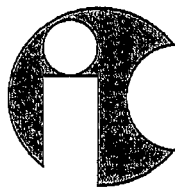




No. 12-135306- -00007-0000

Fecha: 2014-09-10 16:55:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 88



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO4



No. 14-200522- -00000-0000

Fecha: 2014-09-10 16:55:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO INTERMEDIO SINTÉTICO DE UN COMPUESTO DE OXAZOL Y MÉTODO
PARA PRODUCIR EL MISMO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO TOKYO, JAPON

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

22. BOGOTÁ, D.C., _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-135306- -00007-0000

Fecha: 2014-09-10 16:55:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 88

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-200522- -00000-0000

Fecha: 2014-09-10 16:55:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión
- ☒ División
- ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japón	Tokyo
Dirección electrónica		Número telefónico
clientes@cavelier.com		3 47 36 11
No. Fax		
2 11 86 50		

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre Documento de identificación Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia C.C. 35.456.344 T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72.-35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De:

A:

DIVISION

Expediente 12.135.306

De:

A:

FUSION

Expediente

De:

A:

5.

Comprobante de pago No. 14-0093511 Fecha: 2014/09/02

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$464.000.

☐

Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 de Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **12.135.306**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. **5147** notificado por fijación en lista del 06 de mayo de 2014. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 10 de agosto de 2012 y la prioridad que allí se reivindica el 29 de enero de 2010.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **12.135.306**

DESCRIPCIÓN

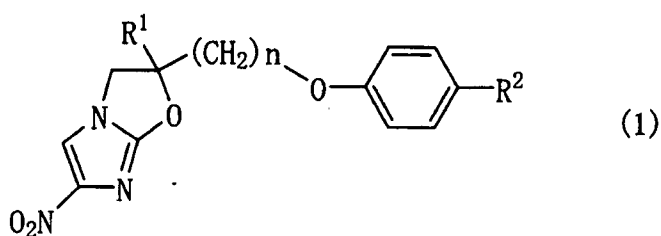
Título de la Invención: INTERMEDIO SINTÉTICO DE UN COMPUESTO DE OXAZOL Y MÉTODO PARA PRODUCIR EL MISMO

Campo Técnico

La presente invención se refiere a un intermediario sintético de un compuesto de oxazol y a un método de producción del mismo.

Técnica Antecedente

Un compuesto de 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol representado por la Fórmula (1) presentada más abajo o una sal del mismo es útil como un agente antituberculoso (Literaturas de patentes 1, 2 y 3).



En la Fórmula (1), R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R^2 es un grupo 1-piperidilo substituido en la posición 4 con un substituyente seleccionado entre:

(Ala) un grupo fenoxi substituido en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno,

(Alb) un grupo alquilo inferior substituido con fenoxi,

substituido en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alquilo inferior substituidos con halógeno,

(A1c) un grupo alquilo inferior alcoxi inferior substituido con fenilo, substituido en la unidad estructural fenilo con halógeno,

(A1d) un grupo alquilo inferior substituido con fenilo, substituido en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno,

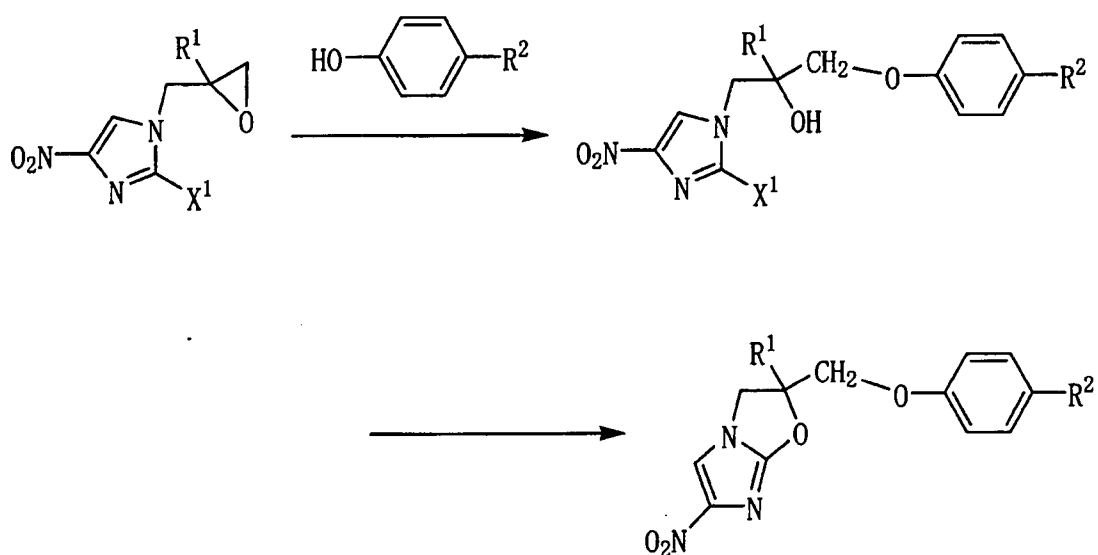
(A1e) un grupo amino substituido con un grupo fenilo, substituido con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno, y un grupo alquilo inferior, y

(A1f) un grupo alcoxi inferior substituido con fenilo, substituido en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno; y

n es un entero de 1 a 6.

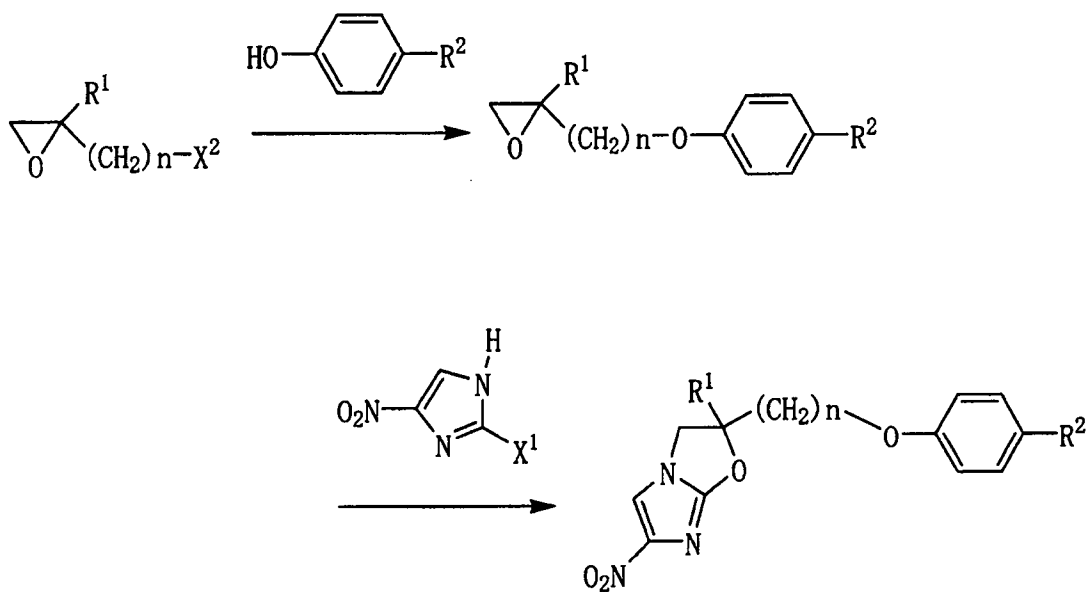
Estas literaturas de patentes divulgan los Esquemas de reacción A y B presentados más abajo para producir el compuesto 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol antes mencionado.

Esquema de reacción A:



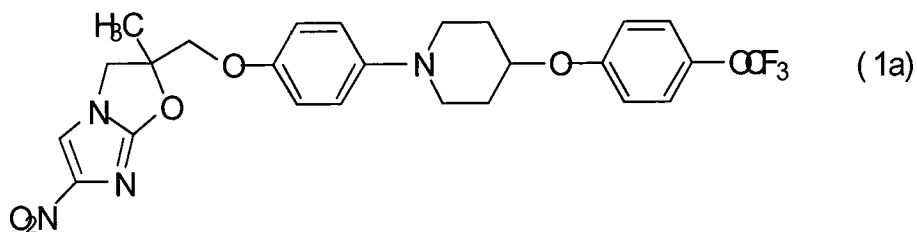
en donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R^2 es un grupo piperidilo sustituido o un grupo piperazinilo sustituido; y X^1 es un átomo de halógeno o un grupo nitro.

Esquema de reacción B:



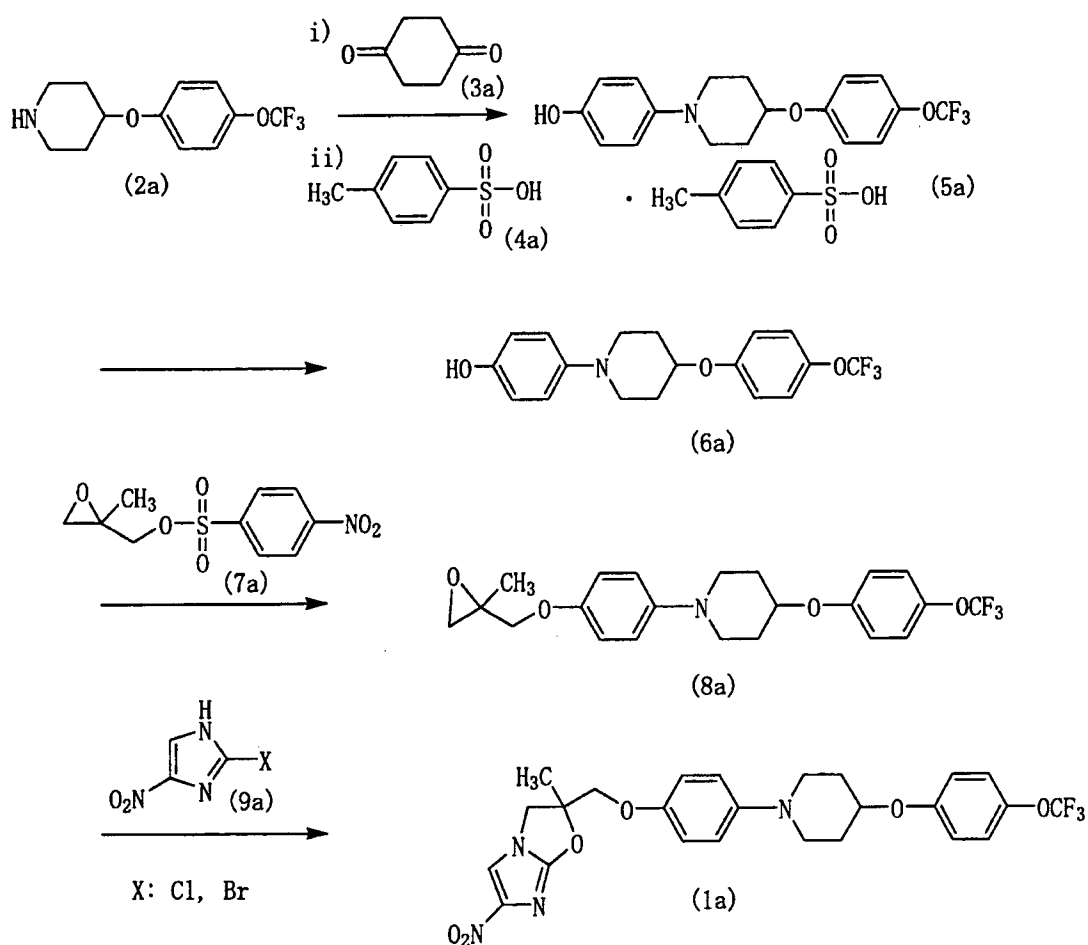
en donde X^2 es un halógeno o un grupo que causa una reacción de sustitución similar a la de un halógeno; n es un entero de 1 a 6; y R^1 , R^2 y X^1 son los mismos que en el Esquema de reacción A.

Un compuesto de oxazol representado por la Fórmula (1a):



es decir, 2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)-piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol (a continuación, este compuesto puede ser denominado simplemente como "Compuesto 1a") es producido, por ejemplo, por el método mostrado en el Esquema de reacción C presentado más abajo (Literatura de patente 3). En esta memoria, el término "compuesto de oxazol" significa un derivado de oxazol que comprende compuestos que contienen un anillo de oxazol o un anillo de oxazolina (anillo de dihidrooxazol) en la molécula.

Esquema de reacción C:



Sin embargo, los métodos arriba mencionados no son satisfactorios en términos del rendimiento del compuesto objetivo. Por ejemplo, el método del Esquema de reacción C permite obtener el compuesto de oxazol objetivo (1a) a partir del compuesto (2a) con un rendimiento tan bajo como 35,9%. Por lo tanto, se desea lograr métodos alternativos para producir el compuesto de una manera industrialmente ventajosa.

Lista de citas bibliográficas

Literatura de patentes

PTL 1: WO2004/033463

PTL 2: WO2004/035547

PTL 3: WO2008/140090

Resumen de la Invención

Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proveer un nuevo intermediario sintético que se pueda usar para producir un compuesto de oxazol representado por la Fórmula (1) incluyendo el compuesto (1a) con un alto rendimiento y alta pureza (en particular, una alta pureza óptica), y un método para producir el intermediario sintético.

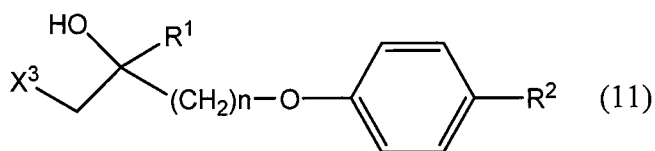
Solución al problema

Los presentes inventores realizaron una investigación exhaustiva para alcanzar el objeto arriba mencionado, y hallaron que el compuesto de oxazol objetivo representado por la Fórmula (1) se puede producir con un alto rendimiento y alta pureza usando el compuesto descrito más abajo como un intermediario sintético, y un método de producción usando el intermediario sintético. La presente invención se ha logrado de acuerdo con estos hallazgos.

Más específicamente, la presente invención provee los siguientes aspectos y similares.

Ítem 1.

Un compuesto representado por la Fórmula (11):



en donde:

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R^2 es un grupo 1-piperidilo substituido en la posición 4 con un substituyente seleccionado entre:

(A1a) un grupo fenoxi substituido en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno,

(A1b) un grupo alquilo inferior substituido con fenoxi, substituido en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alquilo inferior substituidos con halógeno,

(A1c) un grupo alquilo inferior alcoxi inferior substituido con fenilo, substituido en la unidad estructural fenilo con halógeno,

(A1d) un grupo alquilo inferior substituido con fenilo, substituido en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno,

(A1e) un grupo amino substituido con un grupo fenilo, substituido con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno, y un grupo alquilo inferior, y

(A1f) un grupo alcoxi inferior substituido con fenilo, substituido en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno;

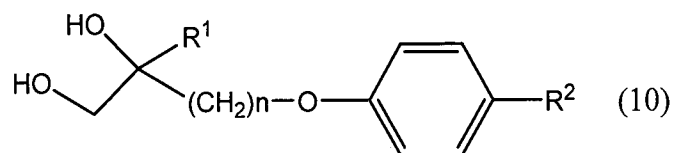
n es un entero de 1 a 6; y

X^3 es un grupo sulfoniloxi orgánico.

Ítem 2.

