SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 14-252810- -00000-0000

Fecha: 2014-11-14 17:01:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

Industria y Com
SUPERINTENDE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-117693- -00010-0000

Fecha: 2014-11-14 17:01:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 90

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** DERIVADO DE ACILBENCENO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** DAIIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO TOKYO, JAPÓN

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 DE USAQUÉN

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-252810- -00000-0000
Fecha: 2014-11-14 17:01:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-117693- -00010-0000
Fecha: 2014-11-14 17:01:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 90

DIRECCIÓN DE NUEVAS
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSI

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusion**

☒ 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 ☒

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

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	3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 1038426, Japón	Tokyo
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **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	DIVISION	FUSION
Expediente_____ De: _____ A: _____	Expediente : 13.117.693 De: _____ A: _____	Expediente_____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No 14-120153 Fecha: 2014/11/11

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $464.000.
- [ ] Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [x] 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 **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

mcm

SGD\SGD\NCA\ID-AF274712\WPC15869

3

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 13.117.693. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de la decisión proferida por ese Despacho por medio de la resolución No. 56468 del 23 de Septiembre 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 10 de mayo de 2014 y las prioridades que allí se reivindican el 14 de octubre de 2010 y 04 de febrero de 2011.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 13.117.693.

4

DERIVADO DE ACILBENCENO

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un derivado de acilbenceno novedoso que tiene una acción hipoglucémica y/o una acción protectora de células β o del páncreas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una composición farmacéutica que contiene estos como ingredientes activos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada principalmente por un estado hiperglucémico crónico debido a la falta de acción de la insulina. El tratamiento de la diabetes es generalmente por terapia farmacológica junto con terapia de dieta y terapia de ejercicio. Ejemplos de agentes hipoglucémicos orales en uso, que son una clase de fármacos terapéuticos para la diabetes, incluyen agentes de biguanida y agentes de tiazolidindiona, que mejoran la resistencia a la insulina; agentes de sulfonilurea y agentes de glinida que promueven la secreción de insulina de las células β pancreáticas ; e inhibidores de α-glucosidasa que inhiben la absorción de azúcar.

Sin embargo, se reporta que los agentes de biguanida tienen efectos secundarios adversos como síntomas digestivos y acidosis láctica; los agentes de tiazolidindiona tienen efectos secundarios adversos como ganancia de peso y edema; los agentes de sulfonilurea y glinida tienen efectos secundarios adversos como hipoglucemia o falla secundaria debido al uso prolongado; y los inhibidores de α-glucosidasa tienen efectos secundarios adversos como diarrea. Por lo tanto, se desea el desarrollo de un agente hipoglucémico oral que pueda manejar estos

5

problemas.

Además, en los últimos años se han desarrollado compuestos de piperidina como agentes hipoglucémicos orales que tienen estructuras nuevas (véanse por ejemplo los documentos de patente 1 a 4) Adicionalmente, se han descrito compuestos de oxadiazol (véanse por ejemplo los documentos de patente 5 o 6).

Listado de citas

Documentos de patente

Documento de patente 1: WO 07/116229

Documento de patente 2: WO 07/003960

Documento de patente 3: WO 07/003962

Documento de patente 4: WO 05/061489

Documento de patente 5: WO 11/016469

Documento de patente 6: WO 11/016470

6

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Problemas que serán resueltos por la invención

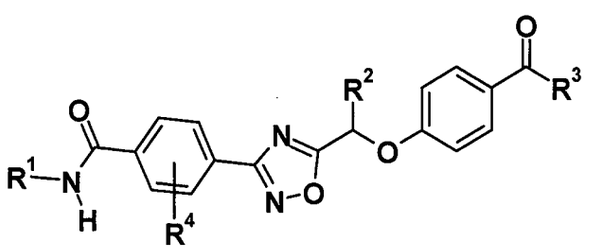
Sin embargo, los compuestos de piperidina tienen el problema de que no se puede obtener fácilmente una acción hipoglucémica suficiente y una acción protectora del páncreas o las células β. De esta manera, un objeto de la presente invención es proveer compuestos que tienen una estructura nueva que no está descrita ni sugerida en los documentos de patente arriba indicados, y tienen una excelente acción hipoglucémica y una acción protectora de las células β o el páncreas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; una composición farmacéutica que tiene un excelente efecto terapéutico y/o efecto profiláctico sobre la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2, etcétera, que causan un aumento del nivel de azúcar en la sangre debido al metabolismo anormal del azúcar; y una composición farmacéutica que tiene una acción protectora de las células β o el páncreas.

Medios para resolver los problemas

La presente invención provee:

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

[Fórmula química 1]



(I)

en donde R^1 representa un grupo hidroxi-alquilo de C1-C6 o un grupo hidroxi-cicloalquilo de C3-C6, cada uno de los cuales puede estar sustituido

con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del subgrupo de sustituyentes α,

el subgrupo de sustituyentes α es un grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo carbamoilo,

R^2 representa un grupo metilo o un grupo etilo,

R^3 representa un grupo alquilo de C1-C6 o un grupo cicloalquilo de C3-C6, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y

R^4 representa un átomo de halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(2) el compuesto que se describe en el punto (1), en donde R1 representa un grupo hidroxi-alquilo de C1-C3 o un grupo hidroxi-cicloalquilo de C3-C4, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del subgrupo de sustituyentes α;

(3) el compuesto que se describe en el punto (1), en donde R^1 representa un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxipropilo, un grupo hidroxiisopropilo, o un grupo hidroxiciclopentilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes α;

(4) el compuesto que se describe en cualquiera de los puntos (1) a (3), en donde R3 representa un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo cicloalquilo de C3-C4, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(5) el compuesto que se describe en cualquiera de los puntos (1) a (3), en donde R^3 representa un grupo isopropilo, un grupo ter-butilo, un grupo ciclopropilo, o un grupo ciclobutilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un átomo de halógeno;

(6) el compuesto que se describe en cualquiera de los puntos (1) a (5), en donde R^4 representa un átomo de flúor;

6

(7) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-2-fluorobenzamida,

N-[(1S)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzamida,

4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida,

4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida,

4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-2-fluorobenzamida,

4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida,

4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida,

4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida,

4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida,

4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

4-(5-{(1R)-1-[4-(2,2-dimetilpropanoil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida,

4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclobutilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-

2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida,

2-fluoro-4-{5-[(1R)-1-{4-[(1-fluorociclopropil)carbonil]fenoxi}propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida,

2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-{5-[(1R)-1-(4-isobutirilfenoxi)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida, y

2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-{5-[(1R)-1-(isobutirilfenoxi)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida;

(8) una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, el compuesto que se describe en cualquiera de los puntos (1) a (7), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(9) la composición farmacéutica que se describe en el punto (8), para el tratamiento de la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2 o la obesidad.

(10) la composición farmacéutica que se describe en el punto (8), para proteger las células β o el páncreas.

(11) el uso del compuesto que se describe en cualquiera de los puntos (1) a (7), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar una composición farmacéutica.

(12) un método para el tratamiento de una enfermedad, el método incluyendo administrar a un mamífero el compuesto que se describe en cualquiera de los puntos (1) a (7), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(13) el método que se describe en el punto (12), en donde el mamífero es un ser humano.

Efectos de la invención

De acuerdo con la presente invención se provee un derivado de acilbenceno que tiene una excelente acción hipoglucémica, y una acción protectora de las células β o el páncreas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una composición farmacéutica que tiene un excelente efecto

terapéutico y/o efecto profiláctico sobre la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2, etcétera, que causan un aumento del nivel de azúcar en la sangre; y una composición farmacéutica que tiene un efecto protector de las células β o el páncreas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Un "grupo alquilo de C1-C6", como se usa en la presente especificación, significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo ter-butilo, un grupo pentilo, un grupo 1,2-dimetil-propilo, un grupo isopentilo, un grupo hexilo, y un grupo isohexilo.

Un "grupo cicloalquilo de C3-C6", como se usa en la presente especificación, significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, y un grupo ciclohexilo.

Un "grupo hidroxi-alquilo de C1-C6", como se usa en la presente especificación, significa un grupo obtenido sustituyendo un átomo de hidrógeno de un "grupo alquilo de C1-C6" con un grupo hidroxilo. Los ejemplos específicos incluyen los grupos hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo y 6-hidroxihexilo.

Un "grupo hidroxi-cicloalquilo de C3-C6", como se usa en la presente especificación, significa un grupo obtenido sustituyendo un átomo de hidrógeno de un "grupo cicloalquilo de C3-C6" con un grupo hidroxilo. Los ejemplos específicos incluyen un grupo hidroxiciclopropilo, un grupo hidroxiciclobutilo, un grupo 2-hidroxiciclopentilo, y un grupo hidroxiciclohexilo.

Un "átomo de halógeno", como se usa en la presente especificación, significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Una "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente especificación, significa una sal formada permitiendo la reacción de un compuesto de la presente invención con un ácido o base.

Los ejemplos de la sal incluyen sales de ácido halogenhídrico, tales como fluorhidratos, clorhidratos, bromhidratos y yodhidratos; sales de ácido inorgánico, tales como clorhidratos, nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; sales de ácido alcanosulfónico inferior, tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos y etanosulfonatos; sales de ácido arilsulfónico tales como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; sales de ácido orgánico, tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartratos, oxalatos y maleatos; sales de metal alcalino, tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio; sales de metal alcalinotérreo, tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales de metal, tales como sales de aluminio y sales de hierro; sales inorgánicas como las sales de amonio; sales de amina que incluyen sales orgánicas, tales como sales de t-octilamina, sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales de glucosamina, sales de éster de alquilo de fenilglicina, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de guanidina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de diciclohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de cloroprocaína, sales de procaína, sales de dietanolamina, sales de N-bencilfenetilamina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio, y sales de tris(hidroximetil)aminometano; y sales de aminoácido, tales como sales de glicina, sales de lisina, sales de arginina, sales de ornitina, glutamatos, y aspartatos.

El compuesto de la presente invención absorbe agua cuando, por

12

ejemplo, se deja permanecer en la atmósfera, de modo que el agua adsorbida se puede adherir al compuesto y puede formar un hidrato. Por lo tanto, dicho hidrato también está incluido en el concepto de sal de la presente invención.

Puesto que el compuesto de la presente invención puede tener átomos de carbono asimétricos en la molécula, el compuesto tiene isómeros ópticos. Estos isómeros y las mezclas de estos isómeros están representados todos por una sola fórmula, esto es, la fórmula general (I). Por lo tanto, la presente invención abarca todos los isómeros ópticos del compuesto representado por la fórmula general (I), y mezclas de estos isómeros ópticos en cualquier proporción. Estos isómeros ópticos se pueden producir, por ejemplo, usando materias primas que tienen actividad óptica, en lugar de las materias primas usadas en los métodos de producción, Ejemplos de Referencia y Ejemplos, que se describirán más abajo; o se pueden obtener sometiendo un compuesto que ha sido producido consultando los métodos de producción, Ejemplos de Referencia, Ejemplos, etcétera, que se describirán más abajo, a un método de resolución óptica que es conocido en la técnica relevante, por ejemplo, un método de diasterómero, un método de reacción enzimática, o un método de resolución óptica basado en cromatografía.

