,

[続葉有]

(54) Title: AMINOPHOSPHORIC ACID ESTER DERIVATIVE AND S1P RECEPTOR MODULATOR CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: アミノリン酸エステル誘導体及びそれらを有効成分とするS1P受容体調節剤



having a strong S1P receptor modulating activity.

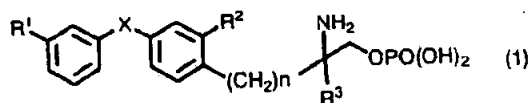
(57) Abstract: Disclosed is an aminophosphoric acid ester derivative having excellent sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulating activity. Specifically disclosed is an aminophosphoric acid ester derivative represented by the general formula (1) below, which is a highly safe compound

(57) 要約:

【課題】優れたスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)受容体調節作用を有するアミノリン酸エステル誘導体を提供すること。

【解決手段】S1P受容体調節作用を有し、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、下記一般式(1)

【化1】



で表されるアミノリン酸エステル誘導体が強力なS1P受容体調節作用を有することを見出した。

WO 2008/018427 A1



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.

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).

- (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,

(51) 国際特許分類 [統葉有]:

A61P 37/02 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(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 2008/018427 A1

(51) Clasificación de patente internacional:

C07F9/09(2006.01)	A61P11/06(2006.01)
A61K31/661(2006.01)	A61P13/12(2006.01)
A61P1/04(2006.01)	A61P17/00(2006.01)
A61P1/16(2006.01)	A61P17/02(2006.01)
A61P3/10(2006.01)	A61P21/04(2006.01)
A61P7/02(2006.01)	A61P25/00(2006.01)
A61P9/04(2006.01)	A61P27/14(2006.01)
A61P9/10(2006.01)	A61P29/00(2006.01)
A61P11/00(2006.01)	A61P31/04(2006.01)
A61P11/02(2006.01)	A61P35/00(2006.01)

(21) Número de solicitud internacional: PCT/JP2007/065397

(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: 2006-215280
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.

矢口 啓子
Keiko Yaguchi

Traductor e Intérprete Oficial
Español - Japonés Japonés - Español
Resolución 829 Minjusticia

16 Octubre 2001

139

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

(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

(54) Título de la invención: Derivados de esteres de ácido amino fosfórico y modulador de receptor de S1P que contiene principalmente derivados de esteres de ácido amino fosfórico como agente activo

(57) Resumen: Suministrar derivados de esteres de ácido amino fosfórico que tienen excelente función moduladora receptora de S1P (esfingosin-1-fosfato)

Se ha encontrado que el derivado de esteres de ácido amino fosfórico que se muestra con la siguiente fórmula general (1) contiene una función moduladora receptora fuerte de S1P (esfingosin-1-fosfato), que es un componente de alta seguridad con la función moduladora receptora de S1P.

矢口 裕子
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 [4]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◆ Descripción de la invención [4]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

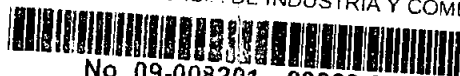
COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008201-00000-0000

Fecha: 2009-01-29 15:25:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE Y DISEÑO Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

Carretera 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