Un método para producir el compuesto del Ítem 1,

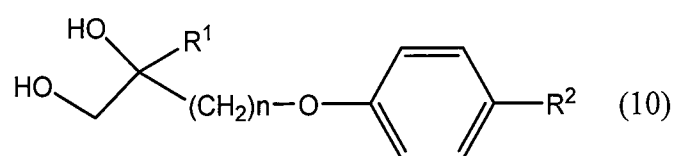
el método comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (10):



en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que en el Ítem 1,
con un ácido sulfónico orgánico.

Ítem 3.

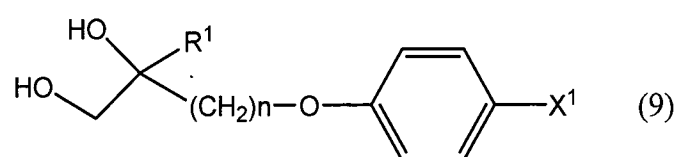
Un compuesto representado por la Fórmula (10):



en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que en el Ítem 1.

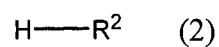
Ítem 4.

Un método para producir el compuesto del Ítem 3,
el método comprende hacer reaccionar un compuesto
representado por la Fórmula (9):



en donde X^1 es un grupo saliente, y R^1 y n son los mismos que
en el Ítem 1,

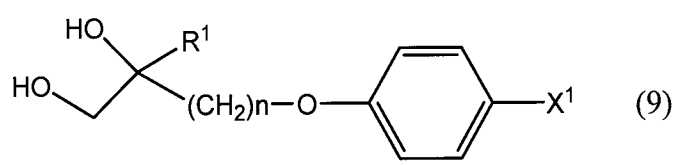
con un compuesto representado por la Fórmula (2):



en donde R^2 es el mismo que en el Ítem 1.

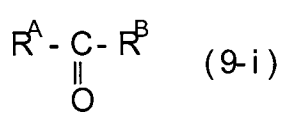
Ítem 5.

Un método para producir un compuesto representado por la
Fórmula (9):



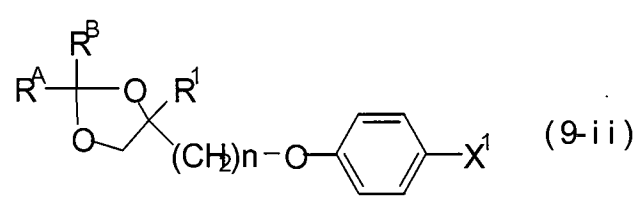
en donde X¹ es un grupo saliente, y R¹ y n son los mismos que en el ítem 1,

con un compuesto representado por la Fórmula (9-i):

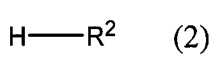


en donde R^A es un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo que puede tener un sustituyente o sustituyentes; y R^B es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R^A y R^B puede formar un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono al cual ellos se unen,

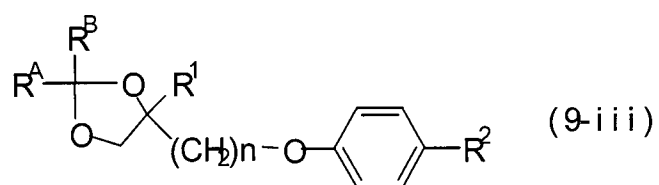
para obtener un compuesto representado por la Fórmula (9-ii):



en donde R¹, X¹, n, R^A y R^B son los mismos como el anterior, el compuesto representado por la Fórmula (9-ii) se hace reaccionar con un compuesto representado por la Fórmula (2):



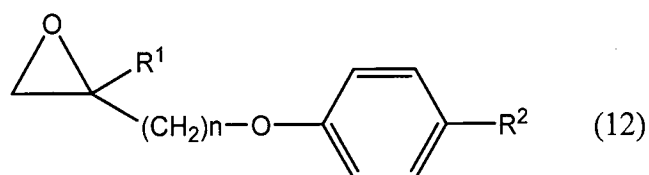
en donde R² es el mismo como se define en el ítem 1, para obtener un compuesto representado por la Fórmula (9-iii):



en donde R^1 , R^2 , n , R^A y R^B son los mismos como el anterior, y someter el compuesto representado por la Fórmula (9-iii) a desprotección.

Ítem 6.

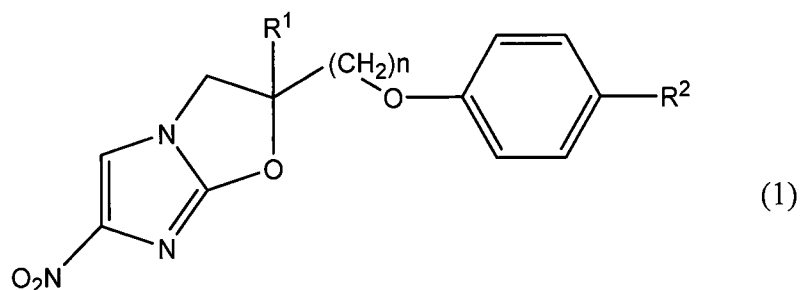
Un método para producir un compuesto representado por la Fórmula (12):



en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que en el Ítem 1, el método comprende someter el compuesto del Ítem 1 a una reacción de epoxidación.

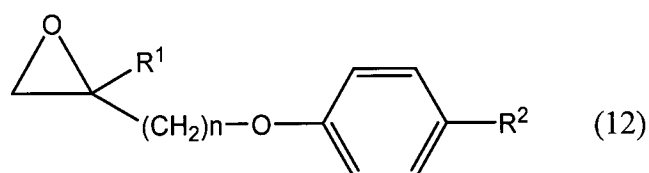
Ítem 7.

Un método para producir un compuesto representado por la Fórmula (1):



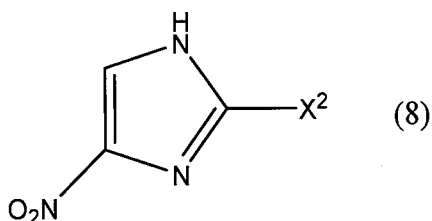
en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que en el Ítem 1, el método comprende los pasos (a) a (c):

(a) someter el compuesto del Ítem 1 a una reacción de epoxidación para preparar un compuesto representado por la Fórmula (12):

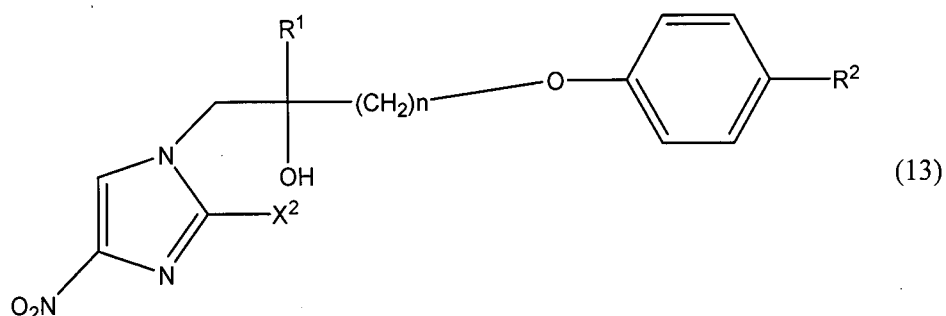


en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que en el Ítem 1;

(b) hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (12) con un compuesto representado por la Fórmula (8):



en donde X^2 es un átomo de halógeno, para preparar un compuesto representado por la Fórmula (13):



en donde R^1 , R^2 , X^2 y n son los mismos que los descriptos más arriba; y

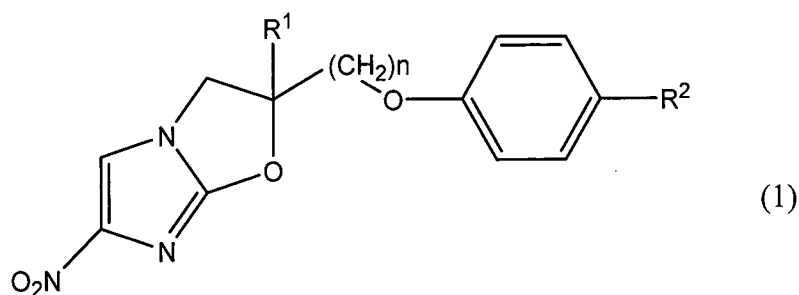
(c) someter el compuesto representado por la Fórmula (13) a una reacción de cierre del anillo para preparar el compuesto representado por la Fórmula (1).

La presente invención también provee el siguiente método.

Ítem 7.

Un método para producir un compuesto representado por la

Fórmula (1):



en donde:

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R² es un grupo 1-piperidilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado entre:

(A1a) un grupo fenoxi sustituido en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno,

(A1b) un grupo alquilo inferior sustituido con fenoxi, sustituido en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alquilo inferior sustituidos con halógeno,

(A1c) un grupo alquilo inferior alcoxi inferior sustituido con fenilo, sustituido en la unidad estructural fenilo con halógeno,

(A1d) un grupo alquilo inferior sustituido con fenilo, sustituido en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno,

(A1e) un grupo amino sustituido con un grupo fenilo sustituido con uno o más grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno, y un grupo alquilo inferior, y

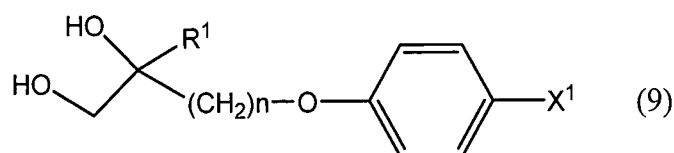
(A1f) un grupo alcoxi inferior sustituido con fenilo, sustituido en la unidad estructural fenilo con uno o grupos

alcoxi inferior substituidos con halógeno; y

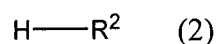
n es un entero de 1 a 6;

el método comprende los pasos de:

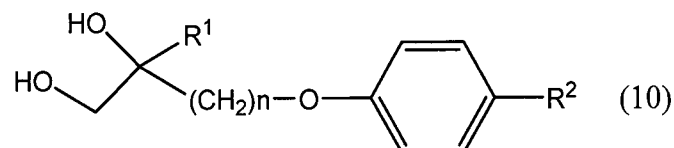
(a) hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (9):



en donde X^1 es un grupo saliente, y R^1 y n son los mismos que en el ítem 1, con un compuesto representado por la Fórmula (2):

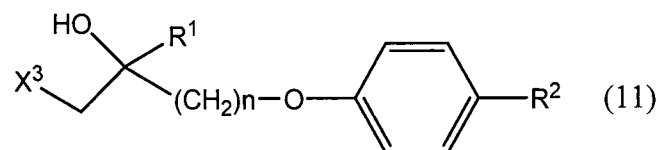


en donde R^2 es el mismo que en el ítem 1, para preparar un compuesto representado por la Fórmula (10):



en donde R^1 , R^2 , y n son los mismos que los indicados más arriba;

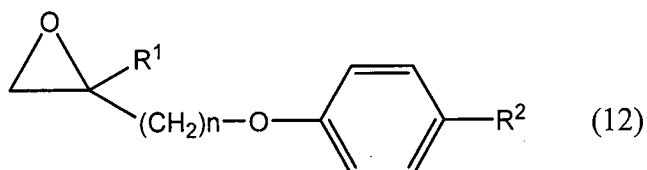
(b) hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (10) con un ácido sulfónico orgánico para preparar un compuesto representado por la Fórmula (11):



en donde X^3 es un grupo sulfonilo orgánico, y R^1 , R^2 , y n

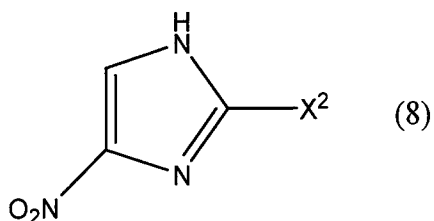
son los mismos que los indicados más arriba;

(c) someter el compuesto representado por la Fórmula (11) a una reacción de epoxidación para preparar un compuesto representado por la Fórmula (12):

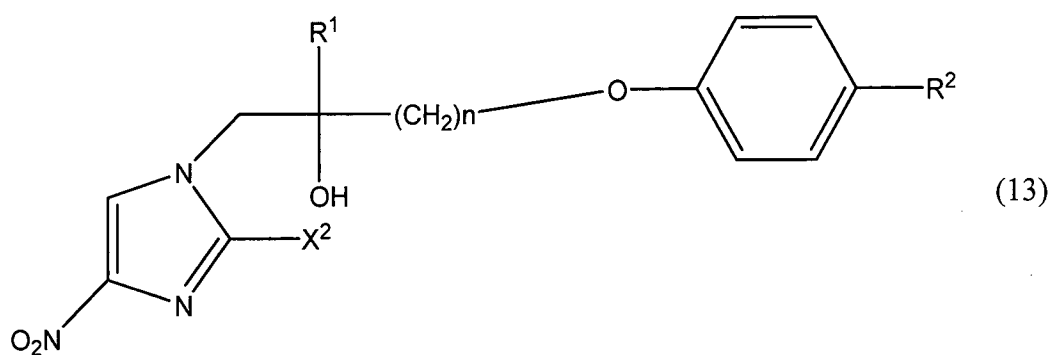


en donde R^1 , R^2 , y n son los mismos que los indicados más arriba;

(d) hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (12) con un compuesto representado por la Fórmula (8):

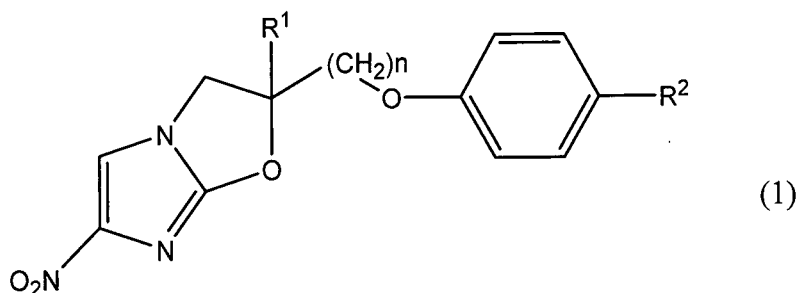


en donde X^2 es un átomo de halógeno, para preparar un compuesto representado por la Fórmula (13):



en donde R^1 , R^2 , X^2 , y n son los mismos que los indicados más arriba; y

(e) someter el compuesto representado por la Fórmula (13) a una reacción de cierre del anillo para preparar un compuesto representado por la Fórmula (1):

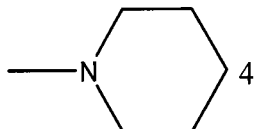


en donde R^1 , R^2 , y n son los mismos que los indicados más arriba.

Cada término descrito en la presente memoria es específicamente como sigue.

En esta memoria, el término "temperatura ambiente" significa una temperatura, por ejemplo, dentro del rango de 10°C a 35°C .

El término "en la posición 4" del grupo 1-piperidilo significa la posición mostrada por el carácter numérico 4 que se indica más abajo, como lo comprenden en general los expertos en el arte.



Cada grupo descrito en la presente memoria es específicamente como sigue.

Los átomos de halógeno (o halógeno) incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

Los grupos alcoxi inferior incluyen, por ejemplo, grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono (preferentemente 1 a 4 átomos de carbono). Más específicamente, incluyen los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, sec-

butoxi, n-pentiloxi, 1-etilpropoxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2-etilbutoxi, isohexiloxi y 3-metilpentiloxi.