La presente invención también abarca compuestos en los que uno o más de los átomos que constituyen el compuesto representado por la fórmula general (I) han sido sustituidos con isótopos de los átomos. Los isótopos incluyen las dos clases de isótopos radioactivos e isótopos estables, los ejemplos de los isótopos incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno (^{2}H y ^{3}H), isótopos de carbono (^{11}C, ^{13}C y ^{14}C), isótopos de nitrógeno (^{13}N y ^{15}N), isótopos de oxígeno (^{15}O, ^{17}O y ^{18}O), e isótopos de flúor (^{18}F). Una composición que contiene un compuesto marcado con un isótopo es útil, por ejemplo, como un agente terapéutico, un agente profiláctico, un reactivo para investigación, un reactivo de

13

prueba, un agente de diagnóstico, o un agente de imagenología diagnóstica *in vivo*. Los compuestos marcados con isótopos y las mezclas de compuestos marcados con isótopos en cualquier proporción están incluidos, todos, en la presente invención. Un compuesto marcado con un isótopo se puede producir mediante un método conocido en la técnica relevante, por ejemplo usando materias primas marcadas con isótopos en lugar de las materias primas usadas en los métodos de producción que se describirán más abajo.

La presente invención también puede abarcar profármacos del compuesto representado por la fórmula general (I). Un profármaco es un derivado del compuesto representado por la fórmula general (I), y significa un compuesto que es convertido enzimáticamente o químicamente en el compuesto de la presente invención en el cuerpo vivo.

Los ejemplos del profármaco incluyen compuestos en los que un grupo amino de la molécula ha sido sometido a acilación, alquilación o fosforilación; compuestos en los que un grupo carboxilo de la molécula ha sido sometido a esterificación o amidación; y compuestos en los que un grupo hidroxilo de la molécula ha sido sometido a acilación, alquilación o fosforilación (véase, por ejemplo, PovlKrogsgaard-Larsen, et al., "A Textbook of Drug Design and Development", segunda edición, Harwood Academic Publishers, 1996, p. 351-385). Dicho profármaco se puede producir a partir del compuesto representado por la fórmula general (I) mediante un método conocido en la técnica relevante.

R^1 representa preferiblemente un grupo hidroxi-alquilo de C1-C3 o un grupo cicloalquilo de C3-C4, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del subgrupo de sustituyentes α; muy preferiblemente representa un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxipropilo, un grupo hidroxiisopropilo, o un grupo hidroxiciclopentilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes α;

14

y aún más preferiblemente representa un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, un grupo 1-carbamoil-2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxi-1-metiletilo, o un grupo 2-hidroxiciclopentilo.

R^2 representa preferiblemente un grupo etilo.

R^3 representa preferiblemente un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo cicloalquilo de C3-C4, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; muy preferiblemente representa un grupo isopropilo, un grupo ter-butilo, un grupo ciclopropilo, o un grupo ciclobutilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y muy preferiblemente representa un grupo isopropilo, un grupo ter-butilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 1-fluorociclopropilo, o un grupo ciclobutilo.

R^4 representa preferiblemente un átomo de flúor;

Una combinación preferida de R^1, R^2, R^3 y R^4 en la fórmula general (I) es una combinación en la que R^1 es un grupo hidroxi-alquilo de C1-C3 o un grupo cicloalquilo de C3-C4, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del subgrupo de sustituyentes α; R^2 es un grupo etilo; R^3 es un grupo alquilo de C1-C4 o un grupo cicloalquilo de C3-C4, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y R^4 representa un átomo de flúor.

Una combinación muy preferida es una combinación en la que R^1 es un grupo hidroxietilo, un grupo hidroxipropilo, un grupo hidroxiisopropilo, o un grupo hidroxiciclopentilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del subgrupo de sustituyentes α; R^2 es un grupo etilo; R^3 es un grupo isopropilo, un grupo ter-butilo, un grupo ciclopropilo, o un grupo ciclobutilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y R^4 representa un átomo de flúor.

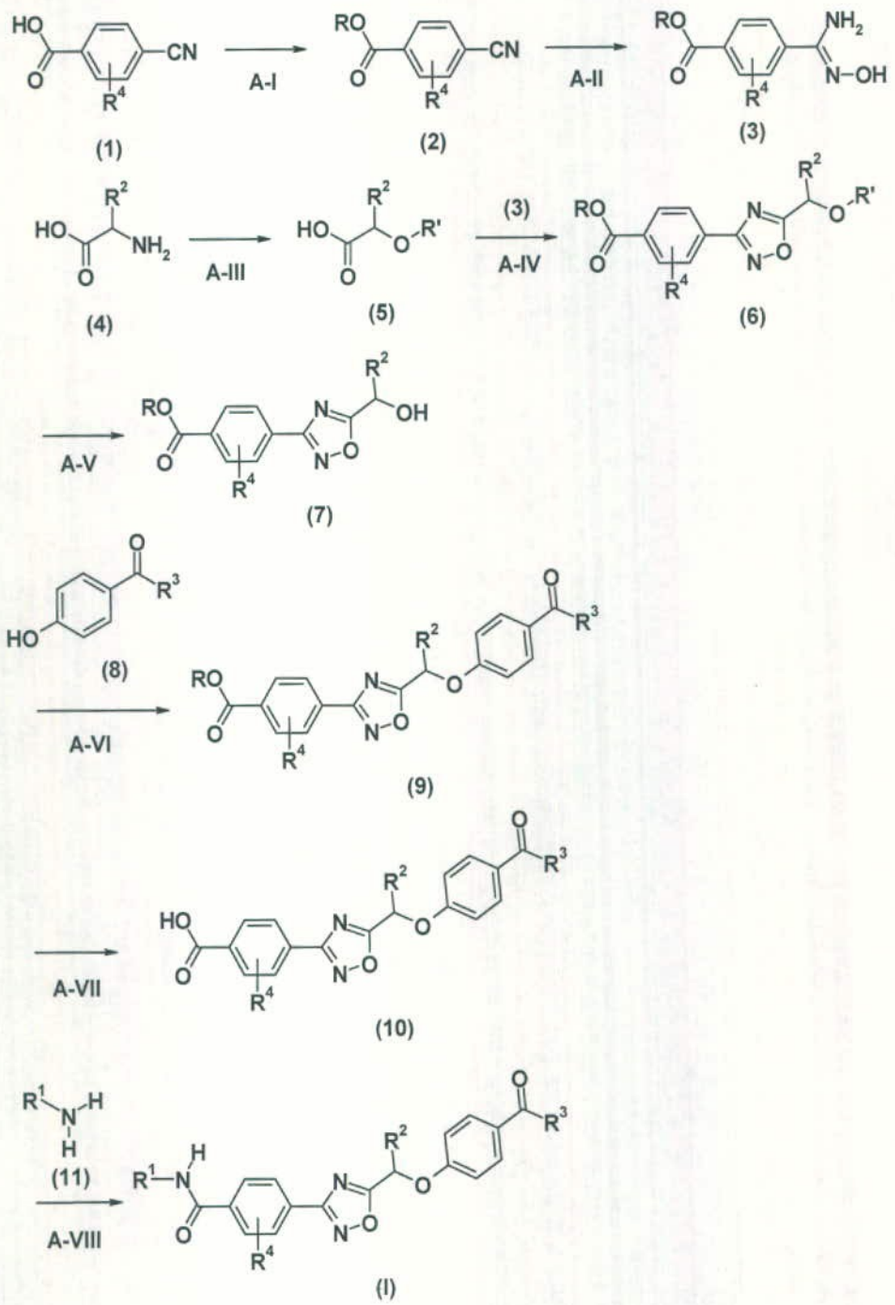
Una combinación aún más preferida es una combinación en la que

R^1 es un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, un grupo 1-carbamoil-2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxi-1-metiletilo, o un grupo 2-hidroxiciclopentilo; R^2 es un grupo etilo; R^3 es un grupo isopropilo, un grupo ter-butilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 1-fluorociclopropilo, o un grupo ciclobutilo; y R^4 representa un átomo de flúor.

El compuesto de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante los siguientes métodos.

En las reacciones de los diversos pasos de los métodos que se describen más abajo, cuando un compuesto que sirve como un substrato de reacción tiene un grupo que inhibe la reacción deseada (por ejemplo, un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo), se puede introducir un grupo protector en dicho grupo y el grupo protector introducido se puede quitar conforme sea necesario. No hay limitaciones particulares sobre estos grupos protectores siempre que sean grupos protectores usados convencionalmente, pero los ejemplos incluyen los grupos protectores descritos en T.H. Greene, P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis". tercera edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., o similar. La reacción para introducir estos grupos protectores y la reacción para quitar los grupos protectores se pueden realizar de acuerdo con los métodos rutinarios, tales como los métodos descritos en los documentos arriba mencionados.

[Fórmula química 2]



en donde R y R' representan un grupo protector de un grupo carboxilo y un grupo protector de un grupo hidroxilo, respectivamente, y R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen respectivamente los mismos significados arriba definidos.

El paso A-I es un paso para producir un compuesto (2) insertando un grupo protector R en un grupo carboxilo de un compuesto (1). El disolvente, el reactivo, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción usados se pueden seleccionar adecuadamente, por ejemplo, consultando a T. H. Greene, P. G. Wuts,

"Protective Groups in Organic Synthesis". tercera edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., o similar.

El paso A-II es un paso para producir un compuesto (3) haciendo reaccionar el compuesto (2) con hidroxilamina.

Los ejemplos del disolvente usado incluyen metanol, etanol, butanol, tolueno, diclorometano, dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), y sulfóxido de dimetilo, y se prefiere etanol o THF.

Los ejemplos de la hidroxilamina usada incluyen una solución acuosa de hidroxilamina al 50% p/p y clorhidrato de hidroxilamina, y un ejemplo preferido es una solución acuosa de hidroxilamina al 50% p/p.

La temperatura de reacción es de 0°C a 150°C, preferiblemente de 70°C a 90°C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 2 a 4 horas.

Cuando se requiere un postratamiento, se puede realizar por ejemplo un postratamiento de acuerdo con el siguiente procedimiento. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, subsiguientemente el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida, y el residuo resultante se lava con agua.

El paso A-III es un paso para producir un compuesto (5) haciendo reaccionar el compuesto (4) con un éster de nitrito y ácido carboxílico.

Los ejemplos del éster de nitrito usado incluyen nitrito de ter-butilo y nitrito de n-butilo, y se prefiere el nitrito de ter-butilo.

Los ejemplos del ácido carboxílico usado incluyen, por ejemplo, ácido acético y ácido propiónico, y se prefiere el ácido acético.

La temperatura de reacción es de -20°C a 100°C, preferiblemente de 0°C a 70°C. El tiempo de reacción es de 1 a 24 horas, preferiblemente de 2 a 4 horas.

Cuando se requiere un postratamiento, se puede realizar por ejemplo un postratamiento de acuerdo con el siguiente procedimiento. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y después el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. Se le agrega agua al residuo resultante, y el producto se extrae usando un disolvente orgánico como acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se seca sobre un desecante tal como sulfato de sodio. Después de quitar el material insoluble, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida.

El paso A-IV es un paso para producir un compuesto (6) haciendo reaccionar un compuesto (3) obtenido en el paso A-II, con un compuesto (5) obtenido en el paso A-III, en presencia de un agente de condensación.

Los ejemplos del disolvente usado incluyen, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, DMF, dimetilacetamida; se prefiere diclorometano o DMF, y es muy preferida la DMF.

El agente de condensación usado incluye (i) carbodiimidas tales como 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), y combinaciones de estas carbodiimidas y compuestos N-hidroxi tales como 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y N-hidroxisuccinimida, y (ii) imidazoles tales como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), y se prefiere una combinación de WSC y 1-hidroxibenzotriazol.

La temperatura de reacción es de 0°C a 200°C, preferiblemente de 20°C a 120°C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 2 a 4 horas.

Cuando se requiere un postratamiento, se puede realizar por ejemplo un postratamiento de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se le agrega agua a la mezcla de reacción, y el producto se extrae usando un disolvente orgánico

como acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se seca sobre un desecante tal como sulfato de sodio. Después de quitar el material insoluble, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice.

El paso A-V es un paso para producir un compuesto (7) quitando el grupo protector R' del compuesto (6) obtenido en el paso A-IV.

Los ejemplos del disolvente usado incluyen metanol, etanol, 2-propanol y n-butanol, y se prefiere el etanol.

Los ejemplos del reactivo usado incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio, y se prefiere el carbonato de potasio.

La temperatura de reacción es de -30°C a 100°C, preferiblemente de -20°C a 20°C. El tiempo de reacción es de 10 a 120 minutos, preferiblemente de 20 a 50 minutos.

Cuando se requiere un postratamiento, se puede realizar por ejemplo un postratamiento de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se le agrega a la mezcla de reacción un ácido, tal como ácido clorhídrico, para hacer la mezcla de reacción ligeramente ácida o neutra, y el producto se extrae usando un disolvente orgánico como acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se seca sobre un desecante tal como sulfato de sodio. Después de quitar el material insoluble, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice.

El paso A-VI es un paso para producir el compuesto (9), haciendo reaccionar el compuesto (7) obtenido en el paso A-V con el compuesto (8).

Los ejemplos del disolvente usado incluyen THF, diclorometano, acetonitrilo y tolueno, y se prefiere el THF.

Los ejemplos del reactivo usado incluyen (i) combinaciones de

ésteres de ácido azodicarboxílico, tales como azodicarboxilato de dietilo y azodicarboxilato de di-ter-butilo, y fosfinas como trifenilfosfina y tributilfosfina; y (ii) (cianometilen)fosforanos, tales como (cianometilen)trimetilfosforano y (cianometilen)tributilfosforano, y se prefiere una combinación de azodicarboxilato de di-ter-butilo y trifenilfosfina.

La temperatura de reacción es de -20°C a 100°C, preferiblemente de 0°C a 40°C. El tiempo de reacción es de 10 minutos a 6 horas, preferiblemente de 30 minutos a 2 horas.

Cuando se requiere un postratamiento, se puede realizar por ejemplo un postratamiento de acuerdo con el siguiente procedimiento. Después de separar el disolvente bajo presión reducida, se le agrega agua a la mezcla de reacción y el producto se extrae usando un disolvente orgánico como acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se seca sobre un desecante tal como sulfato de sodio. Después de quitar el material insoluble, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice.

El paso A-VII es un paso para producir el compuesto (10), quitando el grupo protector R del compuesto (9) obtenido en el paso A-VI.

Los ejemplos del disolvente usado incluyen diclorometano y acetato de etilo, y se prefiere el diclorometano.

Los ejemplos del reactivo usado incluyen cloruro de hidrógeno y ácido trifluoroacético, y se prefiere el ácido trifluoroacético.

La temperatura de reacción es de -20°C a 60°C, preferiblemente de 10°C a 30°C. El tiempo de reacción es de 10 minutos a 6 horas, preferiblemente de 20 minutos a 2 horas.

Cuando se requiere un postratamiento, se puede realizar por ejemplo un postratamiento de acuerdo con el siguiente procedimiento. El disolvente se

separa por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se lava con éter isopropílico.

El paso A-VIII es un paso para producir el compuesto (I) de la presente invención, haciendo reaccionar el compuesto (10) obtenido en el paso A-VII con un compuesto de amina (11) en presencia de un agente de condensación.

Los ejemplos del disolvente usado incluyen diclorometano, THF, 1,4-dioxano, DMF y dimetilacetamida, y se prefiere diclorometano o DMF, y es muy preferida la DMF.

El agente de condensación usado no está limitado particularmente, siempre que sea un agente usado en reacciones de amidación, y se pueden usar los agentes de condensación descritos en R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", segunda edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., etcétera. Los ejemplos específicos incluyen (i) ésteres de ácido fosfórico tales como cianuro de dietilfosforilo; (ii) carbodiimidas tales como 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida y WSC, y combinaciones de estas carbodiimidas, y compuestos N-hidroxi tales como 1-hidroxibenzotriazol; (iii) imidazoles tales como CDI; (iv) cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM); y (v) fosfatos tales como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU). Se prefiere la combinación de WSC y 1-hidroxibenzotriazol.

La temperatura de reacción es de 0°C a 100°C, preferiblemente de 0°C a 50°C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 96 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas.

Cuando se requiere un postratamiento, se puede realizar por ejemplo un postratamiento de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se le agrega agua a la mezcla de reacción, y después el producto se extrae usando un disolvente

orgánico como acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lava con agua, salmuera, etcétera, y se seca sobre un desecante como el sulfato de sodio. El disolvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice.

El compuesto de la presente invención se puede producir usando los métodos anteriormente descritos, y también se puede producir fácilmente a partir de compuestos conocidos de acuerdo con los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos que se describirán más abajo.

El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo obtenidos mediante los métodos anteriormente descritos, tienen una excelente acción hipoglucémica y por lo tanto se pueden usar como ingrediente activo de una composición farmacéutica que se puede usar en el tratamiento y/o prevención de la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, diabetes gestacional, hiperglucemia debida a otros factores, deterioro de la tolerancia a la glucosa (IGT), obesidad, enfermedades asociadas con la diabetes (por ejemplo, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, metabolismo anormal de lípidos, hipertensión, hígado graso, síndrome metabólico, edema, falla cardiaca, angina de pecho, infarto de miocardio, arterioesclerosis, hiperuricemia y gota), o complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinosis, falla renal, neuropatía, cataratas, pierna gangrenosa, infecciones y cetosis).

Además, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen una excelente acción protectora de células β y del páncreas, y por lo tanto se pueden usar como ingredientes activos de una composición farmacéutica que se puede usar para proteger las células β o el páncreas.

El compuesto de la presente invención también se puede usar en combinación con un agente terapéutico para la diabetes diferente del compuesto

de la presente invención, un fármaco terapéutico para las complicaciones diabéticas, un fármaco terapéutico para la hiperlipidemia, un fármaco terapéutico para la hipertensión, etcétera.

Cuando una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se le administra a un mamífero (por ejemplo, un ser humano, caballo, vaca o cerdo; preferiblemente un ser humano), la composición farmacéutica se puede administrar sistémicamente o tópicamente, y oralmente o parenteralmente.

Las formas de dosis apropiadas de la composición farmacéutica de la presente invención se pueden seleccionar de acuerdo con el modo de administración. La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar de acuerdo con los métodos de preparación para varias formulaciones usadas convencionalmente.

Los ejemplos de la forma de dosis de la composición farmacéutica para uso oral incluyen tabletas, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, líquidos, suspensiones, emulsiones, jarabes y elíxires. Las composiciones farmacéuticas para dichas formas de dosis se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales, seleccionando adecuadamente, conforme sea necesario, excipientes, aglutinantes, desintegradores, agentes lubricantes, agentes de hinchamiento, auxiliares de hinchamiento, agentes de recubrimiento, plastificantes, estabilizadores, antisépticos, antioxidantes, colorantes, auxiliares de disolución, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, conservadores, amortiguadores, diluentes, agentes de mojado, etcétera, que se usan convencionalmente como aditivos.

Los ejemplos de las formas de dosis de una composición farmacéutica para uso parenteral incluyen inyecciones, ungüentos, geles, cremas, cataplasmas, parches, aerosoles, inhaladores, espráis, gotas oftálmicas, gotas

nasales y supositorios. Las composiciones farmacéuticas de estas formas de dosis se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales, seleccionando adecuadamente conforme sea necesario estabilizadores, antisépticos, auxiliares de disolución, humectantes, conservadores, antioxidantes, fragancias, agentes gelificantes, agentes neutralizantes, amortiguadores, agentes isotónicos, agentes tensoactivos, colorantes, agentes reguladores de pH, espesantes, agentes de mojado, rellenos, agentes promotores de absorción, agentes de suspensión, aglutinantes, etcétera, que se usan convencionalmente como aditivos.

La cantidad administrada del compuesto de la presente invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo con los síntomas, edad, peso corporal o similares. Sin embargo, en el caso de administración oral, el compuesto o su sal se administran una vez o varias veces al día en una cantidad de 1 a 2000 mg, preferiblemente de 1 a 400 mg, en función del compuesto, por dosis para un adulto; y en el caso de administración parenteral, el compuesto o su sal se administran una vez o varias veces al día en una cantidad de 0.01 a 500 mg, preferiblemente de 0.1 a 300 mg, en función del compuesto, por dosis para un adulto.

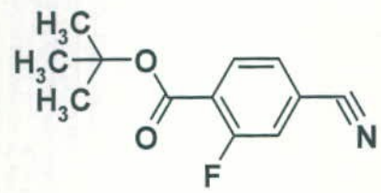
En lo sucesivo se describirá la presente invención en más detalle por medio de Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos de Producción, un Ejemplo de Formulación y Ejemplos de Prueba, pero el alcance de la presente invención no se considera limitado a estos.

EJEMPLOS

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

4-Ciano-2-fluorobenzoato de ter-butilo

[Fórmula química 3]

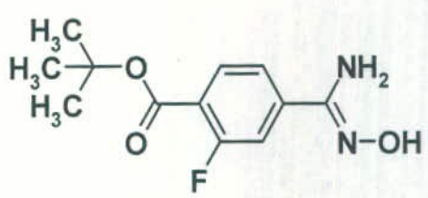


Dicarbonato de di-ter-butilo (145.4 g, 666 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (7.40 g, 60.6 mmol) se agregaron a una solución en alcohol ter-butílico (1000 mL)-tetrahidrofurano(500 mL) de 4-ciano-2-fluorobenzoato (100.0 g, 606 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el material insoluble se eliminó por filtración a través de Celite. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. De esta manera se obtuvo un producto crudo del compuesto del título.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

4-Amino(hidroxiimino)metil-2-fluorobenzoato de ter-butilo

[Fórmula química 4]



Una solución acuosa al 50% de hidroxilamina (60 mL, 100 mmol) se agregó a una solución en etanol (100 mL)-tetrahidrofurano (50 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (11.0 g, 66.6 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con agua y se secó a 40°C durante 2 días bajo presión reducida. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (150.0 g, rendimiento:

98%).

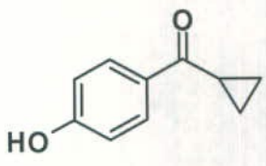
^{1}H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm:

7.89 (1H, t, J = 8 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.39 (2H, dd, J = 11, 2 Hz), 4.90 (2H, s), 1.60 (9H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

Ciclopropil(4-hidroxifenil)metanona

[Fórmula química 5]



Se agregó 4-cloropropil(4-hidroxifenil)metanona (25.1 g, 127 mmol) a una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (283 mL, 566 mmol), en varias porciones bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas; después, a la mezcla de reacción se le agregó ácido sulfúrico diluido (1.8 N) bajo enfriamiento con hielo, hasta obtener un valor de pH de 2. La mezcla de reacción se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 2:1, v/v) para dar el compuesto del título (17.7 g, rendimiento: 86%).