Los grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno incluyen los grupos alcoxi inferior como se mencionaron más arriba, substituidos con 1 a 7, preferentemente 1 a 3, átomos de halógeno. Más específicamente, incluyen los grupos fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, bromometoxi, dibromometoxi, diclorofluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, heptafluoropropoxi, heptafluoroisopropoxi, 3-cloropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-bromopropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, 4,4,4,3,3-pentafluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, 2-clorobutoxi, 5,5,5-trifluoropentiloxi, 5-cloropentiloxi, 6,6,6-trifluorohexiloxi y 6-clorohexiloxi.

Los grupos fenoxi substituidos en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno incluyen, por ejemplo, grupos fenoxi substituidos en la unidad estructural fenilo con uno o más, 1 a 3 (preferentemente 1) grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno como se mencionaron más arriba.

Los grupos alquilo inferior incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono (preferentemente 1 a 4 átomos de carbono). Más específicamente, incluyen los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-

hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, isohexilo y 3-metilpentilo.

Los grupos alquilo inferior substituidos con halógeno incluyen los grupos alquilo inferior como se mencionaron más arriba substituidos con 1 a 7, preferentemente 1 a 3, átomos de halógeno. Más específicamente, incluyen los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, diclorofluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, heptafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoroisopropilo, 3-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-bromopropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4,4,3,3-pentafluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 2-clorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 5-cloropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo y 6-clorohexilo.

Los grupos alquilo inferior substituidos con fenoxi son ilustrados por los grupos alquilo inferior como se mencionaron más arriba, substituidos con un grupo fenoxi. Más específicamente, incluyen los grupos fenoximetilo, 2-fenoxietilo, 1-fenoxietilo, 2-fenoxietilo, 2-fenoxi-1-metiletilo, 2-fenoxi-1-etiletilo, 3-fenoxipropilo y 4-fenoxibutilo.

Los grupos alquilo inferior substituidos con fenoxi, substituidos en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alquilo inferior substituidos con halógeno incluyen, por ejemplo, los grupos alquilo inferior substituidos con fenoxi, como se mencionaron más arriba, substituidos con 1 a

3 (preferentemente 1) grupos alquilo inferior substituidos con halógeno, como se mencionaron más arriba.

Los grupos alquilo inferior alcoxi inferior son ilustrados por los grupos alquilo inferior como se mencionaron más arriba, substituidos con un grupo alcoxi inferior como se mencionó más arriba. Más específicamente, incluyen los grupos metoximetilo, 2-metoxietilo, 1-etoxietilo, 2-etoxietilo, 2-isobutoxietilo, 2,2-dimetoxietilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 2-metoxi-1-etiletilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-isobutoxipropilo, 3-n-butoxipropilo, 4-n-propoxibutilo, 1-metil-3-isobutoxipropilo, 1,1-dimetil-2-n-pentiloxietilo, 5-n-hexiloxipentilo, 6-metoxihexilo, 1-etoxiisopropilo y 2-metil-3-metoxipropilo.

Los grupos alquilo inferior alcoxi inferior substituidos con fenilo son ilustrados por los grupos alquilo inferior alcoxi inferior como se mencionaron más arriba, substituidos con un grupo fenilo en un grupo alcoxi inferior. Más específicamente, incluyen los grupos benciloximetilo, (2-feniletoksi)metilo, (1-feniletoksi)metilo, 3-(3-fenilpropoksi)propilo, 4-(4-fenilbutoxi)butilo, 5-(5-fenilpentiloxi)pentilo, 6-(6-fenilhexiloxi)hexilo, 1,1-dimetil-(2-feniletoksi)etilo, 2-metil-3-(3-fenilpropoksi)propilo, 2-benciloxietilo, 1-benciloxietilo, 3-benciloxipropilo, 4-benciloxibutilo, 5-benciloxipentilo y 6-benciloxihexilo.

Los grupos alquilo inferior alcoxi inferior substituidos con fenilo, substituidos en la unidad estructural fenilo con halógeno incluyen, por ejemplo, los grupos alquilo inferior

alcoxi inferior substituidos con fenilo, como se mencionaron más arriba, que tienen 1 a 7, más preferentemente 1 a 3 átomos de halógeno.

Los grupos alquilo inferior substituidos con fenilo son ilustrados por los grupos alquilo inferior, como se mencionaron más arriba, substituidos con un grupo fenilo. Más específicamente, incluyen los grupos bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-metil-1-feniletilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 1,1-dimetil-3-fenilpropilo, 3-fenilpropilo y 4-fenilbutilo.

Los grupos alquilo inferior substituidos con fenilo, substituidos en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno incluyen, por ejemplo, los grupos alquilo inferior substituidos con fenilo, como se mencionaron más arriba, substituidos con 1 a 3 (preferentemente 1) grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno, como se mencionaron más arriba.

Los grupos fenilo substituidos con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno incluyen, por ejemplo, grupos fenilo substituidos con 1 a 3 (preferentemente 1) grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno, como se mencionaron más arriba. Los grupos fenilo substituidos con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno incluyen, por ejemplo, grupos fenilo substituidos con 1 a 3 (preferentemente 1) grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno.

Los grupos amino substituidos con un grupo fenilo substituido con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno y un grupo alquilo inferior incluyen, por

ejemplo, grupos amino substituidos con un grupo fenilo, substituido con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno, como se mencionaron más arriba, y un grupo alquilo inferior, como se mencionó más arriba.

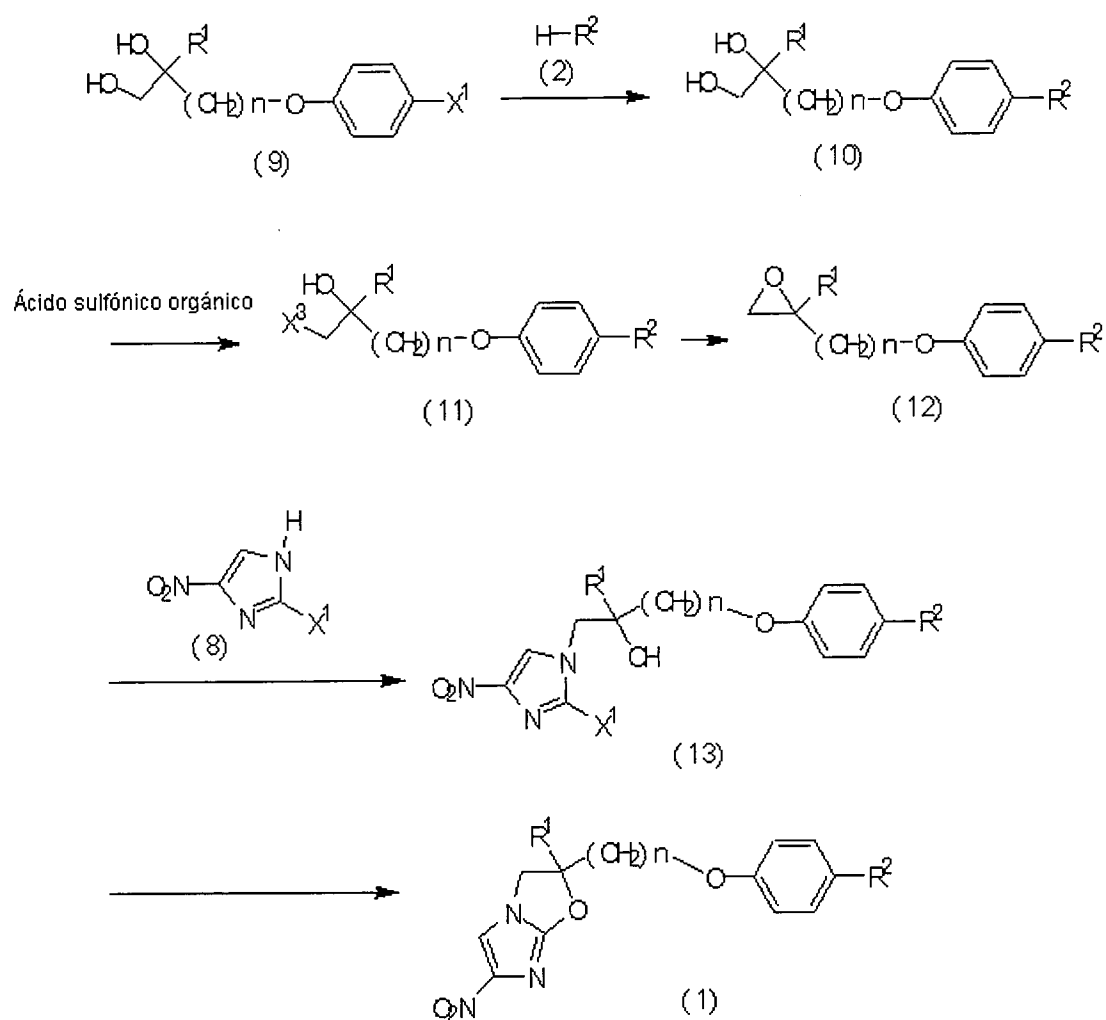
Los grupos alcoxi inferior substituidos con fenilo son ilustrados por los grupos alquilo inferior, como se mencionaron más arriba, substituidos con un grupo fenilo. Más específicamente, incluyen los grupos benciloxi, 1-feniletoksi, 2-feniletoksi, 1-metil-1-feniletoksi, 1,1-dimetil-2-feniletoksi, 1,1-dimetil-3-fenilpropoxi, 3-fenilpropoxi y 4-fenilbutoxi.

Los grupos alcoxi inferior substituidos con fenilo, substituidos en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno incluyen, por ejemplo, los grupos alcoxi inferior substituidos con fenilo, como se mencionaron más arriba, substituidos con 1 a 3 (preferentemente 1) grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno, como se mencionaron más arriba.

Un método para producir un compuesto de oxazol representado por la Fórmula (1), que es un aspecto de la presente invención, se explica más abajo. Otros aspectos también pueden comprenderse por esta explicación.

El método para producir el compuesto de oxazol representado por la Fórmula (1) de la presente invención es ilustrado esquemáticamente en el siguiente Esquema de reacción D.

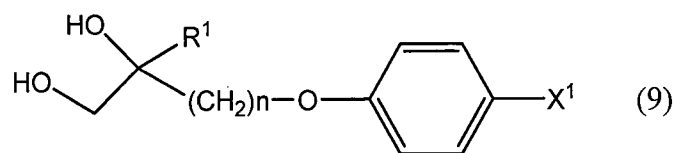
Esquema de reacción D:



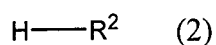
En el Esquema de reacción D, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 y n son los mismos que los mencionados más arriba.

Un aspecto del método para producir el compuesto de oxazol representado por la Fórmula (1) comprende los pasos 1 a 5 descriptos más abajo.

Paso 1: Hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (9):



en donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, n es un entero de 1 a 6, y X^1 es un grupo saliente, con un compuesto representado por la Fórmula (2):



en donde R^2 es un grupo 1-piperidilo substituido en la posición 4 con un substituyente seleccionado entre:

(Ala) un grupo fenoxi substituido en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno,

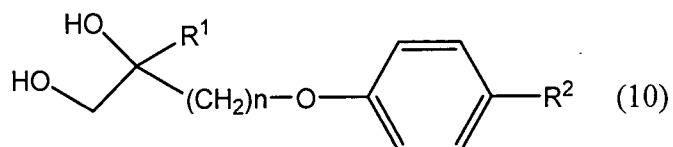
(Alb) un grupo alquilo inferior substituido con fenoxi, substituido en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alquilo inferior substituidos con halógeno,

(Alc) un grupo alquilo inferior alcoxi inferior substituido con fenilo, substituido en la unidad estructural fenilo con halógeno,

(Ald) un grupo alquilo inferior substituido con fenilo, substituido en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno,

(Ale) un grupo amino substituido con un grupo fenilo, substituido con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno, y un grupo alquilo inferior, y

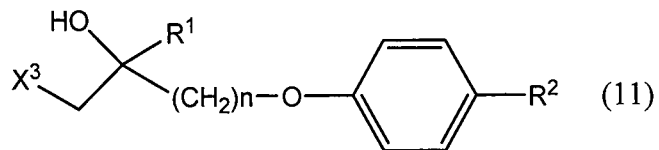
(Alf) un grupo alcoxi inferior substituido con fenilo, substituido en la unidad estructural fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior substituido con halógeno, para preparar un compuesto representado por la Fórmula (10):



en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que los mencionados más

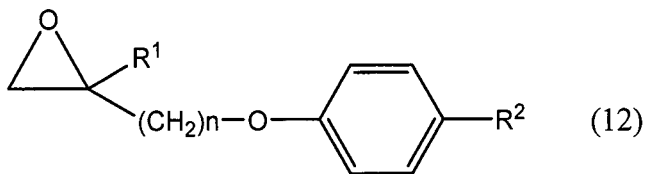
arriba.

Paso 2: Hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (10) con un ácido sulfónico orgánico para preparar un compuesto representado por la Fórmula (11):



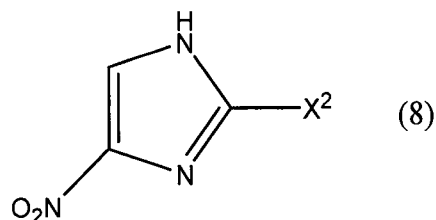
en donde X^3 es un grupo sulfoniloxi orgánico, y R^1 , R^2 y n son los mismos que los mencionados más arriba.

Paso 3: Someter el compuesto representado por la Fórmula (11) a una reacción de epoxidación para preparar un compuesto representado por la Fórmula (12):

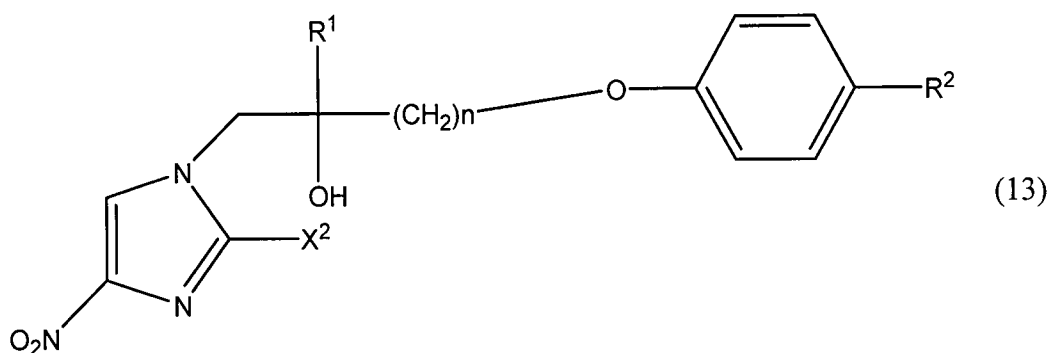


en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que los mencionados más arriba.

Paso 4: Hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (12) con un compuesto representado por la Fórmula (8):

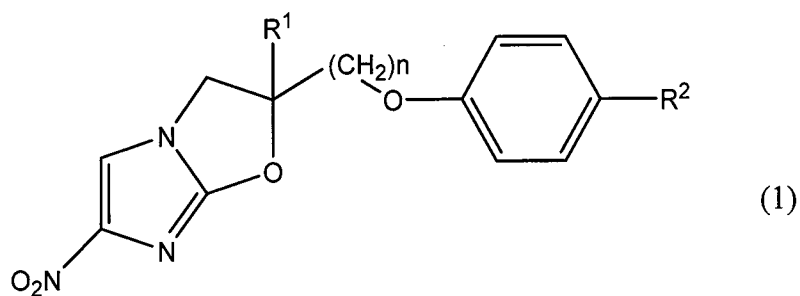


en donde X^2 es un átomo de halógeno, para preparar un compuesto representado por la Fórmula (13):



en donde R^1 , R^2 , X^2 y n son los mismos que los mencionados más arriba.

Paso 5: Someter el compuesto representado por la Fórmula (13) a una reacción de cierre del anillo para preparar un compuesto representado por la Fórmula (1):



en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que los mencionados más arriba.

Cada paso se explica en detalle más abajo.

Paso 1

El compuesto representado por la Fórmula (10) se prepara haciendo reaccionar el compuesto representado por la Fórmula (9) con el compuesto representado por la Fórmula (2).

Ejemplos de los grupos salientes representados por X^1 en la Fórmula (9) incluyen un átomo de halógeno, un grupo alcanosulfonilo no sustituido o sustituido con halógeno, un grupo arilsulfonilo sustituido o no sustituido, y similares. Entre estos, se prefiere el átomo de halógeno. Los

grupos alcanosulfoniloxi inferior no substituidos o substituidos con halógeno son ilustrados específicamente por grupos alcanosulfoniloxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, tales como los grupos metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, n-propanosulfoniloxi, isopropanosulfoniloxi, n-butanosulfoniloxi, terc-butanosulfoniloxi, n-pentanosulfoniloxi, n-hexanosulfoniloxi, trifluorometano-sulfoniloxi y 2,2,2-trifluoroetanosulfoniloxi.

Los grupos arilsulfoniloxi substituidos o no substituidos incluyen, por ejemplo, los grupos fenilsulfoniloxi y naftilsulfoniloxi, cada uno de los cuales puede tener, en el anillo de benceno, 1 a 3 substituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro y átomos de halógeno. Los grupos fenilsulfoniloxi que pueden tener un substituyente o substituyentes son ilustrados específicamente por los grupos fenilsulfoniloxi, 4-metilfenilsulfoniloxi, 2-metilfenilsulfoniloxi, 4-nitrofenilsulfoniloxi, 4-metoxifenilsulfoniloxi, 2-nitrofenilsulfoniloxi y 3-clorofenilsulfoniloxi. Los grupos naftilsulfoniloxi son ilustrados específicamente por los grupos α -naftilsulfoniloxi y β -naftilsulfoniloxi.

La reacción de un compuesto representado por la Fórmula (2) con un compuesto representado por la Fórmula (9) se realiza sin un solvente o en un solvente inerte, bajo la

presencia de un compuesto de un metal de transición y un ligando, y bajo la presencia de un compuesto básico o la ausencia del mismo.

En este paso, el uso de un metal de transición y un ligando es esencial. Son combinados y agregados como un catalizador al sistema de reacción. Con respecto al método de adición, el metal de transición y el ligando pueden ser agregados al sistema de reacción separadamente, o un complejo del mismo puede ser agregado al sistema.

Ejemplos de compuestos de un metal de transición incluyen compuestos que comprenden 8 a 11 elementos del grupo. Ejemplos preferibles de los mismos incluyen compuestos de níquel, compuestos de paladio y compuestos de cobre. Entre estos, los compuestos de paladio son los que más se prefieren. Los compuestos de paladio no están limitados particularmente, y ejemplos de los mismos incluyen compuestos de paladio tetraivalentes, tales como sodio hexacloropaladio (IV) ácido tetrahidrato y potasio hexacloropaladio (IV) ácido; compuestos de paladio divalentes, tales como cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), acetato de paladio (II), acetilacetonato de paladio (II), diclorobis-(benzonitrilo)paladio (II), diclorobis-(trifenilfosfina)-paladio (II) y dicloro(cicloocta-1,5-dieno)paladio (II); compuestos de paladio cerovalentes, tales como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), complejo de cloroformo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0); y similares. Entre estos, se prefieren más el

tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y el complejo de cloroformo de tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0).

Ejemplos de ligandos incluyen fosfinas, carbenos N-heterocíclicos y similares. Las fosfinas no están particularmente limitadas y los ejemplos de las mismas incluyen fosfinas monodentadas, tales como triisopropilfosfina, tri-terc-butilfosfina, trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, 2-di-terc-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-di-terc-butilfosfino-2'-metilbifenilo, 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2-di-terc-butilfosfino-1,1'-binaftilo, 2'-diciclohexilfosfino-2,6-dimetoxi-3-sulfonato-1,1'-bifenilo hidrato sal sódica, 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-difenilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 5-(di-terc-butilfosfino)-1',3',5'-trifenilo-1'H-[1,4']-bipirazol, 2-(di-terc-butilfosfino)-1-fenil-1H-pirrol y 2-(di-terc-butilfosfino)-1-fenil-1H-indol; fosfinas bidentadas, tales como 1,2-bis(difenilfosfino)benceno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,3-bis(difenilfosfino)propano y 1,1-(difenilfosfino)ferroceno. Entre estos, los que más se prefieren son 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 5-(di-terc-butilfosfino)-1',3',5'-trifenilo-

1'H-[1,4']-bipirazol, 2-di-terc-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo y 2-(di-terc-butilfosfino)-1-fenil-1H-pirrol, y se prefiere más aún el 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo.

Los carbenos N-heterocíclicos no están limitados particularmente, y ejemplos de los mismos incluyen cloruro de 1,3-(bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolinio, cloruro de 1,3-(bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio, cloruro de 1,3-(bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolinio, cloruro de 1,3-(bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio, y similares.

Ejemplos de complejos de compuestos de un metal de transición y ligandos incluyen complejos de paladio. Los complejos de paladio no están limitados particularmente, y ejemplos de los mismos incluyen naftoquinona-[1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paladio (0), naftoquinona-[1,3-bis(mesitil)imidazol-2-ilideno]paladio (0), alilcloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paladio (II), alilcloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paladio (II), alilcloro-[1,3-bis(mesitil)imidazol-2-ilideno]paladio (II), alilcloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)-2-imidazolidinilideno]paladio (II), fenilalilcloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paladio (II), fenilalilcloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)-2-imidazolidinilideno]paladio (II), dicloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paladio (II) dímero, dicloro-(1,2-bis(difenilfosfino)ferrocenil)paladio (II), diclorobis-(triciclohexilfosfina)paladio (II), dicloro-(1,5-

ciclooctadieno)-paladio (II) y similares.

Los solventes inertes incluyen solventes solos o mezclados, por ejemplo, agua; solventes de éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dietilenglicol dimetil éter y etilenglicol dimetil éter; solventes de hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptano; solventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; solventes de alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol y terc-butanol; solventes de cetona tales como acetona y metil etil cetona; y solventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida del ácido hexametilfosfórico y acetonitrilo. Se prefieren los solventes de hidrocarburos aromáticos.

Como los compuestos básicos, se pueden usar una variedad de los conocidos, que incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; metales alcalinos tales como sodio y potasio; bases inorgánicas tales como amida de sodio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio y etóxido de potasio, terc-butóxido de litio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio; y

bases orgánicas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo-[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

Estos compuestos básicos se usan solos o como una mezcla de dos o más.

Los ejemplos que más se prefieren son los alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, terc-butóxido de litio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; e hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, o una base mixta de tributilamina e hidróxido de potasio.

La cantidad del compuesto del metal de transición usado es usualmente de 0,0001 a 1 mol, preferentemente 0,001 a 0,1 mol por mol de un compuesto representado por la Fórmula (2).

La cantidad de ligando usada es usualmente de 0,00005 a 10 moles, preferentemente de 0,001 a 0,4 moles por mol de un compuesto representado por la Fórmula (2). Adicionalmente, la cantidad de ligando usada es usualmente de 0,5 a 10 moles, preferentemente de 1 a 4 moles por mol de un compuesto de un metal de transición.

La cantidad de compuesto básico usada es usualmente de 0,5 a 10 moles, preferentemente de 0,5 a 6 moles por mol de un compuesto representado por la Fórmula (2).

La reacción arriba mencionada puede ser realizada a

presión normal; en una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón; o bajo presión.

Un compuesto representado por la Fórmula (9) se usa en una cantidad de por lo menos 0,5 moles, preferentemente aprox. 0,5 a 5 moles por mol de un compuesto representado por la Fórmula (2).

La temperatura de reacción de la reacción arriba mencionada es usualmente de temperatura ambiente a 200°C, preferentemente de temperatura ambiente a 150°C. El tiempo de reacción es usualmente de aprox. 1 a 30 horas.

Paso 2

Un compuesto representado por la Fórmula (11) se prepara haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (1) con un ácido sulfónico orgánico.

La reacción de un compuesto representado por la Fórmula (10) con un ácido sulfónico orgánico se realiza sin un solvente, o en un solvente inerte; y en presencia de un compuesto básico, o en ausencia del mismo.

Ejemplos de ácidos sulfónicos orgánicos incluyen el ácido metano sulfónico, el ácido paratolueno sulfónico, el ácido trifluorometano sulfónico, el ácido nitrobenzeno sulfónico (orto-, meta-, para-), el ácido 2,4,6-trimetilbenzeno sulfónico y el ácido 2,4,6-triisopropilbenzeno sulfónico. Los ácidos sulfónicos orgánicos se usan preferentemente en la forma de un haluro ácido (más preferentemente, cloruro).

Un grupo sulfoniloxi orgánico representado por X^3 es un grupo derivado de un ácido sulfónico orgánico. Ejemplos de

35

grupos sulfoniloxi orgánicos incluyen metanosulfoniloxi (mesiloxi), paratoluenosulfoniloxi (tosiloxi), trifluorometanosulfoniloxi, nitrobenzenosulfoniloxi (orto-, meta-, para-), 2,4,6-trimetilbencenosulfoniloxi y 2,4,6-triisopropilbencenosulfoniloxi.

Los solventes inertes incluyen solventes solos o mezclados, por ejemplo, agua; solventes de éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, ciclopentil metil éter, dietil éter, dietileneglicol dimetil éter y etileneglicol dimetil éter; solventes de ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de t-butilo; solventes de hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptano; solventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; solventes de alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol y terc-butanol; solventes de cetonas tales como acetona y metil etil cetona; y solventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida del ácido hexametilfosfórico y acetonitrilo. Se prefieren el ciclopentil metil éter, el acetato de etilo y la N,N-dimetilformamida (DMF).

Como los compuestos básicos, se pueden usar una variedad de los conocidos, los que incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; los carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, tales

como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; metales alcalinos, tales como sodio y potasio; bases inorgánicas tales como amida de sodio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, terc-butóxido de litio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio; y bases orgánicas, tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiidisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

Estos compuestos básicos se usan solos o como una mezcla de dos o más.

Un compuesto básico se usa usualmente en una cantidad de 0,5 a 10 moles, preferentemente de 0,5 a 6 moles por mol de un compuesto representado por la Fórmula (10).

Un ácido sulfónico se usa usualmente en una cantidad de por lo menos 0,5 moles, preferentemente aprox. 0,5 a 5 moles por mol de un compuesto representado por la Fórmula (10).

La temperatura de reacción de la reacción arriba mencionada es usualmente de -20°C a 100°C , preferentemente de -10°C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es usualmente aprox. 15 minutos a 30 horas.

Paso 3

Un compuesto representado por la Fórmula (12) se prepara sometiendo un compuesto representado por la Fórmula (11) a

una reacción de epoxidación.

La reacción de epoxidación se realiza sin un solvente, o en un solvente inerte; y en presencia de un compuesto básico, o en ausencia del mismo.

Los solventes inertes incluyen solventes solos o mezclados, por ejemplo, agua; solventes de éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, ciclopentil metil éter, dietil éter, dietilenglicol dimetil éter y etilenglicol dimetil éter; solventes de ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de t-butilo; solventes de hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y heptano; solventes de hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; solventes de alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol y terc-butanol; solventes de cetonas, tales como acetona y metil etil cetona; y solventes polares, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida del ácido hexametilfosfórico y acetonitrilo. Se prefieren el ciclopentil metil éter, el metanol y la N,N-dimetilformamida (DMF).

Como los compuestos básicos, se pueden usar una variedad de los conocidos, los que incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de litio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de

sodio e hidrogenocarbonato de potasio; metales alcalinos, tales como sodio y potasio; bases inorgánicas, tales como amida de sodio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos, tales como, metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, terc-butóxido de litio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio; y bases orgánicas, tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

Estos compuestos básicos se usan solos o como una mezcla de dos o más.

La cantidad de compuesto básico usada es usualmente de 0,5 a 10 moles, preferentemente de 0,5 a 6 moles por mol de un compuesto representado por la Fórmula (11).

La temperatura de reacción mencionada más arriba de la reacción mencionada más arriba es usualmente de -20°C a 100°C , preferentemente de 0°C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es usualmente de aprox. 15 minutos a 30 horas.

La reacción arriba mencionada se puede realizar en presencia de un catalizador de transferencia de fases. Catalizadores de transferencia de fases que se pueden usar incluyen sales de amonio cuaternario substituidas por un substituyente o substituyentes seleccionados entre el grupo

que consiste en grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 18 átomos de carbono, grupos fenilo alquilo inferior y grupos fenilo, tales como cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio, cloruro de tributilmetilamonio, cloruro de tributilbencilamonio, cloruro de tetrapentilamonio, bromuro de tetrapentilamonio, cloruro de tetrahexilamonio, cloruro de bencildimetiloctilamonio, cloruro de metiltrihexilamonio, cloruro de bencildimetiloctadecanilamonio, cloruro de metiltridecanilamonio, cloruro de benciltripropilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de feniltrietilamonio, cloruro de tetraetilamonio y cloruro de tetrametilamonio; sales de fosfonio substituidas por grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, tales como cloruro de tetrabutilfosfonio; y sales de piridinio substituidas por grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 18 átomos de carbono, tales como cloruro de 1-dodecanilpiridinio.

En este caso, la reacción se realiza preferentemente en agua, o en una solución mezclada de agua y un solvente orgánico inmiscible en agua (benceno, tolueno, xileno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, etc.).

El catalizador de transferencia de fases se usa usualmente en una cantidad de 0,01 a 0,5 moles, preferentemente 0,2 a 0,3 moles por mol de un compuesto representado por la Fórmula (11).

Paso 4

Un compuesto representado por la Fórmula (13) se prepara haciendo reaccionar un compuesto epoxi representado por la Fórmula (12) con un compuesto de 4-nitroimidazol representado por la Fórmula (8).

Un compuesto representado por la Fórmula (12) se usa usualmente en una cantidad de 0,5 a 5 moles, preferentemente 0,5 a 3 moles por mol de un compuesto representado por la Fórmula (8).

Como compuestos básicos se pueden usar una variedad de los conocidos, los que incluyen, por ejemplo, bases inorgánicas, tales como hidruros de metal, alcóxidos inferiores de metales alcalinos, hidróxidos, carbonatos e hidrogenocarbonatos y bases orgánicas, tales como acetatos.

Los hidruros de metales son ilustrados específicamente por hidruro de sodio e hidruro de potasio.

Los alcóxidos inferiores de metales alcalinos son ilustrados específicamente por metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio.

Los hidróxidos son ilustrados específicamente por hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Los carbonatos son ilustrados específicamente por carbonato de sodio y carbonato de potasio.

Los hidrogenocarbonatos son ilustrados específicamente por hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio.

Las bases inorgánicas también incluyen amidas de sodio además de las mencionadas más arriba.