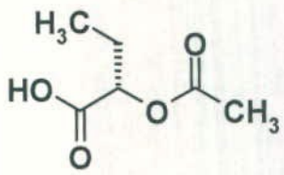
^{1}H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm:

7.99-7.96 (2H, m), 6.93-6.89 (2H, m), 6.16 (1H, s), 2.67-2.61 (1H, m), 1.28-1.18 (2H, m), 1.09-0.97 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

Acido (2S)-2-acetoxi-butírico

[Fórmula química 6]



Se agregó acetato de sodio (11.9 g, 146 mmol) y nitrito de ter-butilo (15.0 g, 146 mmol) a una solución en ácido acético (300 mL) de ácido (2S)-2-aminobutírico (10.0 g, 97.0 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo se le agregó agua y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y luego el residuo se hirvió azeotrópicamente dos veces con 1,4-dioxano (50 mL). De esta manera se obtuvo el compuesto del título (8.4 g, rendimiento: 60%).

^{1}H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm:

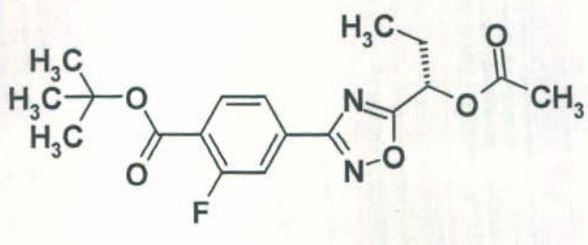
5.00 (1H, m), 2.15 (3H, s), 1.94-1.90 (2H, m), 1.03 (3H, t, J = 7 Hz);

MS (FAB$^+$) m/z: 147 $[M+H]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

4-{5-[(1S)-1-Acetoxipropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de ter-butilo

[Fórmula química 7]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (7.2 g, 53.0 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (20.3 g, 159 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (200 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 (7.8 g, 53.0 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se agregó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 (13.5 g, 53.0 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y luego se agitó más a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se le agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 85:15, v/v) para dar el compuesto del título (14.7 g, rendimiento: 76%).

^{1}H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm:

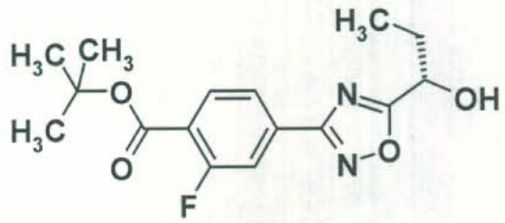
7.96 (1H, t, J = 8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 11, 2 Hz), 5.92 (1H, t, J = 7 Hz), 2.21 (3H, s), 2.16-2.08 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.05 (3H, t, J = 7 Hz);

MS (FAB$^+$) m/z: 365 $[M+H]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

2-Fluoro-4-{5-[(1S)-1-hidroxipropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de ter-butilo

[Fórmula química 8]



Se agregó carbonato de potasio (8.4 g, 61 mmol) a una solución en metanol (100 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 (14.7 g, 40.3 mmol), bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó ácido clorhídrico 2 N a la misma temperatura hasta obtener un valor de pH de 6.0. La mezcla de reacción se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica así obtenida se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 80:20, v/v) para dar el compuesto del título (12.9 g, rendimiento: 84%).

^{1}H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm:

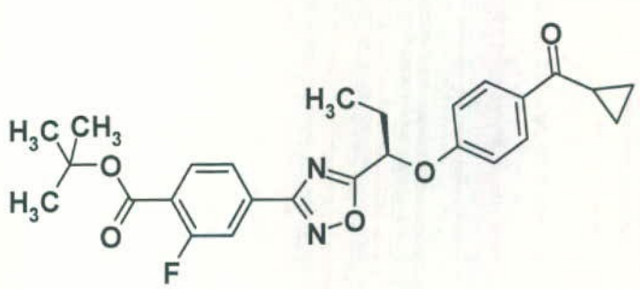
7.97 (1H, t, J = 8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 11 Hz), 4.98 (1H, q, J = 6 Hz), 2.54 (1H, brs), 2.14-1.96 (2H, m), 1.62 (9H, s), 1.08 (3H, t, J = 7 Hz);

MS (FAB$^+$) m/z: 323 $[M+H]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoato de ter-butilo

[Fórmula química 9]



30

Se agregó azodicarboxilato de di-ter-butilo (260 mg, 1.11 mmol) y trifenilfosfina (300 mg, 1.11 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (10 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 (300 mg, 0.931 mmol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (150 mg, 0.925 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 80:20, v/v) para dar el compuesto del título (236 mg, rendimiento: 55%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

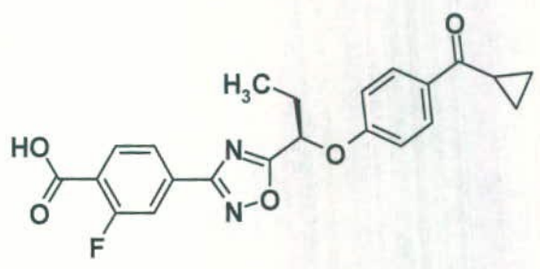
8.00-7.94 (3H, m), 7.90-7.87 (1H, m), 7.84-7.81 (1H, m), 7.06-7.04 (2H, m), 5.52 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 2.63-2.57 (1H, m), 2.34-2.25 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.21-1.18 (2H, m), 1.14 (3H, t, J = 7 Hz), 1.01-0.98 (2H, m);

MS (FAB$^+$) m/z: 466 $[M+H]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

Acido 4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 10]



Se agregó ácido trifluoroacético (10 mL) a una solución en diclorometano (1 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (236 mg, 0.506 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 40

minutos. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter isopropílico. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (195 mg, rendimiento: 94%).

^{1}H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm:

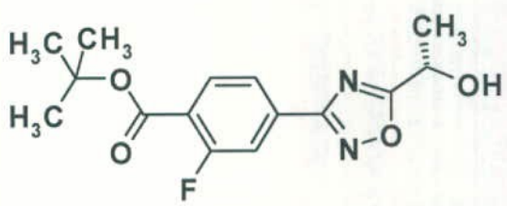
8.14 (1H, t, J = 8 Hz), 8.01-7.89 (4H, m), 7.04 (2H, dd, J = 7, 2 Hz), 5.54 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 2.63-2.57 (1H, m), 2.35-2.21 (2H, m), 1.22-1.18 (2H, m), 1.15 (3H, q, J = 5 Hz), 1.02-0.99 (2H, m);

MS (FAB$^+$) m/z: 411 $[M+H]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

2-Fluoro-4-{5-[(1S)-1-hidroxietil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de ter-butilo

[Fórmula química 11]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (16.7 g, 109 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (41.8 g, 218 mmol) a una solución en dimetilformamida (540 mL) de ácido (2S)-2-acetoxi-propiónico (14.4 g, 109 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se agregó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 (27.7 g, 109 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos, y luego se agitó más a 90°C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agregó agua y una solución acuosa de cloruro de sodio al 10% a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por

32

cromatografía en columna de gel de sílice (hexano :acetato de etilo = 95:5 → 85:15, v/v).

Se agregó carbonato de potasio (12.7 g, 91.6 mmol) a una solución en metanol (360 mL) del 4-{5-[(1S)-1-acetoxietil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-fluorobenzoato de ter-butilo obtenido (32.1 g, 91.6 mmol), bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla se reacción se le agregó ácido clorhídrico 2 N a la misma temperatura hasta obtener un valor de pH de 6.0, y el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo resultante se le agregó agua y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se solidificó usando hexano. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (26.4 g, rendimiento: 93%).

^{1}H-RMN (400MHz, CDCl3) δ ppm:

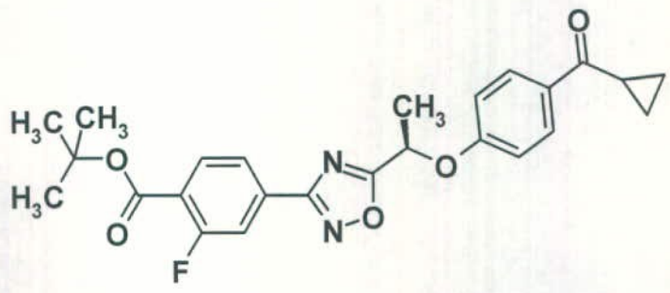
7.97 (1H, t, J = 8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5 Hz), 5.18 (1H, q, J = 7 Hz), 1.73 (4H, d, J = 7 Hz), 1.60 (9H, s);

MS (FAB$^+$) m/z: 309 $[M+H]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoato de ter-butilo

[Fórmula química 12]



Se agregó trifenilfosfina (5.62 mg, 21.4 mmol) y azodicarboxilato de

di-ter-butilo (4.93 g, 21.4 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (190 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 (6.00 g, 19.5 mmol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (3.47 g, 21.4 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos.. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 75:25, v/v) para dar el compuesto del título (7.65 g, rendimiento: 87%).

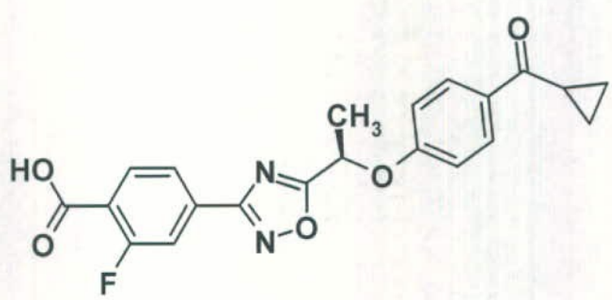
^{1}H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm:

8.02-7.94 (3H, m), 7.89 (1H, d, J = 8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8 Hz), 5.75 (1H, q, J = 7 Hz), 2.63-2.59 (1H, m), 1.92 (3H, d, J = 4 Hz), 1.48 (9H, s), 1.20 (2H, m), 1.01-0.99 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

Acido 4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 13]



Una solución en diclorometano (20 mL) de ácido trifluoroacético (20 mL) se agregó a una solución en diclorometano (40 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 10 (7.65 g, 16.9 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante hora. El disolvente se separó por destilación bajo presión

reducida y el residuo resultante se solidificó usando hexano :acetato de etilo (4:1, v/v). De esta manera se obtuvo el compuesto del título (4.90 g, rendimiento: 73%).

^{1}H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm:

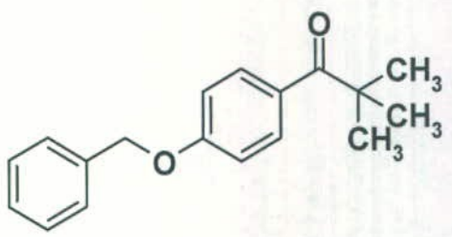
8.14 (1H, t, J = 8 Hz), 8.01 (2H, d, J = 9 Hz), 7.98-7.96(1H, m), 7.93-7.90 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 9 Hz), 5.76 (1H, q, J = 7 Hz), 2.64-2.57 (1H, m), 1.92 (3H, d, J = 7 Hz), 1.23-1.18 (2H, m), 1.03-0.98 (2H, m);

MS (FAB$^+$) m/z: 397 $[M+H]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 12

1-[4-(Benciloxi)fenil]-2,2-dimetilpropan-1-ona

[Fórmula química 14]



Se agregó magnesio (305 mg, 1.54 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (50 mL) de 4-benciloxibromobenceno (3.00 g, 11.4 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se le agregó una solución de pivalonitrilo 1 M en tetrahidrofurano (12 mL, 12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Subsiguientemente se le agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción una vez con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 99:1 → 90:10, v/v) para dar el compuesto del título (900

35

mg, rendimiento: 29%).