Los acetatos son ilustrados específicamente por acetato de sodio y acetato de potasio. Las sales orgánicas, además de las mencionadas más arriba, son ilustradas específicamente por trietilamina, trimetilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilanilina, 1-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

El compuesto básico se usa usualmente en 0,1 a 2 moles, preferentemente 0,1 a 1 mol, más preferentemente 0,1 a 0,5 moles por mol de un compuesto representado por la Fórmula (8).

La reacción de un compuesto representado por la Fórmula (12) y un compuesto representado por la Fórmula (8) se realiza usualmente en un solvente adecuado.

Como solventes se pueden usar una variedad de los conocidos. Se prefieren los solventes que no inhiben la reacción. Ejemplos de tales solventes incluyen los solventes polares apróticos, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y acetonitrilo; solventes de cetonas, tales como acetona y metil etil cetona; solventes de hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, tetralina y parafina líquida; solventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y terc-butanol; solventes de éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), ciclopentil metil éter, dioxano, diisopropil éter, dietil éter y diglima; solventes de ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de

t-butilo; y mezclas de los mismos. Estos solventes pueden contener agua.

La reacción de un compuesto representado por la Fórmula (12) con un compuesto representado por la Fórmula (8) se lleva a cabo, por ejemplo, disolviendo el compuesto representado por la Fórmula (8) en un solvente de reacción, agregando un compuesto básico a la solución a una temperatura de enfriamiento de hielo o temperatura ambiente (por ej., 30°C) bajo agitación, agitando la mezcla a temperatura ambiente a 80°C durante 30 minutos a 1 hora, agregando después el compuesto representado por la Fórmula (12), y continuando con la agitación de la mezcla normalmente a temperatura ambiente hasta 100°C, preferentemente a 50°C hasta 100°C durante 30 minutos a 60 horas, preferentemente durante 1 a 50 horas.

El compuesto representado por la Fórmula (8) es un compuesto conocido, o un compuesto que puede ser preparado fácilmente de acuerdo con un método conocido.

Paso 5

Un compuesto representado por la Fórmula (1) se prepara sometiendo un compuesto representado por la Fórmula (13) a una reacción de cierre del anillo.

La reacción de cierre del anillo se realiza disolviendo el compuesto representado por la Fórmula (13), que se obtiene en el Paso 4, en un solvente de reacción, y agregando un compuesto básico al mismo y agitando la mezcla.

Como los solventes de reacción y los compuestos básicos, se pueden usar los mismos solventes de reacción y compuestos

básicos que los usados en el Paso 4.

El compuesto básico se usa usualmente en una cantidad de 1 a una cantidad en exceso, preferentemente 1 a 5 moles, más preferentemente 1 a 2 moles por mol de un compuesto representado por la Fórmula (13).

La temperatura de reacción de la reacción de cierre del anillo es usualmente de 0°C a 150°C, preferentemente 0°C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es usualmente de 30 minutos a 48 horas, preferentemente 1 a 24 horas, más preferentemente 1 a 12 horas.

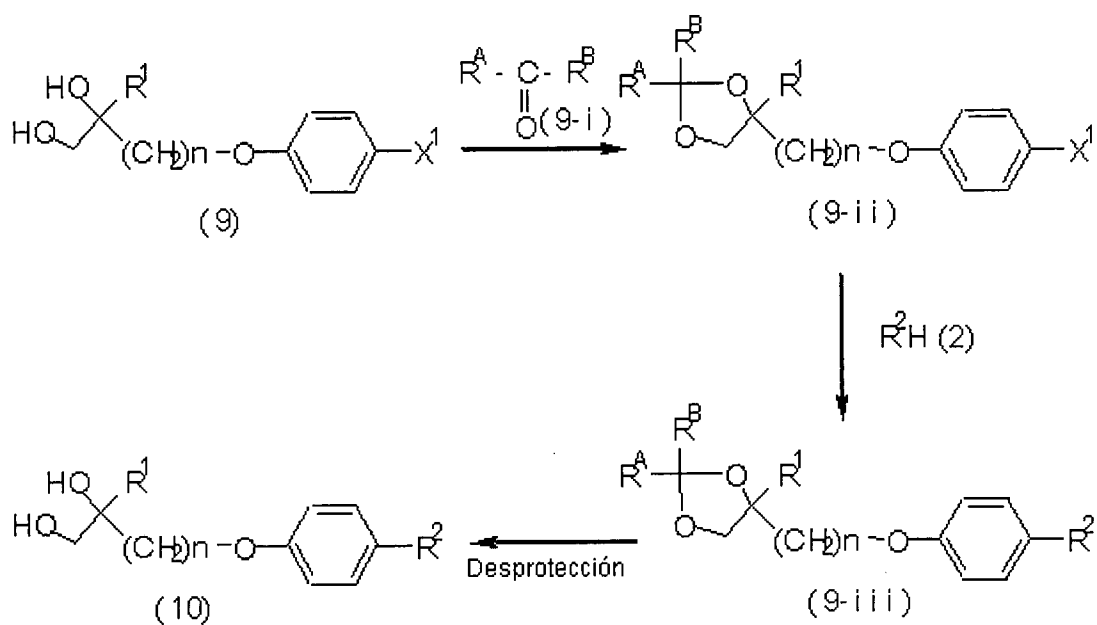
La mezcla de reacción se puede usar en la reacción de cierre del anillo subsiguiente sin aislar el compuesto representado por la Fórmula (13), que es producido en el Paso (4). Un compuesto objetivo representado por la Fórmula (1) también se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (12) con un compuesto representado por la Fórmula (8) a temperatura ambiente hasta 100°C, agregando luego un compuesto básico a la mezcla de reacción y agitando luego la mezcla a 0°C hasta 100°C, o haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (12) con un compuesto representado por la Fórmula (8) a temperatura ambiente hasta 100°C, condensando luego la mezcla de reacción, disolviendo el residuo en un solvente de punto de ebullición alto, agregando un compuesto básico a la solución obtenida, y agitando adicionalmente la solución a 0°C hasta 100°C.

El compuesto objetivo representado por la Fórmula (1) también se puede preparar usando 0,9 a 2 moles de un

compuesto básico por mol de un compuesto representado por la Fórmula (8) en la reacción de un compuesto representado por la Fórmula (12) y el compuesto representado por la Fórmula (8); y agitando la mezcla de reacción a 50°C hasta 100°C de modo de realizar, en un solo procedimiento, una reacción entre el compuesto representado por la Fórmula (12) y el compuesto representado por la Fórmula (8), así como también una reacción de cierre del anillo de un compuesto representado por la Fórmula (13) producido por la reacción arriba mencionada.

El compuesto representado por la Fórmula (10) en el Esquema de reacción D indicado más arriba se puede producir a partir del compuesto representado por la Fórmula (9) usando el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción E presentado más abajo.

Esquema de reacción E



En las fórmulas arriba presentadas, R^1 , R^2 , X^1 y n son los

misimos que los indicados más arriba; R^A es un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo que puede tener un sustituyente o sustituyentes; y R^B es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior. R^A y R^B pueden formar un anillo cicloalquilo junto con el átomo de carbono al cual están unidos.

En el Esquema de reacción E, un compuesto representado por la Fórmula (9) se hace reaccionar con un compuesto representado por la Fórmula (9-i) para obtener un compuesto representado por la Fórmula (9-ii). Subsiguientemente, el compuesto representado por la Fórmula (9-ii) se hace reaccionar con un compuesto representado por la Fórmula (2) para obtener un compuesto representado por la Fórmula (9-iii). A continuación, el compuesto representado por la Fórmula (9-iii) es sometido a desprotección para obtener un compuesto representado por la Fórmula (10).

Ejemplos de grupos alquilo inferior representados por R^A y R^B incluyen los grupos alquilo inferior arriba mencionados. Ejemplos de sustituyentes en el grupo fenilo que puede tener un sustituyente o sustituyentes representados por R^A incluyen los grupos alcoxi inferior arriba mencionados. Preferentemente, 1 a 3 de tales sustituyentes están presentes en el anillo fenilo.

Ejemplos de anillos cicloalquilo que se pueden formar por R^A y R^B junto con el átomo de carbono al cual están unidos incluyen un anillo ciclopentano, un anillo ciclohexano, un anillo cicloheptano, y similares.

Ejemplos de compuestos representados por la Fórmula (9-i) incluyen acetona, benzaldehído, *p*-metoxibenzaldehído, 2,4-

dimetoxibenzaldehído, ciclopentanona, ciclohexanona, cicloheptanona, y similares.

En la reacción del compuesto representado por la Fórmula (9) con el compuesto representado por la Fórmula (9-i), el compuesto representado por la Fórmula (9-i) se usa generalmente en una cantidad de 1 a 200 moles, y preferentemente 1 a 100 moles por mol del compuesto representado por la Fórmula (9).

La reacción del compuesto representado por la Fórmula (9) con el compuesto representado por la Fórmula (9-i) se lleva a cabo en un solvente adecuado y en presencia de un catalizador ácido adecuado.

Como los solventes, se pueden usar una amplia variedad de los conocidos, y se usan preferentemente aquellos que no inhiben la reacción. Ejemplos de solventes incluyen solventes polares apróticos, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y acetonitrilo; solventes de hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, tetralina, hexano, pentano y parafina líquida; solventes de éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), dioxano, diisopropil éter, dietil éter y diglima; solventes de ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de t-butilo; solventes de hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano; y mezclas de los mismos. También se pueden usar solventes de cetonas, tales como acetona, metil etil cetona y ciclohexanona.

Ejemplos de catalizadores incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico;

ácidos orgánicos tales como ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico y ácido acético; sales de amonio, tales como cloruro de amonio, hexafluoroantimonato de piridinio; y ácidos de Lewis, tales como $\text{BF}_3 \cdot (\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, tetracloruro de titanio y triflato de escandio. Estos catalizadores ácidos se pueden usar en una cantidad catalítica común. Específicamente, el catalizador se usa generalmente en una cantidad de 0,01 a 1 mol, y preferentemente de 0,01 a 2 moles por mol del compuesto representado por la Fórmula (9).

La reacción se lleva a cabo generalmente a 0 hasta 200°C , y preferentemente a temperatura ambiente hasta 150°C ; y generalmente se completa en aprox. 30 minutos hasta aprox. 72 horas.

Dos grupos hidroxilo del compuesto representado por la Fórmula (9) son protegidos por la reacción descrita más arriba.

La reacción subsiguiente del compuesto representado por la Fórmula (9-ii) con el compuesto representado por la Fórmula (2) se lleva a cabo bajo las mismas condiciones que aquellas para la reacción del compuesto representado por la Fórmula (9) con el compuesto representado por la Fórmula (2) descrita más arriba.

En la desprotección del compuesto representado por la Fórmula (9-iii) así obtenido, se pueden emplear varias condiciones de reacción conocidas para remover un grupo de protección de un grupo hidroxilo protegido. Por ejemplo, la desprotección del compuesto representado por la Fórmula (9-iii) se realiza preferentemente en un solvente adecuado y en presencia de un

ácido.

Ejemplos de solventes usados en esta desprotección incluyen aquellos usados en la reacción del compuesto representado por la Fórmula (9) con el compuesto representado por la Fórmula (9-i) descripta más arriba.

Ejemplos de ácidos incluyen los ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico y el ácido sulfúrico; ácidos orgánicos, tales como el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido canfosulfónico y el ácido acético; y sales de amonio, tales como cloruro de amonio y hexafluoroantimonato de piridinio.

El ácido se usa generalmente en una cantidad de 0,01 a 1 mol, y preferentemente de 0,01 a 0,2 moles por mol del compuesto representado por la Fórmula (9-iii).

La reacción se lleva a cabo generalmente a 0 hasta 200°C, y preferentemente a temperatura ambiente hasta 150°C; y generalmente se completa en aprox. 30 minutos a 24 horas.

Los compuestos de materias primas y compuestos previstos en cada una de las fórmulas de reacción mencionadas más arriba, que incluyen los compuestos de la presente invención, pueden estar en la forma de compuestos libres o sales. Ejemplos de tales sales incluyen sales farmacológicamente aceptables derivadas de bases inorgánicas, bases orgánicas, ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Las sales de bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, sales de metales tales como sales de metales alcalinos (por ej., sales de litio, sales de sodio y sales de potasio) y sales de metales alcalinotérreos (por ej., sales de calcio y

sales de magnesio), sales de amonio, sales de carbonatos de metales alcalinos (por ej., carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio), sales de hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (por ej., hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio), y sales de hidróxidos de metales alcalinos (por ej., hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio).

Las sales de bases orgánicas incluyen, por ejemplo, sales de tri-alquilo(inferior)amina (por ej., trimetilamina, trietilamina y N-etildiisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilanilina, N-alquilo(inferior)morfolina (por ej., N-metilmorfolina), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABCO).

Las sales de ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, nitratos y fosfatos.

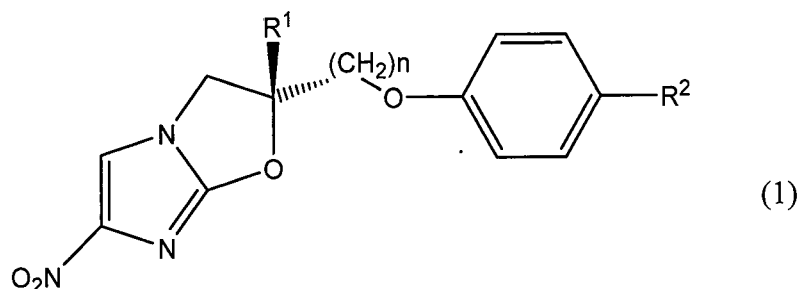
Las sales de ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, formatos, acetatos, propionatos, oxalatos, malonatos, succinatos, fumaratos, maleatos, lactatos, malatos, citratos, tartratos, carbonatos, picratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, p-toluenosulfonatos y glutamatos.

Además, los compuestos de materias primas y los compuestos previstos mostrados en cada una de las fórmulas de reacción indicadas más arriba, que incluyen los compuestos de la presente invención, pueden estar en la forma de solvatos

(por ej., hidratos y etanolatos). Los solvatos preferibles incluyen hidratos.

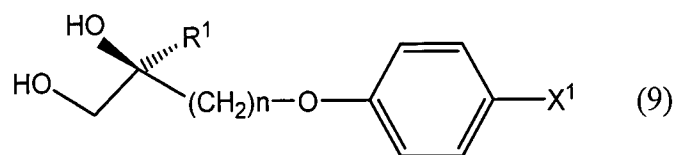
Cada compuesto objetivo obtenido en cada uno de los pasos indicados más arriba puede ser aislado y purificado a partir de una mezcla de reacción, por ejemplo, separando un producto de reacción crudo a través de operaciones de aislamiento tales como filtración, condensación y extracción después que se enfrió una mezcla de reacción, y sometiendo el producto de reacción separado a operaciones de purificación comunes tales como cromatografía en columna y recristalización. A la inversa, los compuestos obtenidos en cada paso también se pueden usar como las materias primas en el siguiente paso en la forma de las mezclas de reacción como tales, sin someterlas al aislamiento.