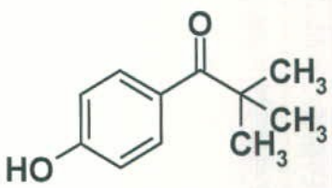
^{1}H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm:

7.86-7.83 (2H, m), 7.34-7.44 (5H, m), 6.96-6.98 (2H, m), 5.12 (2H, s), 1.37 (9H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 13

1-(4-Hidroximetil)-2,2-dimetilpropan-1-ona

[Fórmula química 15]



Se agregó paladio al 10% sobre carbón (90 mg) a una solución en metanol (30 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 12 (900 mg, 3.35 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. Subsiguientemente la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida de la solución madre. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 → 50:50, v/v) para dar el compuesto del título (550 mg, rendimiento: 92%).

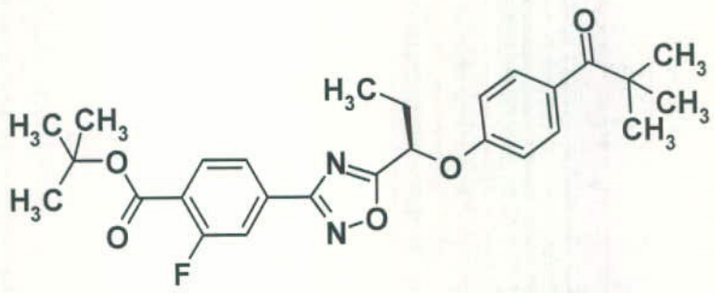
^{1}H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm:

7.82-7.80 (2H, m), 6.86-6.84 (2H, m), 5.77-5.61 (1H, brs), 1.37 (9H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 14

4-(5-{(1R)-1-[4-(2,2-Dimetilpropanoil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoato de ter-butilo

[Fórmula química 16]

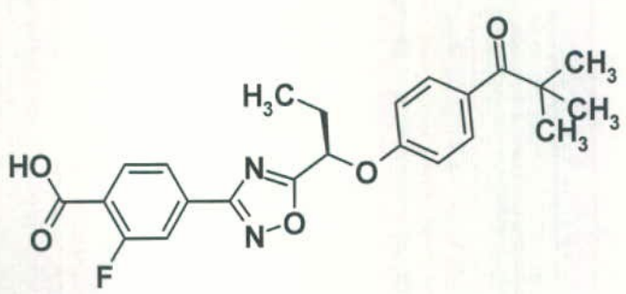


Se agregó azodicarboxilato de di-ter-butilo (852 mg, 3.70 mmol) y trifenilfosfina (971 mg, 3.70 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (30 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 (993 mg, 3.08 mmol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 13 (550 mg, 3.08 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 80:20, v/v), para dar un producto crudo que contiene el compuesto del título (1.29 g).

EJEMPLO DE REFERENCIA 15

Acido 4-(5-{(1R)-1-[4-(2,2-Ddmetilpropanoil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 17]



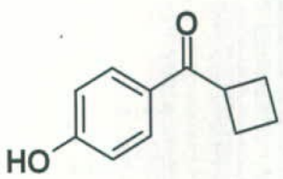
Se agregó ácido trifluoroacético (10 mL) a una solución en diclorometano (10 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14

(1.29 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se lavó con éter isopropílico. De esta manera se obtuvo un producto crudo que contiene del compuesto del título (900 mg).

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

Ciclobutil(4-hidroxifenil)metanona

[Fórmula química 18]



Se agregó cloruro de aluminio (1.59 g, 11.9 mmol) a una solución en diclorometano (10 mL) de fenol (1.03 g, 10.9 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. A la mezcla de reacción obtenida se le agregó, gota a gota, cloruro de ácido ciclobutanocarboxílico (1.33 mL, 11.7 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Además, se le agregó cloruro de aluminio (1.58 g, 11.8 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó. Se confirmó que se disolviera completamente el cloruro de aluminio y después la mezcla se dejó reposar durante la noche. La mezcla de reacción se agregó a ácido clorhídrico bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se sometió a extracción una vez con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó dos veces con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 90:10 → 80:20, v/v) para dar el compuesto del título (993 mg, rendimiento: 51%).

^{1}H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm:

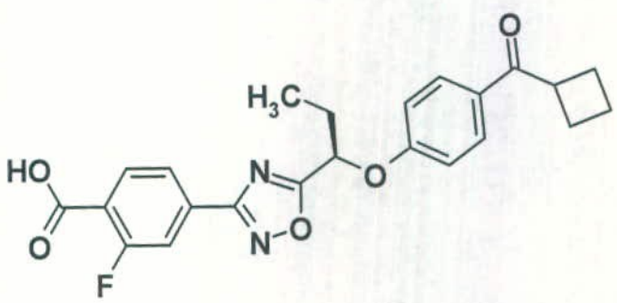
30

7.84 (2H, dt, J = 9, 2 Hz), 6.87 (2H, dt, J = 9, 2 Hz), 5.64 (1H, brs), 4.00-3.91 (1H, m), 2.44-2.39 (2H, m), 2.30-2.26 (2H, m), 2.13-2.02 (1H, m), 1.95-1.85 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 17

Acido 4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclobutilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoico

[Fórmula química 19]



Se agregó trifenilfosfina (670 mg, 2.55 mmol) y azodicarboxilato de di-ter-butilo (588 mg, 2.55 mmol) y a una solución en tetrahidrofurano (23 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 (716 mg, 2.32 mmol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 (409 mg, 2.32 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos.. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano →hexano: acetato de etilo = 90:10, v/v).

Se agregó ácido trifluoroacético (5 mL) a una solución en diclorometano (5 mL) del 4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclobutilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzoato de ter-butilo obtenido, a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se solidificó usando hexano :acetato de

39

etilo (5:1, v/v). De esta manera se obtuvo el compuesto del título (531 mg, rendimiento: 56%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

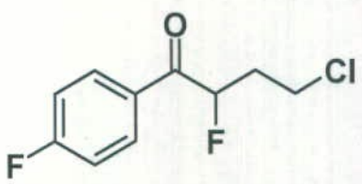
8.14 (1H, t, J = 8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 11 Hz), 7.87 (2H, d, J = 9 Hz), 7.01 (2H, d, J = 9 Hz), 5.51 (1H, t, J = 6 Hz), 3.93 (1H, m), 2.45-2.20 (6H, m), 2.12-2.01 (1H, m), 1.95-1.85 (1H, m), 1.14 (3H, t, J = 7 Hz);

MS (FAB$^+$) m/z: 425 $[M+H]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

4-Cloro-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona

[Fórmula química 20]



Se agregó una solución en 1,4-dioxano (50 mL) de bromo (8.76 g, 54.8 mmol) a una solución en 1,4-dioxano (50 mL) de 4-cloro-4'-fluorobutirofenona (10.0 g, 49.8 mmol), a temperatura ambiente durante 15 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla se sometió a extracción dos veces con hexano. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, una solución acuosa de sulfito de sodio 1.5 M, y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Una porción (13.0 g) de un producto crudo (14.3 g) obtenido por destilación del disolvente bajo presión reducida se disolvió en N,N-dimetilformamida (90 mL), y se le agregó a la mezcla 18-corona-6 (18.4 g, 69.8 mmol) y fluoruro de potasio (4.05 g, 69.8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2

40

horas y media, y después se le agregó a la mezcla 18-corona-6 (6.15 g, 23.3 mmol) y fluoruro de potasio (1.35 g, 23.3 mmol), y la mezcla se agitó más a la misma temperatura durante una hora. A la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla se sometió a extracción dos veces con hexano. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano :acetato de etilo = 100: 0 → 95:5, v/v) para dar el compuesto del título (5.47 g, rendimiento: 55%).

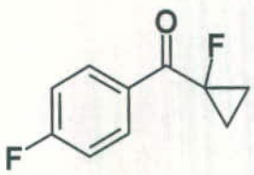
^{1}H-RMN (500 MHz, CDCl3) δ ppm:

8.04 (2H, dd, J = 9, 5 Hz), 7.18 (2H, dd, J = 9, 8 Hz), 5.84 (1H, ddd, J = 49, 8, 4 Hz), 3.84-3.74 (2H, m), 2.46-2.35 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 19

(1-Fluorociclopropil)(4-fluorofenil)metanona

[Fórmula química 21]



Una solución en tetrahidrofurano (3.97 mL, 4.33 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de sodio 1.09 M se agregó a una solución en THF (8.0 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 (861 mg, 3.94 mmol) a 0°C durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con hexano. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo

presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 v/v) para dar el compuesto del título (336 mg, rendimiento: 47%).

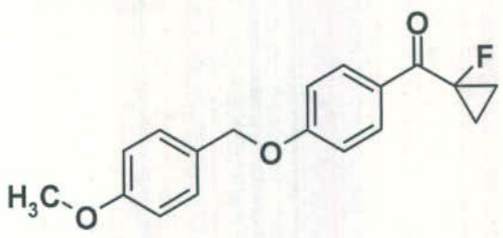
^{1}H-RMN (500 MHz, CDCl3) δ ppm:

8.10-8.05 (2H, m), 7.15 (2H, t, J = 9 Hz), 1.61-1.54 (2H, m), 1.52-1.45 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 20

(1-Fluorociclopropil){4-[(4-metoxibenzil)oxi]fenil}metanona

[Fórmula química 22]



Se agregó ter-butóxido de potasio (225 mg, 2.00 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (9.0 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 19 (332 mg, 1.82 mmol) y alcohol 4-metoxibencílico (250 μL, 2.00 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y después el sólido precipitado se filtró y se lavó con una mezcla líquida de agua y 2-propanol-agua (1:1). De esta manera se obtuvo el compuesto del título (396 mg, rendimiento: 72%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CDCl3) δ ppm:

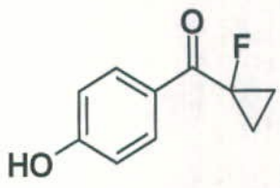
8.05 (2H, dd, J = 9, 1 Hz), 7.36 (2H, d, J = 9 Hz), 7.02 (2H, d, J = 9 Hz), 6.93 (2H, d, J = 9 Hz), 5.07 (2H, s), 3.82 (3H, s), 1.58-1.51 (2H, m), 1.48-1.40 (2H, m).

42

EJEMPLO DE REFERENCIA 21

(1-Fluorociclopropil)(4-hidroxifenil)metanona

[Fórmula química 23]



Se agregó metanol (0.4 mL) y ácido clorhídrico concentrado (0.4 mL) a una solución en 1,4-dioxano (4.0 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 20 (392 mg, 1.30 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y después se calentó a 60°C y se agitó 7 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano :acetato de etilo = 90: 10 → 75:25, v/v) para dar el compuesto del título (217 mg, rendimiento: 92%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CDCl3) δ ppm:

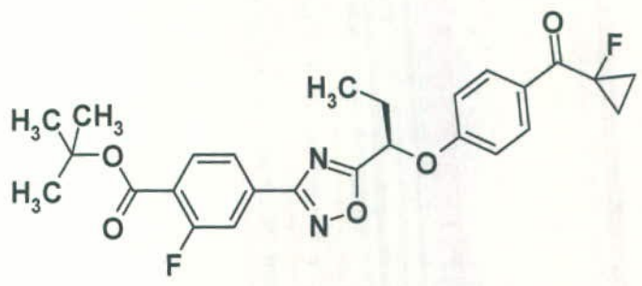
8.03 (2H, dd, J = 9, 1 Hz), 6.89 (2H, d, J = 9 Hz), 5.30 (1H, s), 1.58-1.51 (2H, m), 1.49-1.40 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 22

2-Fluoro-4-{5-[(1R)-1-{4-[(1-fluorociclopropil)carbonil]fenoxi}propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de ter-butilo

43

[Fórmula química 24]



Se agregó trifenilfosfina (293 mg, 1.12 mmol) y azodicarboxilato de di-ter-butilo (253 mg, 1.12 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5.0 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 (360 mg, 1.12 mmol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 (183 mg, 1.02 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 → 85:15, v/v) para dar el compuesto del título (396 mg, rendimiento: 80%).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

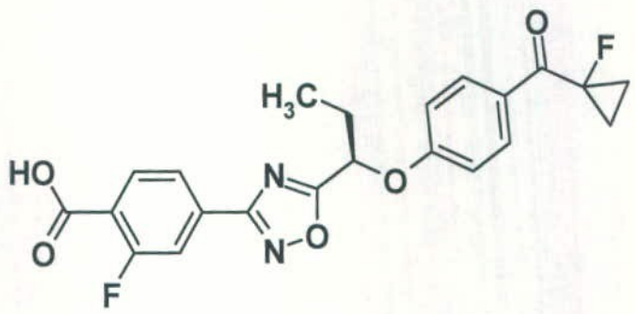
8.04 (2H, dd, J = 9, 1 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 11, 1 Hz), 7.04 (2H, d, J = 9 Hz), 5.53 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 2.34-2.21 (2H, m), 1.61 (9H, s), 1.55-1.51 (2H, m), 1.48-1.40 (2H, m), 1.14 (3H, t, J = 7 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 23

Acido 2-fluoro-4-{5-[(1R)-1-{4-[(1-fluorociclopropil)carbonil]fenoxi}propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

44

[Fórmula química 25]



Se agregó ácido trifluoroacético (2.0 mL) a una solución en diclorometano (2.0 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 (390 mg, 0.805 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla líquida de hexano-acetato de etilo. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (283 mg, rendimiento: 82%).

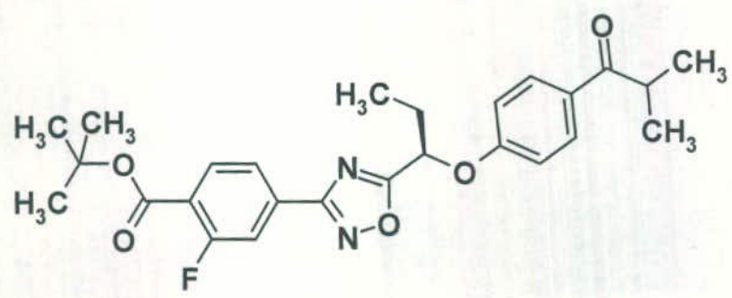
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

8.14 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 8.04 (2H, dd, J = 9, 1 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 11, 1 Hz), 7.04 (2H, d, J = 9 Hz), 5.54 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 2.36-2.20 (2H, m), 1.57-1.51 (2H, m), 1.48-1.40 (2H, m), 1.15 (3H, t, J = 7 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 24

2-Fluoro-4-{5-[(1R)-1-(4-isobutirilfenoxi)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoato de ter-butilo

[Fórmula química 26]



45

Se agregó trifenilfosfina (297 mg, 1.13 mmol) y azodicarboxilato de di-ter-butilo (261 mg, 1.13 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5.0 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 (332 mg, 1.03 mmol) y 4'-hidroxi-2-metilpropiofenona (186 mg, 1.13 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 85:15, v/v) para dar el compuesto del título (268 mg, rendimiento: 56%).

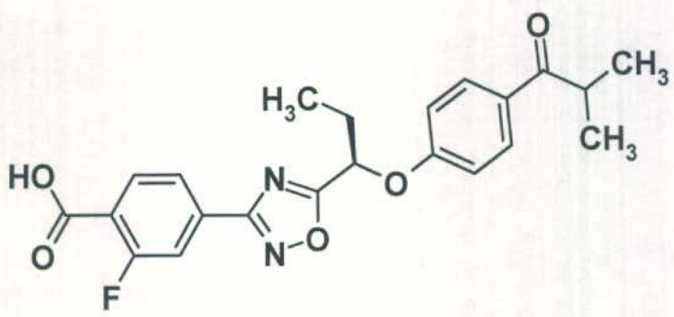
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

7.98-7.94 (1H, m), 7.93 (2H, d, J = 9 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 9 Hz), 7.03 (2H, dd, J = 7, 2 Hz), 5.51 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3.54-3.42 (1H, m), 2.34-2.18 (2H, m), 1.55 (9H, s), 1.18 (6H, dd, J = 7, 2 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 25

Acido 2-fluoro-4-{5-[(1R)-1-(4-isobutirilfenoxi)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzoico

[Fórmula química 27]



Se agregó ácido trifluoroacético (1.5 mL) a una solución en diclorometano (1.5 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 24

46

(268 mg, 0.572 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se lavó con una mezcla líquida de hexano-acetato de etilo. De esta manera se obtuvo el compuesto del título (223 mg, rendimiento: 94%).

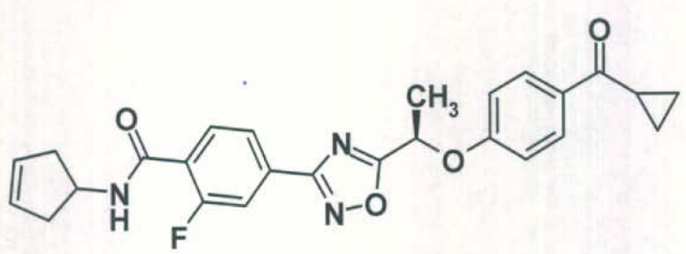
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

8.13 (1H, dd, J = 8, 7 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.93 (2H, d, J = 9 Hz), 7.91 (1H, dd,J = 11, 2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 9 Hz), 5.52 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 3.54-3.43 (1H, m), 2.35-2.19 (2H, m), 1.19 (6H, dd, J = 7, 2 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 26

N-Ciclopenta-3-en-1-il-4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzamida

[Fórmula química 28]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (104 mg, 681 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (261 mg, 1.36 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (3 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (270 mg, 681 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Subsiguientemente se agregó clorhidrato de 1-amino-3-ciclopenteno (122 mg, 1.02 mmol) y trietilamina (142 mL, 1.02 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante

30 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó agua y una solución acuosa de cloruro de sodio al 10%, y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano :acetato de etilo = 100: 0 →70:30, v/v) para dar el compuesto del título (212 mg, rendimiento: 67%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

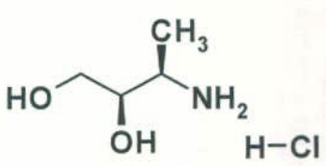
8.21 (1H, t, J = 8 Hz), 8.01-7.96 (3H, m), 7.83 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.05 (2H, d, J = 9 Hz), 6.94-6.87 (1H, m), 5.78-5.72 (3H, m), 4.84-4.75 (1H, m), 2.88 (2H, dd, J = 15, 8 Hz), 2.58-2.53 (1H, m), 2.34 (2H, dd, J = 15, 4 Hz), 1.91 (3H, d, J = 7 Hz), 1.23-1.17 (2H, m), 1.03-0.97 (2H, m);

MS (FAB) m/z: 462 $[M+H]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 27

Clorhidrato de (2R,3R)-3-amino-1,2-butanediol

[Fórmula química 29]



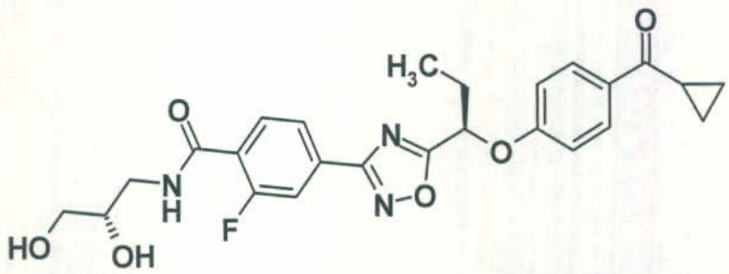
Se agregó hidróxido de paladio en carbón al 20% (108 mg) a una solución en etanol (20 mL) de (2R,3R, αR)-2-hidroxi-3-(N-bencil-N-α-metilbencilamino)butanol, *Tetrahedron*: *Asymmetry* 2002, 13, 1555-1565, (1.08 g, 3.61 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60°C durante 8 horas bajo un flujo de hidrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura

ambiente y el material insoluble se eliminó por filtración a través de Celite. Subsiguientemente, una porción (320 mg) del residuo resultante (466 mg) obtenido por la destilación del disolvente bajo presión reducida, se disolvió en etanol (1.0 mL) y se le agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (1.13 mL, 4.54 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida. De esta manera se obtuvo un producto crudo del compuesto del título (354 mg).

EJEMPLO 1

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula química 30]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (89.6 mg, 0.585 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (112 mg, 0.585 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (1.4 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (200 mg, 0.487 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Subsiguientemente se agregó una solución en N,N-dimetilformamida (1.0 mL) de (S)-3-amino-1,2-propanodiol (133 mg, 1.46 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante una hora. A la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica

así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100: 0 → 90:10, v/v) para dar el compuesto del título (199 mg, rendimiento: 85%).

^{1}H-RMN (500 MHz, CDCl3) δ ppm:

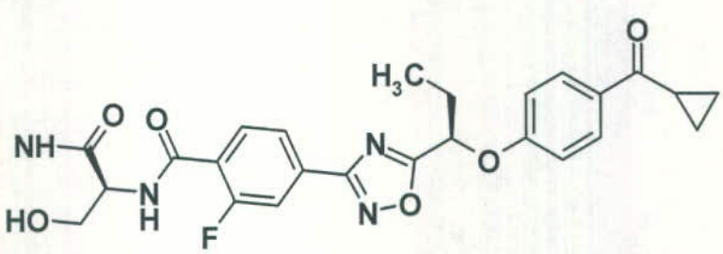
8.20 (1H, t, J = 8 Hz), 8.03-7.98 (3H, m), 7.87 (1H, dd, J = 13, 1 Hz), 7.28-7.16 (1H, m),7.04 (2H, d, J = 9 Hz), 5.53 (1H, t, J = 6 Hz), 3.97-3.88 (1H, m), 3.76-3.58 (4H, m), 2.95 (1H, d, J = 5 Hz), 2.81-2.72 (1H, m), 2.63-2.55 (1H, m), 2.35-2.18 (2H, m), 1.23-1.17 (2H, m), 1.15 (3H, t, J = 7 Hz), 1.03-0.96 (2H, m);

MS (ES) m/z: 484 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 2

N-[(1S)-2-Amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluorobenzamida

[Fórmula química 31]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (46.3 mg, 0.302 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (116 mg, 0.604 mmol) a una solución en dimetilformamida (1 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (124 mg, 0.302 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Subsiguientemente se agregó clorhidrato de L-serina-amida (63.7 mg, 0.453 mmol) y trietilamina (147 μL, 1.06 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos.