Los compuestos de materias primas usados en cada paso descrito más arriba y los compuestos objetivo pueden ser isómeros racémicos u ópticamente activos, a menos que se especifique de otra manera. Sin embargo, para obtener un isómero ópticamente activo del compuesto representado por la Fórmula (1):



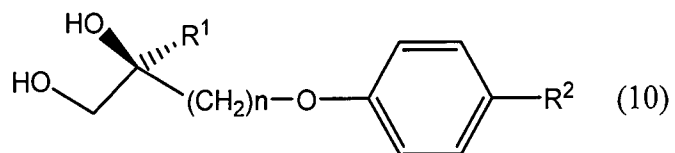
en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que los mencionados más arriba, se usan preferentemente los isómeros ópticamente activos de los compuestos mostrados más abajo.

Un compuesto representado por la Fórmula (9):



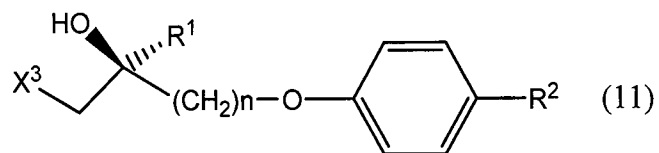
en donde R^1 , X^1 y n son los mismos que los mencionados más arriba.

Un compuesto representado por la Fórmula (10):



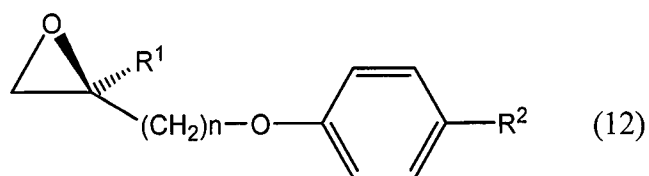
en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que los mencionados más arriba.

Un compuesto representado por la Fórmula (11):



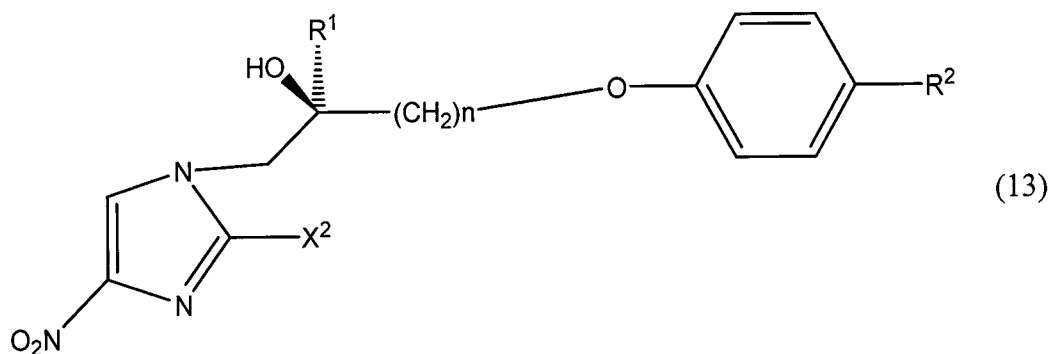
en donde R^1 , R^2 , X^3 y n son los mismos que los mencionados más arriba.

Un compuesto representado por la Fórmula (12):



en donde R^1 , R^2 y n son los mismos que los mencionados más arriba.

Un compuesto representado por la Fórmula (13):



en donde R^1 , R^2 , X^2 y n son los mismos que los mencionados más arriba.

El uso del compuesto representado por la Fórmula (9) en el Paso 1 permite que los isómeros ópticamente activos de los compuestos representados por las Fórmulas (1), y (10)-(13) mantengan sus configuraciones en cada paso, obteniendo el compuesto objetivo con una alta pureza óptica.

Efectos ventajosos de la invención

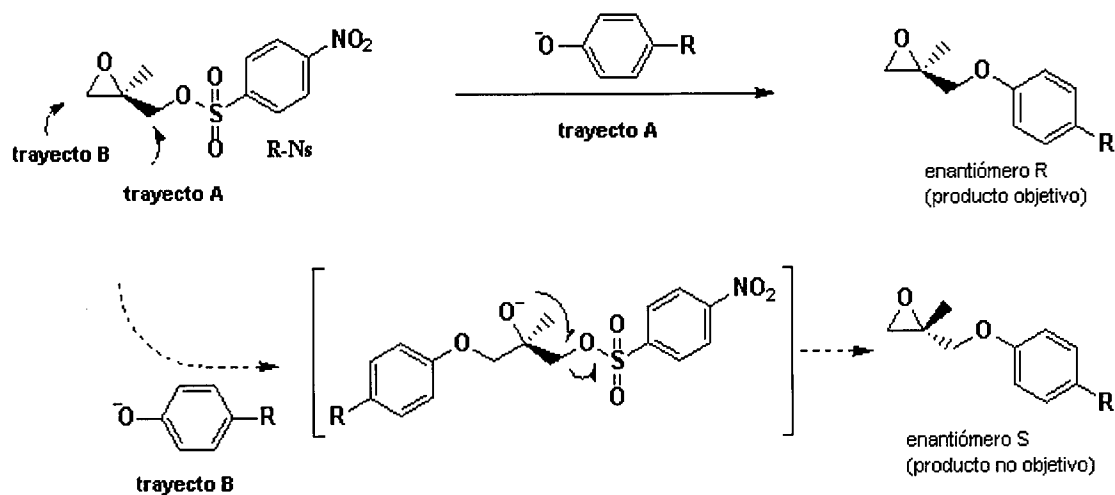
La presente invención permite producir un compuesto representado por la Fórmula (1) a partir de un compuesto representado por la Fórmula (2) con un alto rendimiento.

De acuerdo con la presente invención, cuando se usa un isómero ópticamente activo como el compuesto de materia prima, se puede producir un isómero ópticamente activo del compuesto representado por la Fórmula (1) con alta pureza óptica.

De acuerdo con la investigación realizada por los presentes inventores, esto se debe probablemente a la razón descrita más abajo; sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado por esta.

Los métodos conocidos previamente incluyen el paso en el cual un compuesto de fenóxido de $R-Ns$ inicia un ataque nucleofílico, como se muestra en la fórmula de reacción

presentada más abajo. En este paso, el fenóxido ataca el sitio mostrado por el trayecto de la flecha A en el compuesto R-Ns para obtener el enantiómero R objetivo. Sin embargo, el fenóxido también ataca el sitio mostrado por el trayecto de la flecha B, causando la producción del enantiómero S como un subproducto. Esto reduce la pureza óptica del producto resultante. Por contraste, el método de la presente invención no incluye el paso que provoca la reducción de la pureza óptica; por lo tanto, el método de la presente invención es superior a los métodos conocidos a este respecto.



Descripción de las formas de realización

A continuación, se explica la presente invención en detalle con referencia a los Ejemplos.

Las abreviaturas usadas a continuación tienen los significados entendidos usualmente por los expertos en el arte, a menos que se especifique de otra manera. Por ejemplo, las abreviaturas mostradas más abajo tienen los siguientes

significados.

s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuartete, m: multiplete, dd: doble doblete, dt: doble triplete, br: ancho (amplio)

ac.: solución acuosa

MeOH: Metanol

Ejemplo de referencia 1

Producción de 2-[(4-bromofenoxi)metil]-2-metiloxirano

Se mezclaron 4-bromofenol (80 g, 462 mmoles), 2-(clorometil)-2-metiloxirano (400 ml) y carbonato de potasio (95,86 g, 693 mmoles) y se dejaron reaccionar a 100°C durante 4 horas. Después que se completó la reacción, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregaron acetato de etilo (200 ml) y agua (400 ml), seguido por extracción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml) dos veces. La capa orgánica se concentró luego bajo presión reducida para remover el acetato de etilo. Luego se agregó tolueno y la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida, obteniendo 120 g de producto crudo.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δppm: 1,47 (3H, s), 2,73 (1H, d, J = 4,8 Hz), 2,86 (1H, d, J = 4,8 Hz), 3,90 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,02 (1H, d, J = 10,7 Hz), 6,80 (2H, dd, J = 6,9, 2,3 Hz), 7,37 (2H, dd, J = 6,9, 2,3 Hz).

Ejemplo 1

Producción de (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol

Una mezcla de alcohol β-metalílico (90,0 g, 1,25 moles), tartrato de D-(-)-diisopropilo (17,53 g, 75,0 mmoles),

55

tamices moleculares (MS-4A, 45,0 g), y tolueno deshidratado (900 ml) se agitó a -18°C . Se agregó tetraisopropóxido de titanio (17,7 g, 62,4 mmoles) a la mezcla, seguido por agitación a -16 hasta -18°C durante 0,5 horas. Luego se agregó en forma de gotas 80% de hidroperóxido de cumeno (404 g (cantidad total), 2,12 moles) a -16 hasta -18°C durante un período de 2 horas, seguido por agitación a -10°C durante 5 horas. Se agregó dimetilsulfóxido (95,7 g, 1,225 mmoles) a 11 hasta 13°C durante un período de 0,7 horas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y se dejó reposar durante la noche. Después de agregar Celite (18,0 g) y agitación durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se sometió a filtración, obteniendo una solución de tolueno de alcohol (S)-2-metilglicidílico.

Se agregaron 4-bromofenol (108 g, 624 mmoles) y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (110 g) a la solución de tolueno así obtenida, seguido por agitación a 40°C durante 9 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agregaron carbón activado (9,0 g) y Celite (45,0 g). La mezcla de reacción se agitó luego durante 0,5 horas y se sometió a filtración. La capa de tolueno se lavó con agua, y luego el tolueno y el alcohol cumílico se retiraron por destilación bajo presión reducida. Se agregó tolueno (162 ml) al residuo concentrado, seguido por calentamiento a 70°C para disolver el residuo concentrado. La solución resultante se enfrió a

temperatura ambiente durante un período de 5 horas. Se agregó hexano (162 ml) a la solución, seguido por agitación durante 5 horas. Los cristales blancos precipitados se recogieron por filtración, y luego se lavaron con un solvente mixto (90 ml) de hexano y tolueno (relación de la mezcla de hexano/tolueno de 3/1). Los cristales se secaron por un soplador a 50°C, obteniendo 123,8 g del producto objetivo (rendimiento: 76,1% basado en 4-bromofenol).

Punto de fusión: 90°C.

Pureza óptica: 92,2% ee.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 1,30 (s, 3H), 2,08 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,62 (s, 1H), 3,58 (dd, $J = 11,2$ Hz, $JJ = 6,1$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,90 (q, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,81 (dt, $J = 9,1$ Hz, $JJ = 2,3$ Hz, 2H), 7,39 (dt, $J = 9,1$ Hz, $JJ = 2,2$ Hz, 2H).

Ejemplo 2

Producción de 3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol

Una mezcla de alcohol β -metalílico (10 g, 139 mmoles) y tungstato de sodio dihidrato (92 mg, 0,28 mmoles) se agitó a temperatura ambiente, y se agregó en forma de gotas una solución de peróxido de hidrógeno al 35% (17,3 g, 153 mmoles) durante un período de 5 minutos. La mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante 7 horas. Se agregaron carbonato de potasio (9,6 g, 69 mmoles) y 4-bromofenol (7,9 g, 46 mmoles) a la mitad de la cantidad de la mezcla de reacción resultante (70 mmoles, basado en alcohol β -metalílico), seguido por agitación a 60°C durante 2,5 horas. Después de agregar

tolueno (30 ml), la mezcla se calentó, se lavó con agua a una temperatura de aprox. 60°C, y luego se enfrió con hielo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con tolueno (5 ml), y luego se secaron bajo presión reducida, obteniendo 9,8 g de 3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (rendimiento: 82% (basado en 4-bromofenol)).

Ejemplo 3

Producción de 3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol

Se mezclaron 2-[(4-bromofenoxi)metil]-2-metiloxirano (72,9 g, 300 mmoles), acetona (360 ml), agua (180 ml) y ácido sulfúrico (7,3 ml) y se agitaron a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregaron acetato de etilo (360 ml) y una solución de bicarbonato de sodio saturada al residuo concentrado, seguido por extracción. Luego, la capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se agregó acetato de etilo (102 ml) al producto crudo resultante y se calentó para disolver el producto crudo. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, y luego se agregó hexano (204 ml), seguido por agitación a una temperatura de 10°C o menos durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y luego se lavaron con una mezcla de acetato de etilo (24 ml) y hexano (48 ml). Los cristales resultantes se secaron bajo presión reducida, obteniendo 44,0 g del producto objetivo (rendimiento: 56%),

Ejemplo 4

Producción de (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[4-

(trifluorometoxi)fenoxilpiperidina

Se mezclaron (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (87,96 g, 336,9 mmoles, pureza óptica de 92,2% ee.), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxilpiperidina (80 g, 306,2 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (Pd_2dba_3 , 701 mg, 0,77 mmoles), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (780 mg, 1,84 mmoles), *terc*-butóxido de sodio (33,85 g, 352,2 mmoles) y tolueno (240 ml), seguido por agitación bajo una atmósfera de argón a 70°C durante 6 horas. Después de enfriar, se agregó una solución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido por extracción con tolueno. Luego se removió la capa orgánica por destilación bajo presión reducida, obteniendo un producto crudo de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxilpiperidin-1-il]fenoxi}propano-1,2-diol.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,28 (3H, s), 1,88-2,03 (2H, m), 2,03-2,19 (2H, m), 2,22 (1H, br, s), 2,75 (1H, br, s), 2,92-3,05 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,57 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,73 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,86 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,93 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,36-4,48 (1H, m), 6,78-6,98 (6H, m), 7,13 (2H, d, $J = 9,3$ Hz).

Se agregaron acetato de etilo (810 ml) y trietilamina (62 g, 612 mmoles) al producto crudo resultante. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (40,3 g, 351,8 mmoles) mientras se enfriaba con hielo hasta que los materiales de partida se tornaron indetectables, seguido por agitación durante 20 minutos. Después que se completó la reacción, se agregó agua a la solución mezclada, seguido por extracción con acetato de

etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y luego se removi6 por destilaci6n bajo presi6n reducida, obteniendo un producto crudo de (S)-2-hidroxi-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propilmetano-sulfonato.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δppm : 1,37 (3H, s), 1,98-2,05 (2H, m), 2,05-2,19 (2H, m), 2,63 (1H, s), 2,93-3,07 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,32-3,43 (2H, m), 3,85 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 3,90 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 4,27 (2H, s), 4,38-4,47 (1H, m), 6,81-6,97 (6H, m), 7,14 (2H, d, $J = 10,0$ Hz).

Se agregaron metanol (954 ml) y carbonato de potasio (84,7 g, 612 mmoles) al producto crudo. La mezcla resultante se agit6 durante 30 minutos a una temperatura de 0°C hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacci6n se removi6 por destilaci6n bajo presi6n reducida, y luego se agregaron tolueno y agua. La capa de tolueno se lav6 con agua y se removi6 por destilaci6n bajo presi6n reducida. Se agregaron isopropanol (520 ml) y agua (130 ml) al residuo resultante y se calent6 para disolver el residuo. La soluci6n resultante se enfri6 para obtener cristales precipitados. Los cristales precipitados as6 obtenidos se recogieron por filtraci6n y se secaron, obteniendo 98,5 g de (R)-1-{4-[(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (rendimiento: 76,2 %).

Pureza 6ptica: 94,32% ee.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δppm : 1,48 (3H, s), 1,9-2,1 (4H, m), 2,72 (1H, d, $J = 5$ Hz), 2,86 (1H, d, $J = 5$ Hz), 2,9-3,1 (2H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 3,91 (1H, d, $J = 10$ Hz), 3,98 (1H, d, J

= 10 Hz), 4,3-4,5 (1H, m), 6,8-7,0 (6H, m), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz).