80

Subsiguientemente, a la mezcla de reacción se le agregó agua y una solución acuosa de cloruro de sodio al 10%, y la mezcla se sometió a extracción tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 70:30 → acetato de etilo, v/v) para dar el compuesto del título (69.5 mg, rendimiento: 67%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

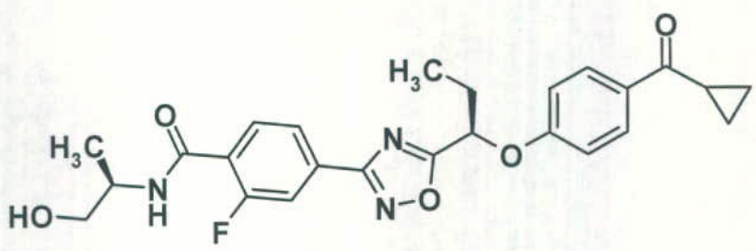
8.20 (1H, t, J = 8 Hz), 8.02-7.99 (3H, m), 7.92-7.89 (2H, m), 7.05 (2H, t, J = 9 Hz), 6.77 (1H, s), 5.55-5.51 (2H, m), 4.72-4.68 (1H, m), 4.44-4.36 (1H, m), 3.80-3.72 (1H, m), 3.07-3.01 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.29(2H, dt, J = 7, 7 Hz), 1.23-1.14 (2H, m), 1.03-0.98 (2H, m);

MS (FAB+) m/z: 497 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 3

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida

[Fórmula química 32]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (64.5 mg, 0.421 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (182 mg, 0.949 mmol) y (R)-2-amino-1-propanol (53.5 mg, 0.712 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida

51

(5 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (195 mg, 0.475 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Subsiguientemente se le agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se sometió a extracción una vez con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 50:50 → 30:70, v/v) para dar el compuesto del título (152.9 mg, rendimiento: 69%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

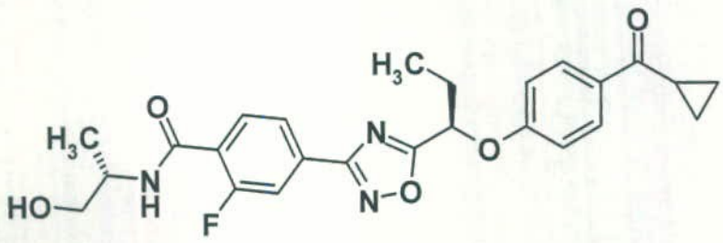
8.20 (1H, t, J = 8 Hz), 8.01-7.97 (3H, m), 7.85 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.06-7.03 (2H, m), 6.90 (1H, dd, J = 12, 7 Hz), 5.52 (1H, t, J = 6 Hz), 4.38-4.31 (1H, m), 3.81 (1H, dd, J=11, 4Hz), 3.68 (1H, dd, J=11, 6Hz), 2.63-2.56 (1H, m), 2.44 (1H, brs), 2.34-2.20 (2H, m), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.18 (2H, m), 1.14 (3H, t, J = 7 Hz), 1.02-0.97 (2H, m);

MS (FAB$^+$) m/z: 468 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 4

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida

[Fórmula química 33]



Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (250 mg, 0.609 mmol), N,N-dimetilformamida (3.0 mL), 1-hidroxibenzotriazol

52

monohidratado (112 mg, 0.731 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (140 mg, 0.731 mmol) y (S)-2-amino-1-propanol (142 mL, 1.83 mmol), se obtuvo el compuesto del título (232 mg, rendimiento: 81%) de la misma manera que en el Ejemplo 1. Sin embargo, se hizo una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano :acetato de etilo = 70:30 → 0:100, v/v).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

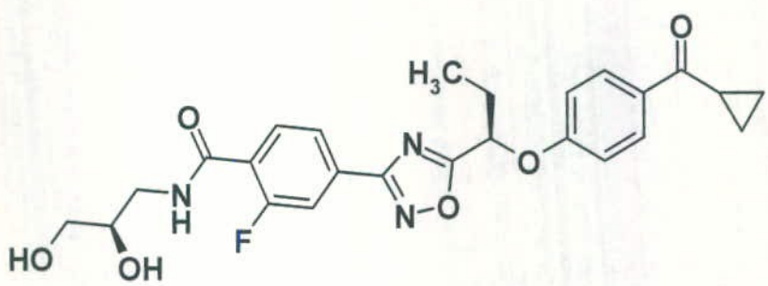
8.20 (1H, t, J = 8 Hz), 8.02-7.96 (3H, m), 7.85 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.04 (2H, d J = 9 Hz), 6.93-6.87 (1H, m), 5.52 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.39-4.31 (1H, m), 3.81 (1H, dd, J = 11, 4 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 2.62-2.56 (1H, m), 2.47 (1H, s), 2.35-2.20 (2H, m), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.18 (2H, m), 1.14 (3H, t, J = 7 Hz), 1.02-0.97 (2H, tt, J = 8, 2 Hz);

MS (ES) m/z: 468 [M+H]+.

EJEMPLO 5

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula química 34]



Usando una solución en N,N-dimetilformamida (1.0 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (200 mg, 0.487 mmol), N,N-dimetilformamida (1.4 mL), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (89.6 mg, 0.585

53

mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (112 mg, 0.585 mmol) y (R)-3-amino-1,2-propanodiol (133 mg, 1.46 mmol), se obtuvo el compuesto del título (203 mg, rendimiento: 86%) de la misma manera que en el Ejemplo 1. Sin embargo, se hizo una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:0 → 90:10, v/v).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

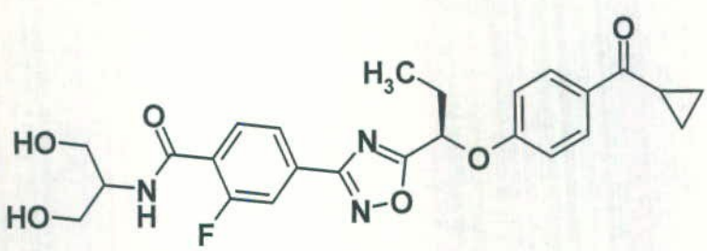
8.20 (1H, t, J = 8 Hz), 8.03-7.98 (3H, m), 7.87 (1H, dd, J = 13, 1 Hz), 7.28-7.16 (1H, m),7.04 (2H, d, J = 9 Hz), 5.53 (1H, t, J = 6 Hz), 3.97-3.88 (1H, m), 3.76-3.58 (4H, m), 2.95 (1H, d, J = 5 Hz), 2.81-2.72 (1H, m), 2.63-2.55 (1H, m), 2.35-2.18 (2H, m), 1.23-1.17 (2H, m), 1.15 (3H, t, J = 7 Hz), 1.03-0.96 (2H, m);

MS (ES) m/z: 484 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 6

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida

[Fórmula química 35]



Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (154 mg, 0.375 mmol), dimetilformamida (4 mL), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (50.7 mg, 0.331 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (144 mg, 0.751 mmol) y 2-amino-1,3-propanodiol (51.3 mg, 0.563 mmol), se obtuvo el compuesto del título (110 mg, rendimiento: 61%) de la misma manera que en el Ejemplo 3. Sin embargo, se hizo una purificación por cromatografía en columna de gel de

54

sílice (diclorometano:metanol = 99:1 → 90:10, v/v).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

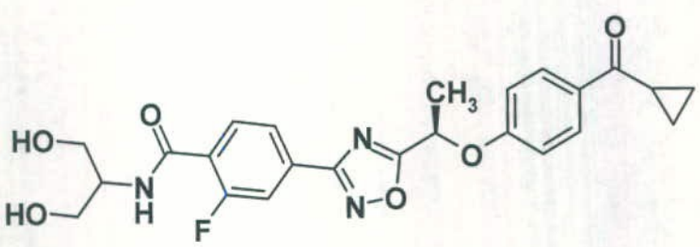
8.19 (1H, t, J=8Hz), 8.00-7.97 (3H, m), 7.86 (1H, dd, J=13, 2Hz), 7.52-7.47 (1H, m), 7.04 (2H, d, J=7Hz), 5.53 (1H, t, J = 6 Hz), 4.27-4.21 (1H, m), 4.02-3.93 (4H, m), 2.62-2.56 (1H, m), 2.51 (2H, dd, J=6, 4Hz), 2.35-2.21 (2H, m), 1.21-1.18 (2H, m), 1.15 (3H, t, J=7Hz), 1.02-0.97 (2H, m);

MS (FAB^+) m/z: 484 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 7

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida

[Fórmula química 36]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (40.9 mg, 0.267 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (102 mg, 0.534 mmol) a una solución en dimetilformamida (1.5 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (106 mg, 0.267 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después se agregó 2-amino-1,3-propanodiol (36.5 mg, 0.400 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Subsiguientemente, a la mezcla de reacción se le agregó agua y una solución acuosa de cloruro de sodio al 10%, y la mezcla se sometió a extracción tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución

55

acuosa al 10% de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 70:30 → acetato de etilo, v/v) para dar el compuesto del título (69.5 mg, rendimiento: 55%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

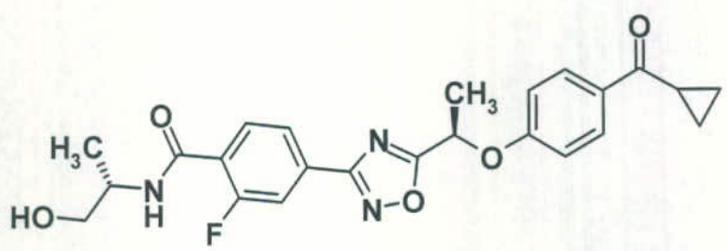
8.17 (1H, t, J = 8 Hz), 7.97-7.95 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 12 Hz), 7.47-7.44 (1H, m), 7.01 (2H, t, J = 9 Hz), 5.72 (1H, q, J = 7 Hz), 4.24-4.18 (1H, m), 4.00-3.94 (2H, m), 3.94-3.87 (2H, m), 2.56 (1H, dddd, J = 8, 8, 5, 5 Hz), 2.37 (1H, m), 1.88 (3H, d, J = 7 Hz), 1.19-1.15 (2H, m), 0.99-0.94 (2H, m);

MS (FAB$^+$) m/z: 470 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 8

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida

[Fórmula química 37]



Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (110 mg, 0.277 mmol), dimetilformamida (1.5 mL), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (42.3 mg, 0.277 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (106 mg, 0.553 mmol) y (S)-2-amino-1-propanol (32.1 μL, 0.414 mmol), se obtuvo el compuesto del título (87.8 mg, rendimiento: 70%) de la misma manera que en el Ejemplo 7. Sin embargo, se hizo una purificación por cromatografía en columna de gel de

sílice (hexano :acetato de etilo = 80:20 → 30:70, v/v).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

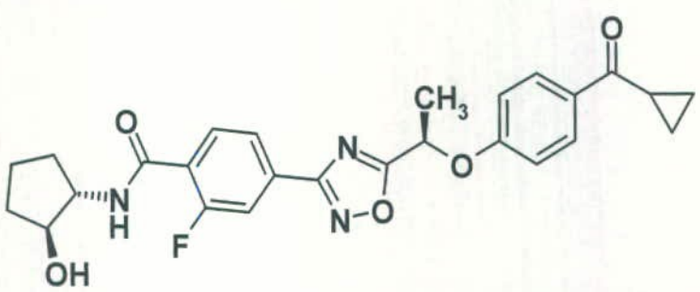
8.21 (1H, t, J = 8 Hz), 8.03-7.99 (3H, m), 7.87 (1H, d, J = 12 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8 Hz), 6.95-6.89 (1H, m), 5.77 (1H, q, J = 7 Hz), 4.39-4.32 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J = 11, 4 Hz), 3.70 (1H, dd, J = 11, 5 Hz), 2.62 (1H, dddd, J = 8, 8, 5, 5 Hz), 1.93 (3H, d, J = 7 Hz), 1.34 (3H, d, J = 7 Hz), 1.24-1.20 (2H, m), 1.04-1.00 (2H, m);