Ejemplo 5

Producción de 4-[(4-bromofenoxi)metil]-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano

Se mezclaron 3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (261 mg, 1,00 mmol), acetona (77 mg, 1,3 mmoles), tetrahidrofurano (5 ml) y un complejo de trifluoruro de boro éter dietílico (3 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas y se agregó acetona (102 mg, 1,76 mmoles), seguido por agitación durante 2 horas. Se agregaron carbonato de sodio, acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para realizar la extracción. La capa orgánica se lavó con una solución salina dos veces. Se obtuvo un residuo concentrando la capa orgánica bajo presión reducida, y el residuo se sometió a purificación por cromatografía (cloruro de metileno) usando gel de sílice, obteniendo 121 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 40%).

Propiedad: producto oleoso incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 3,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,78 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 6

Producción de 4-[(4-bromofenoxi)metil]-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano

Se mezclaron 3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (261 mg, 1,00 mmol), acetona (10 mL) y un complejo de trifluoruro

de boro éter dietílico (3 gotas). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 14 horas. Se obtuvo un residuo concentrando la mezcla bajo presión reducida, y se agregaron acetato de etilo y agua, seguido por extracción. La capa orgánica se lavó con una solución salina dos veces. Se obtuvo un residuo concentrando la capa orgánica bajo presión reducida, y el residuo resultante se sometió luego a purificación por cromatografía (cloruro de metileno) usando gel de sílice, obteniendo 183 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 61%).

Propiedad: producto oleoso incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1,43 (9H, s), 3,75 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,78 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,85 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,11 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,79 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 9,1$ Hz).

Ejemplo 7

Producción de 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil}piperidina

Se mezclaron 4-[(4-bromofenoxi)metil]-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano (156 mg, 0,518 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (135 mg, 0,517 mmoles), acetato de paladio (1,2 mg, 0,0053 mmoles), tetrafenilborato de tri-terc-butilfosfina (2,7 mg, 0,0052 mmoles), terc-butóxido de sodio (55 mg, 0,57 mmoles) y tolueno (2 ml), y se agitó bajo reflujo durante 2 horas. Se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, seguido por extracción. La capa orgánica se lavó con agua dos veces. Se obtuvo un residuo concentrando la capa orgánica bajo presión reducida, y el

residuo resultante se sometió luego a purificación por cromatografía (cloruro de metileno) usando gel de sílice, obteniendo 232 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 93%).

Propiedad: producto oleoso amarillo pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1,43 (9H, s), 1,9-2,0 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,3-3,4 (2H, m), 3,75 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,78 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,84 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,13 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 6,84 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,9-7,0 (4H, m), 7,14 (2H, d, $J = 9,2$ Hz).

Ejemplo 8

Producción de 2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol

Se mezclaron 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil}piperidina (223 mg, 0,463 mmoles), etanol (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido por neutralización con carbonato de sodio. Se agregó acetato de etilo a la mezcla para realizar la extracción. La capa orgánica se lavó con agua tres veces. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, obteniendo 196 mg (rendimiento: 96%) del compuesto objetivo.

Propiedad: Cristal blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1,27 (3H, s), 1,9-2,0 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 2,4 (1H, br, s), 2,8 (1H, br, s), 2,9-3,1 (2H, m), 3,3-3,4 (2H, m), 3,56 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,71 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,85 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,91 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 6,85 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,9-7,0 (4H, m),

7,13 (2H, d, $J = 9,2$ Hz).

Ejemplo 9

Producción de (R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxi-fenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]-oxazol

Se mezclaron (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (10,0 g, 23,6 mmoles, pureza óptica de 94,3% ee.), 2-cloro-4-nitroimidazol (4,0 g, 27,2 mmoles), acetato de sodio (0,4 g, 4,9 mmoles) y acetato de *t*-butilo (10 ml) y se agitó a 100°C durante 3,5 horas. Se agregó metanol (70 ml) a la mezcla de reacción, y luego se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (6,3 g, 39,4 mmoles) en forma de gotas mientras se enfriaba con hielo. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1,5 horas, y además se agitó aproximadamente a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se agregaron agua (15 ml) y acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a 45 hasta 55°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales precipitados se lavaron subsiguientemente con metanol (30 ml) y agua (40 ml). Se agregó metanol (100 ml) a los cristales resultantes, seguido por agitación bajo reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron luego por filtración y se lavaron con metanol (30 ml). Los cristales resultantes se secaron bajo presión reducida, obteniendo 9,3 g del producto objetivo (rendimiento: 73%).

Pureza óptica: 99,4% ee.

Ejemplo 10Producción de 3-(4-clorofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol

Una mezcla de alcohol β -metalílico (50 g, 693 mmoles) y tungstato de sodio dihidrato (460 mg, 1,4 mmoles) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó una solución de peróxido de hidrógeno al 30% (86,5 g, 763 mmoles) en forma de gotas durante un período de 5 minutos. La mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante 9 horas. Se agregaron carbonato de potasio (79,7 g, 576 mmoles) y 4-clorofenol (52,4 g, 407 mmoles) a la mezcla de reacción resultante, seguido por agitación a 70°C durante 1 hora. Después de agregar tolueno (390 ml), la mezcla se calentó y luego se lavó con agua a una temperatura de aprox. 60°C. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y luego los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales resultantes se secaron bajo presión reducida, obteniendo 60,0 g de 3-(4-clorofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (rendimiento: 68% (basado en 4-clorofenol)).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,29 (3H, s), 2,29 (1H, br, t, $J = 5,9$ Hz), 2,74 (1H, s), 3,57 (1H, dd, $J = 11,1, 5,9$ Hz), 6,79-6,90 (2H, m), 7,19-7,30 (2H, m).

Ejemplo 11Producción de 2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol

Se mezclaron 3-(4-clorofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (190,7 mg, 0,88 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-piperidina (208,9 mg, 0,8 mmoles), Pd_2dba_3 (1,8 mg, 0,002 mmoles), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (3,4

mg, 0,008 mmoles), *terc*-butóxido de sodio (76,9 mg, 0,8 mmoles) y tolueno (0,6 ml). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 110°C durante 3 horas. Se confirmó que se obtuvo 2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol con la tasa de inversión de 91% usando UPLC.

Condiciones de análisis (UPLC):

Detector: Detector de absorción ultravioleta (medición de la longitud de onda: 220 nm).

Columna: ACQUITY UPLC BEH C18 (2,1 mm (diámetro interior) × 50 mm, 1,7 µm), fabricado por WATERS.

Temperatura de la columna: 50°C.

Fase móvil: 0,1 M HCOONH₄ ac./MeOH.

Condiciones del gradiente: La relación de 0,1 M HCOONH₄ ac./MeOH cambió linealmente de 70/30 a 20/80 en 3 minutos.

Ejemplo 12

Producción de sal del ácido (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol *p*-toluenosulfónico

Se mezclaron (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (20,0 kg, 76,6 moles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-piperidina (22,0 kg, 84,3 moles), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (175 g, 0,19 moles), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (195 g, 0,46 moles), *terc*-butóxido de sodio (8,46 kg, 88,0 moles) y tolueno (240 ml), seguido por agitación bajo una atmósfera de argón a 70°C durante 3 horas. Después de enfriar, se agregó una solución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido

66

por extracción con tolueno. Se hizo fluir isopropanol, y se agregó ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (16,0 kg, 84,1 moles), seguido por agitación. Los cristales precipitados así obtenidos se recogieron por filtración y secaron, obteniendo 40,3 kg de sal del ácido (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol *p*-toluenosulfónico (rendimiento: 85,7%).

Ejemplo 13

Producción de (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina

Se mezclaron sal del ácido (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol *p*-toluenosulfónico (9 kg, 14,7 moles), ciclopentil metil éter (9 l) y trietilamina (4,2 kg, 41,1 moles). Luego se agregó cloruro de metanosulfonilo (1,9 kg, 16,8 moles) en forma de gotas a una temperatura de 5°C o menos. Después que se completó la reacción, se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (9 l) a la mezcla, seguido por agitación a una temperatura de aprox. 40°C durante 90 minutos. Se agregaron tolueno y agua a la mezcla de reacción. La capa de tolueno se lavó con agua y luego se removi6 por destilación bajo presión reducida, se agregó isopropanol al 70% (63 l) al residuo resultante, seguido por calentamiento para disolver el residuo. Después de enfriar, los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron, obteniendo 5,4 kg de (R)-1-[4-(2,3-epoxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-[4-(trifluoro-metoxifenoxi)]piperidina (rendimiento: 86,7 %).

Ejemplo 14Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol

Se mezclaron (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)-fenoxi]piperidina (2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (0,157 g, 0,37 mmoles), hidróxido de potasio (0,864 g, 15,4 mmoles), tributilamina (5 ml) y xileno (46 ml), seguido por agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 6 horas. Usando HPLC, se confirmó que se obtuvo (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol con la tasa de inversión de 96%.

Ejemplo 15Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol

(R)-3-(4-Bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (0,157 g, 0,37 mmoles), fosfato de potasio (1,88 g, 8,86 mmoles) y tolueno (46 ml), seguido por agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 21 horas. Usando HPLC, se confirmó que se obtuvo (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol con la tasa de inversión de 52%.

Ejemplo 16

Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol

Se mezclaron (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (0,157 g, 0,37 mmoles), hidróxido de sodio (0,354 g, 8,86 mmoles) y tolueno (46 ml), seguido por agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 14 horas. Usando HPLC, se confirmó que se obtuvo (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol con la tasa de inversión de 93%.

Ejemplo 17

Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol

Se mezclaron (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-piperidina (2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (0,637 g, 0,15 mmoles), carbonato de cesio (2,885 g, 8,86 mmoles) y tolueno (46 ml), seguido por agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 14 horas. Usando HPLC, se confirmó que se obtuvo (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol con la tasa de inversión de 79%.

Ejemplo 18

Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol

Se mezclaron (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-di-*terc*-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilaminobifenilo) (0,126 g, 0,37 mmoles), hidróxido de potasio (0,864 g, 15,4 mmoles), tributilamina (5 ml) y xileno (46 ml), seguido por agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 21 horas. Usando HPLC, se confirmó que se obtuvo (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol con la tasa de inversión de 99%.

Ejemplo 19

Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol

Se mezclaron (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (2,0 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-di-*terc*-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,126 g, 0,37 mmoles), hidróxido de sodio (0,354 g, 8,86 mmoles) y tolueno (46 ml), seguido por agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 14 horas. Usando HPLC, se confirmó que se obtuvo (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol con la tasa de inversión de 85%.

Ejemplo 20

Producción de (R)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol

Se mezclaron (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol

(275 mg, 1,05 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (250 mg, 0,96 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (4,4 mg, 0,0048 mmoles), 5-(di-*terc*-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']-bipirazol (5,8 mg, 0,011 mmoles), *terc*-butóxido de sodio (106 g, 1,10 mmoles) y tolueno (0,75 ml), seguido por agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 horas. Usando HPLC, se confirmó que se obtuvo (*R*)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}-fenoxi)propano-1,2-diol con la tasa de inversión de 99%.

Ejemplo 21

Producción de (*R*)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol

Se mezclaron (*R*)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (275 mg, 1,05 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (250 mg, 0,96 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (4,4 mg, 0,0048 mmoles), 2-(di-*terc*-butilfosfino)-1-fenil-1*H*-pirrol (3,3 mg, 0,011 mmoles), *terc*-butóxido de sodio (106 g, 1,10 mmoles) y tolueno (0,75 ml), seguido por agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 horas. Usando HPLC, se confirmó que se obtuvo (*R*)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol con la tasa de inversión de 93%.

Ejemplo 22

Producción de (*R*)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol

Se mezclaron (*R*)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol

(275 mg, 1,05 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-piperidina (250 mg, 0,96 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (4,4 mg, 0,0048 mmoles), 2-(di-terc-butilfosfino)-1-fenil-1*H*-indol (3,9 mg, 0,011 mmoles), terc-butóxido de sodio (106 g, 1,10 mmoles) y tolueno (0,75 ml), seguido por agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 horas. Usando HPLC, se confirmó que se obtuvo (*R*)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}-fenoxi)propano-1,2-diol con la tasa de inversión de 89%.

Ejemplo 23

Producción de (*R*)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}fenoxi)propano-1,2-diol

Se mezclaron (*R*)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (275 mg, 1,05 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-piperidina (250 mg, 0,96 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (4,4 mg, 0,0048 mmoles), 2-(di-terc-butilfosfino)-1,1'-binaftil (4,6 mg, 0,011 mmoles), terc-butóxido de sodio (106 g, 1,10 mmoles) y tolueno (0,75 ml), seguido por agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 horas. Usando HPLC, se confirmó que se obtuvo (*R*)-2-metil-3-(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il}-fenoxi)propano-1,2-diol con la tasa de inversión de 96%.

Ejemplo 24

Producción de (*S*)-4-(4-bromofenoxi)metil-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano

(*R*)-3-(4-Bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (25 g, 0,1 mol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,91 g, 4,8 mmoles) se disolvieron en acetona (300 g), seguido por agitación bajo

reflujo durante 5,5 horas. El progreso de la reacción fue monitoreado por TLC. El agua generada se retiró por destilación azeotrópica con 300 g de solvente bajo presión atmosférica y se agregaron 300 g de acetona durante la reacción. Después que se completó la reacción, se retiró el solvente bajo una presión reducida y el residuo concentrado resultante se disolvió en acetato de isopropilo (250 ml). La capa orgánica así obtenida se lavó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (100 ml). Luego se concentró la capa orgánica y se secó, obteniendo 25 g de (S)-4-(4-bromofenoxi)metil-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano (rendimiento: 82%).

Ejemplo 25

Producción de (S)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-ly)metoxi]fenil}piperidina

Se mezclaron (S)-4-(4-bromofenoxi)metil-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano (2,32 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,145 g, 0,37 mmoles), hidróxido de potasio (0,864 g, 15,4 mmoles), tributilamina (5 ml) y xileno (46 ml), seguido por agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 8 horas. Usando HPLC, se confirmó que se obtuvo (S)-4-[4-(trifluorometoxi)-fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-ly)metoxi]-fenil}piperidina con la tasa de inversión de 99%.

Ejemplo 26

Producción de (S)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-*li*)metoxi]fenil}piperidina

Se mezclaron (S)-4-((4-bromofenoxi)metil)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano (2,32 g, 7,7 mmoles), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (2,0 g, 7,7 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,141 g, 0,15 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-1,1'-bifenilo (0,130 g, 0,37 mmoles), hidróxido de potasio (0,864 g, 15,4 mmoles), tributilamina (5 ml) y xileno (46 ml), seguido por agitación bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 8 horas. Usando HPLC, se confirmó que se obtuvo (S)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-*li*)metoxi]fenil}piperidina con la tasa de inversión de 99%.

Ejemplo 27

Producción de (S)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-*li*)metoxi]fenil}piperidina

Se mezclaron (S)-4-((4-bromofenoxi)metil)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano (287 mg, 1 mmol), 4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidina (261 mg, 1 mmol), acetato de paladio (II) (2,2 mg, 0,01 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (12,3 mg, 0,03 mmoles), *terc*-butóxido de sodio (106 mg, 1,1 mmol) y tolueno (1,3 ml), seguido por agitación bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. Usando NMR, se confirmó que se obtuvo (S)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-{4-[(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-*li*)metoxi]fenil}piperidina con la tasa de inversión de 99% o más.

Ejemplo 28

Producción de (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol

Una mezcla de alcohol β -metalílico (90,0 g, 1,25 moles), tartrato de D-(-)-diisopropilo (17,5 g, 74,8 mmoles), tamices moleculares 4A (45,0 g) y tolueno deshidratado (450 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a -20°C . Se agregó tetraisopropóxido de titanio (17,7 g, 62,4 mmoles) durante un período de 5 minutos, seguido por agitación durante 0,5 horas. Luego se agregó en forma de gotas, hidroperóxido de cumeno al 80% (309 g, 1,62 moles) a -20 hasta -15°C durante un período de 2 horas, seguido por agitación a -10°C durante 3 horas. Se agregó dimetilsulfóxido (59,2 g, 748 mmoles) en forma de gotas a 20 hasta 35°C durante un período de 0,5 horas. La mezcla resultante se agitó a 30 hasta 40°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar y luego reposar durante la noche. Después de agregar Celite (18 g), la mezcla se sometió a filtración, obteniendo una solución de tolueno de alcohol (S)-2-metilglicidílico.

Se agregaron 4-bromofenol (127 g, 734 mmoles) y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (176 g, 440 mmoles) a la solución de tolueno así obtenida, seguido por agitación a 55°C durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar y luego reposar durante la noche. Después de enfriar la mezcla a 12°C , se agregó ácido sulfúrico diluido al 10% (2,17 N, 423 ml), seguido por agitación durante 0,2 horas. La capa de tolueno se separó, y luego se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% (178 ml), una solución salina al 5% (128 ml, 3 veces)

y agua (128 ml, dos veces). Luego, se retiraron tolueno y alcohol cumílico (alcohol cumílico: Bp 60 a 65°C/2 mmHg) de la capa orgánica por destilación bajo presión reducida. El residuo se enfrió a 70°C y se agregó tolueno (191 ml). La mezcla resultante se enfrió a 5°C. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y luego se lavaron con tolueno enfriado (95 ml). Los cristales así obtenidos se secaron con un soplador, obteniendo 154,0 g de (R)-3-(4-bromofenoxi)-2-metilpropano-1,2-diol (rendimiento: 80,3%, basado en 4-bromofenol).

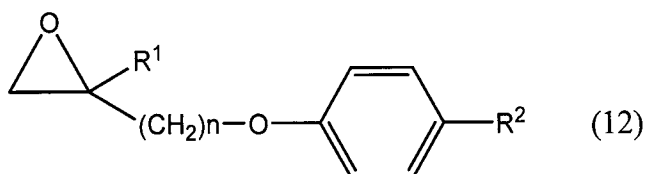
Pureza óptica: 88,6% ee.

Punto de fusión: 87-89°C.

REIVINDICACIONES

[Reivindicación 1]

Un método para producir un compuesto representado por la Fórmula (12):



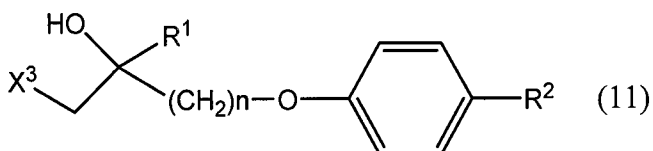
en donde

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R² es un grupo 1-piperidilo substituido en la posición 4 con un grupo fenoxi substituido en la parte fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno; y

n es un entero de 1 a 6

el método comprende someter un compuesto representado por la Fórmula (11):



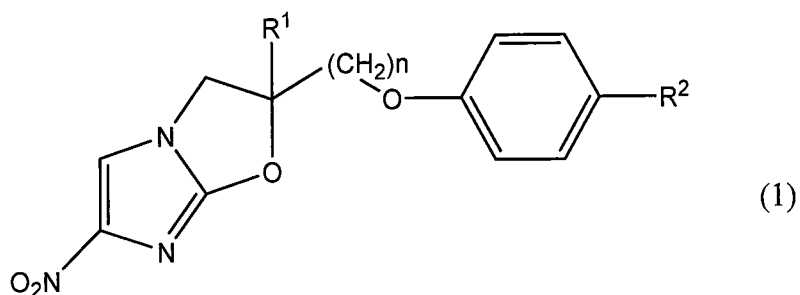
en donde R¹, R² y n son los mismos que los definidos anteriormente; y

X³ es un grupo sulfoniloxi orgánico,

en una reacción de epoxidación.

[Reivindicación 2]

Un método para producir un compuesto representado por la Fórmula (1):



en donde

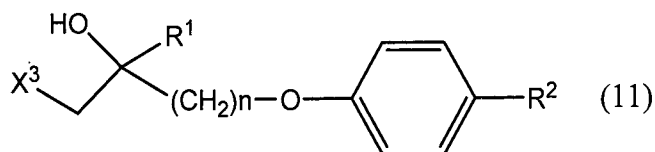
R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R² es un grupo 1-piperidilo sustituido en la posición 4 con un grupo fenoxi sustituido en la parte fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno; y

n es un entero de 1 a 6

el método comprende los pasos (a) a (c):

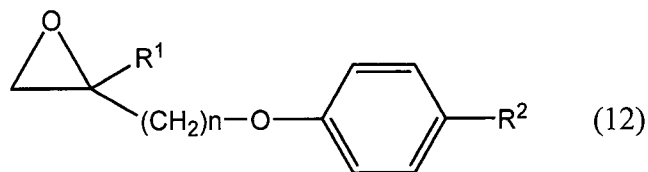
(a) someter el compuesto representado por la Fórmula (11):



en donde R¹, R² y n son los mismos que los definidos anteriormente; y

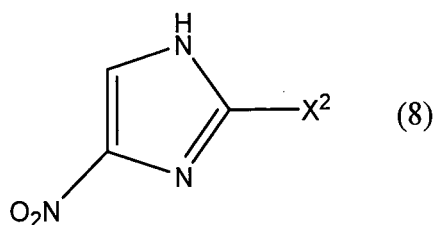
X³ es un grupo sulfoniloxi orgánico,

en una reacción de epoxidación para preparar un compuesto representado por la Fórmula (12):

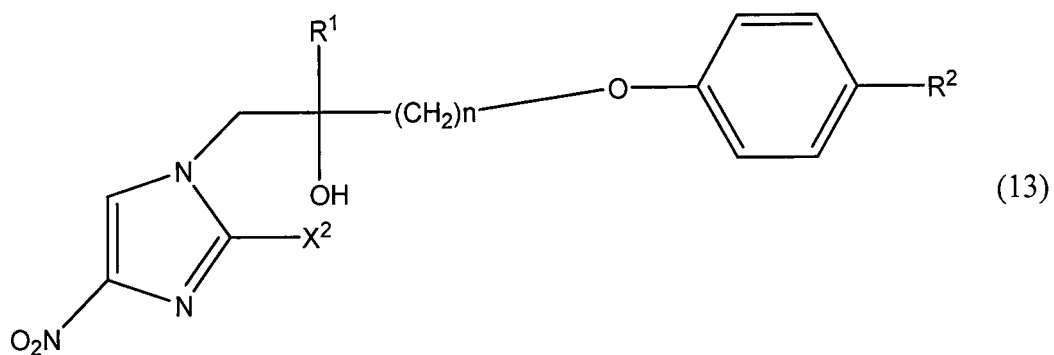


en donde R¹, R² y n son los mismos que los definidos anteriormente;

(b) hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (12) con un compuesto representado por la Fórmula (8):



en donde X^2 es un átomo de halógeno, para preparar un compuesto representado por la Fórmula (13):

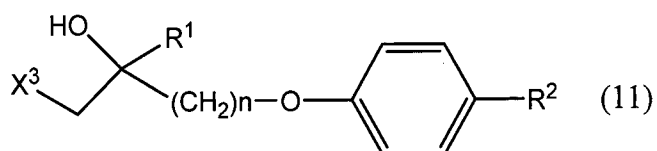


en donde R^1 , R^2 , X^2 y n son los mismos que los definidos anteriormente; y

(c) someter el compuesto representado por la Fórmula (13) a una reacción de cierre del anillo para preparar el compuesto representado por la Fórmula (1).

RESUMEN

Un objeto de la presente invención es proveer un método para producir un compuesto de oxazol con un alto rendimiento. El objeto se puede lograr por medio de un compuesto representado por la Fórmula (11):



en donde:

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R² es un grupo 1-piperidilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado entre:

(A1a) un grupo fenoxi sustituido en la parte fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior sustituidos con halógeno,

(A1b) un grupo alquilo inferior sustituido con fenoxi, sustituido en la parte fenilo con uno o más grupos alquilo inferior sustituidos con halógeno,

(A1c) un grupo alquilo inferior alcoxi inferior sustituido con fenilo, sustituido en la parte fenilo con halógeno,

(A1d) un grupo alquilo inferior sustituido con fenilo, sustituido en la parte fenilo con uno o más grupos alcoxiinferior sustituidos con halógeno,

(Ale) un grupo amino substituido con un grupo fenilo, substituido con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno, y un grupo alquilo inferior, y

(Alf) un grupo alcoxi inferior substituido con fenilo, substituido en la parte fenilo con uno o más grupos alcoxi inferior substituidos con halógeno;

n es un entero de 1 a 6; y

X³ es un grupo sulfoniloxi orgánico.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

domiciliado (s) en/of 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome,

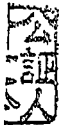
Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the



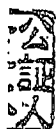
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

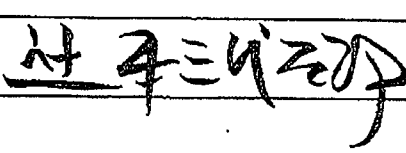
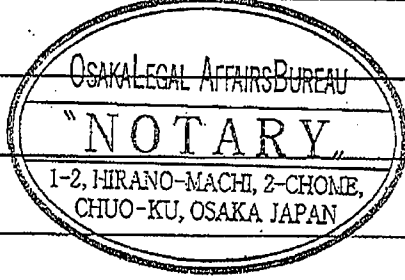
Dado y firmado hoy/Given and signed this 26th of June, 2009
en/in Japan
por/by Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department

Firma

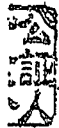
Signature



証人

登簿平成 21 年第 387 号
当公証人は次の認証をする。
大塚製薬株式会社
知的財産部部長 鮫澤由夫
上記の者は代理人 三枝英二により
当公証人の面前でこの証書の署名を自認した。
上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町 2
丁目 9 番地に所在し日本の法律に基づいて設立
された会社であることを東京法務局発行の証明
書によって相違ないことが認められるものであ
る。 _____
平成 21 年 6 月 26 日当公証人役場において
大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号 (沢の鶴内)
大阪法務局所属
公証人  


大阪法務局所属 公証人役場



Registration No. 387-2009

CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify :

that Eiji SAEGUSA, a proxy for Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Yoshio SAMEZAWA on the attached REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY.

that the abovementioned company is a corporation located at 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan; and was established under the laws of Japan; as verified by the certificate issued by Tokyo District Legal Affairs Bureau.

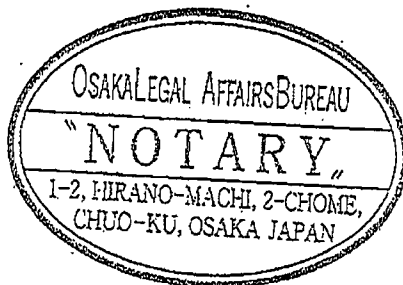
Dated on this 26th day of June, 2009

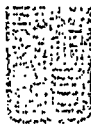
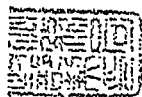
Miyotaro Tsujimoto

Miyotaro TSUJIMOTO

Notary

Osaka Legal Affairs Bureau





総 第 2833 号

証 明

大阪法務局所属公証人

辻本 三代太郎

平成 21 年 6 月 26 日付

平成 21 年 登簿 第 387 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

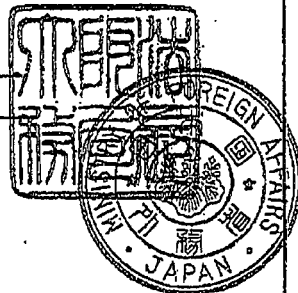
For legalization by the foreign consul in Japan,
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.

Osaka, JUN. 26 2009

平成 21 年 6 月 26 日 日

Official
Ministry of Foreign Affairs...
(Consular Service Division)

大阪法務局長 白石 研



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date JUN. 26. 2009

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

016576

Jose Diaz
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 AGO -3 A 10-12

SECRETARIA DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, JUNIO 30, 2009

No. 173

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (a) Señor(a) NORIKO KAWAHITO, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPON y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSE FRANCISCO DIAZ MILLA
Segundo Secretario

Derechos: US\$30.00 Encargado de Funciones Consulares

86

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.04/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón, otorga derechos de representación y poder a los Doctores Luz Clemencia de Páez, 23555; Daniel Peña, tpa. 65620 y Germán Marín, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 26 de junio de 2009 en Japón por Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual.

Firma Firma Ilegible

Registro No. 387 - 2009

CERTIFICADO

Yo, el suscrito, por el presente certifico:

que el señor Eiji SAEGUSA, apoderado de Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., ha declarado en mi presencia que Eiji SEAGUSA ha reconocido como verdadera la firma del señor Yoshio SAMEWAZA en el adjunto documento de Representación y Poder.

que la anterior compañía es una sociedad domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón; y que fue constituida de conformidad con las leyes de Japón; como lo constata el certificado expedido por la Oficina de Asuntos Legales de Tokio.

Fecha hoy 26 de junio de 2009

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

87

Firma ilegible
Miyotaro TSUJIMOTO
Notario
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Sello: Oficina de Asuntos Legales de Osaka
NOTARIO
1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

TEXTOS EN JAPONÉS

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo fue suscrito por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha JUN.-26.2009

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Se anexa certificación No.173 expedida por la Sección Consular de la Embajada de Colombia en Tokio, Japón con fecha del 30 de junio de 2009 en donde se certifica la firma anterior del señor NORIKO KAWAHITO como funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores, Japón, así como el sello que aparece en el documento anexo. Certificación firmada por José Francisco Díaz Ulloa, Segundo Secretario de las Funciones Consulares. Pagados los Derechos Consulares.

Legalización de la firma anterior por parte del Jefe de Legalizaciones en Bogotá D.C. del Ministerio de Relaciones Exteriores con número 016576 con fecha del 3 de agosto de 2004.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-155360\WPCL002H\COLO 14055-841-003-5

D. F. V. S.
DIEGO F. VILLAS R.
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS, ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2009 AGO 11 A 9:27

019140

JEFE DE LEGALIZACIONES *
BOGOTÁ D.C.

DIEGO UAREAS
CUYA FIRMA AGENDE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE LA SECRETARÍA DE ESTADO

RECIBO LEGALIZACION 3/3

No. 985583746596.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0093511

Bogotá D.C., Septiembre 02 de 2014 - 17:09:29

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	636818206	02/09/2014	11.707.800.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	464.000.00	464.000.00
				\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-200522- -00000-0000

Fecha: 2014-09-10 16:55:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-135306- -00007-0000

Fecha: 2014-09-10 16:55:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 88

Coto: 14055-841-043-1

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

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

, Septiembre 2 de 2014 - 17:09:36