MS (FAB$^+$) m/z: 454 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 9

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida

[Fórmula química 38]



Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (164 mg, 0.414 mmol), dimetilformamida (1.5 mL), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (63.4 mg, 0.414 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (159 mg, 0.828 mmol) y clorhidrato de (1R,2R)-2-aminociclopentanol (85.5 mg, 0.621 mmol), se obtuvo el compuesto del título (175 mg, rendimiento: 87%) de la misma manera que en el Ejemplo 7. Sin embargo, se hizo una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano :acetato de etilo = 80:20 → 30:70, v/v).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

8.22 (1H, t, J = 8 Hz), 8.00 (3H, m), 7.86 (1H, d, J = 12 Hz), 7.05 (2H,

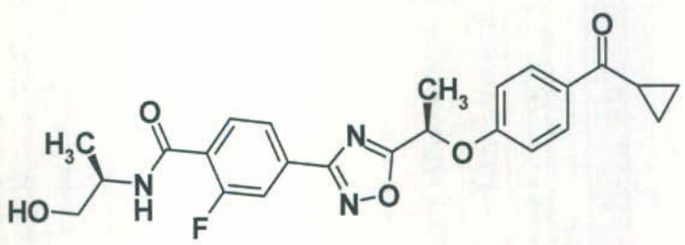
d, J = 9 Hz), 6.93-6.86 (1H, m), 5.75 (1H, q, J = 7 Hz), 4.19 (1H, s), 4.16-4.05 (2H, m), 2.59 (1H, dddd, J = 8, 8, 4, 4 Hz), 2.32-2.23 (1H, m), 2.15-2.05 (1H, m), 1.91 (3H, d, J = 7 Hz), 1.91-1.72 (1H, m), 1.62-1.52 (2H, m), 1.23-1.18 (2H, m), 1.03-0.98 (2H, m);

MS (FAB^+) m/z: 480 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 10

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]benzamida

[Fórmula química 39]



Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (299 mg, 0.755 mmol), dimetilformamida (1.5 mL), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (115 mg, 0.755 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (289 mg, 1.51 mmol) y (R)-2-amino-1-propanol (87.7 μL, 1.13 mmol), se obtuvo el compuesto del título (262 mg, rendimiento: 77%) de la misma manera que en el Ejemplo 7. Sin embargo, se hizo una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano :acetato de etilo = 80:20 → 30:70, v/v).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

8.20 (1H, t, J = 8 Hz), 8.02-7.97 (3H, m), 7.85 (1H, d, J = 12 Hz), 7.05 (2H, d, J = 12 Hz), 6.94-6.87 (1H, m), 5.75 (1H, q, J = 7 Hz), 4.38-4.31 (1H, m), 3.81 (1H, dd, J = 11, 4 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 11, 6 Hz), 2.60 (1H, dddd, J = 8, 8, 4, 4 Hz), 1.91 (3H, d, J = 7 Hz), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.18 (2H, m), 1.02-0.98

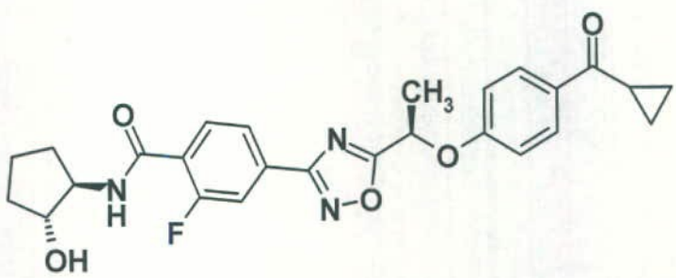
(2H, m);

MS (FAB$^+$) m/z: 454 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 11

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida

[Fórmula química 40]



Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (74.0 mg, 0.187 mmol), dimetilformamida (1 mL), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (28.6 mg, 0.187 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (71.6 mg, 0.373 mmol) y clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclopentanol (38.5 mg, 0.280 mmol), se obtuvo el compuesto del título (67.8 mg, rendimiento: 76%) de la misma manera que en el Ejemplo 7. Sin embargo, se hizo una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano :acetato de etilo = 80:20 → 30:70, v/v).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

8.22 (1H, t, J = 8 Hz), 8.00 (3H, m), 7.86 (1H, d, J = 12 Hz), 7.05 (2H, d, J = 9 Hz), 6.93-6.86 (1H, m), 5.75 (1H, q, J = 7 Hz), 4.19 (1H, s), 4.16-4.05 (1H, m), 2.59 (1H, dddd, J = 8, 8, 4, 4 Hz), 2.32-2.23 (1H, m), 2.15-2.05 (1H, m), 1.91 (3H, d, J = 7 Hz), 1.91-1.72 (1H, m), 1.62-1.52 (2H, m), 1.23-1.18 (2H, m), 1.03-0.98 (2H, m);

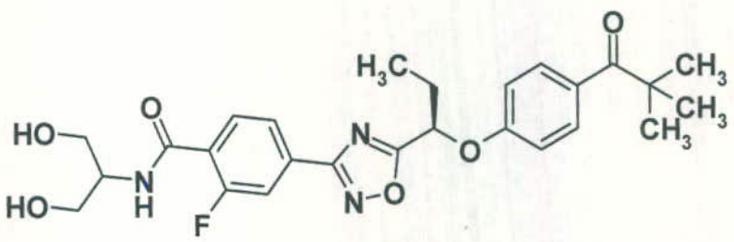
MS (FAB$^+$) m/z: 480 $[M+H]^+$.

57

EJEMPLO 12

4-(5-{(1R)-1-[4-(2,2-Dimetilpropanoil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida

[Fórmula química 41]



Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (200 mg, 0.487 mmol), dimetilformamida (5 mL), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (63.4 mg, 0.414 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (180.0 mg, 0.939 mmol) y 2-amino-1,3-propanodiol (53.5 mg, 0.587 mmol), se obtuvo el compuesto del título (192 mg, rendimiento: 82%) de la misma manera que en el Ejemplo 3. Sin embargo, se hizo una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano :acetato de etilo = 50:50 → 30:70, v/v).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

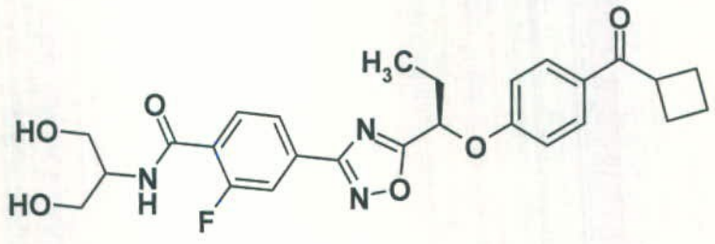
8.18 (1H, t, J=8Hz), 7.98-7.97 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=12Hz), 7.81-7.77 (2H, m), 7.54-7.50 (1H, m), 7.43-7.42 (1H, m), 6.98 (2H, d, J=9Hz), 5.48 (1H, t, J= 7Hz), 4.24 (1H, s), 4.00 (2H, dd, J=11, 4Hz), 3.93 (2H, dd, J=11, 4Hz), 1.34 (9H, s), 1.14 (3H, t, J=7Hz);

MS (FAB^+) m/z: 500 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 13

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclobutilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida

[Fórmula química 42]



Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 (106 mg, 0.251 mmol), dimetilformamida (1.2 mL), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (38.4 mg, 0.251 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (96.2 mg, 0.502 mmol) y 2-amino-1,3-propanodiol (34.3 mg, 0.376 mmol), se obtuvo el compuesto del título (92.3 mg, rendimiento: 74%) de la misma manera que en el Ejemplo 7. Sin embargo, se hizo una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano :acetato de etilo = 70:30 → acetato de etilo, v/v).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

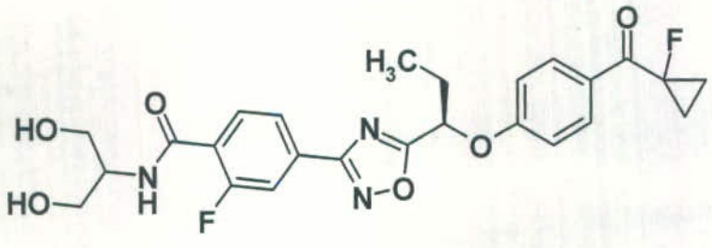
8.18 (1H, t, J = 8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8 Hz), 7.86-7.83 (3H, m), 7.52-7.46 (1H, m), 6.99 (2H, d, J = 9 Hz), 5.48 (1H, t, J = 6 Hz), 4.26-4.21 (1H, m), 4.01-3.87 (4H, m), 2.45-2.19 (6H, m), 2.10-2.05 (1H, m), 1.91-1.83 (1H, m), 1.12 (3H, t, J = 8 Hz);

MS (FAB$^+$) m/z: 498 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 14

2-Fluoro-4-{5-[(1R)-1-{4-[(1-fluorociclopropil)carbonil]fenoxi}propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida

[Fórmula química 43]



61

Usando una solución en N,N-dimetilformamida (1.0 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 23 (67.0 mg, 0.156 mmol), N,N-dimetilformamida (1.0 mL), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (28.7 mg, 0.188 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (36.0 mg, 0.188 mmol) y 2-amino-1,3-propanodiol (57.0 mg, 0.626 mmol), se obtuvo el compuesto del título (61.6 mg, rendimiento: 79%) de la misma manera que en el Ejemplo 1. Sin embargo, se hizo una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:0 → 90:10, v/v).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

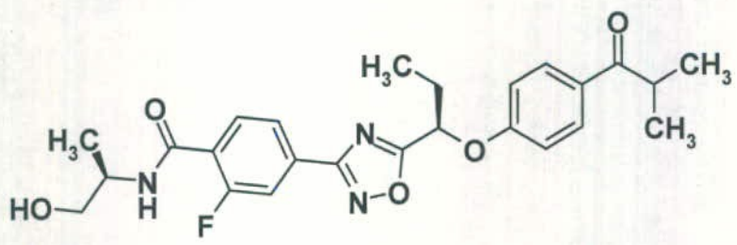
8.21 (1H, t, J = 8 Hz), 8.04 (2H, dd, J = 9, 2 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.54-7.47 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 9 Hz), 5.54 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.28-4.21 (1H, m), 4.04-3.90 (4H, m), 2.40 (2H, dd, J = 6, 4 Hz), 2.36-2.20 (2H, m), 1.56-1.50 (2H, m), 1.49-1.39 (1H, m), 1.15 (3H, t, J = 7 Hz);

MS (ES) m/z: 502 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 15

2-Fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-4-{5-[(1R)-1-(4-isobutirilfenoxi)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida

[Fórmula química 44]



Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 (100 mg, 0.242 mmol), N,N-dimetilformamida (1.2 mL), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (44.6 mg, 0.291 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

62

(55.8 mg, 0.291 mmol) y (R)-2-amino-1-propanol (56.3 µL, 0.727 mmol), se obtuvo el compuesto del título (101 mg, rendimiento: 89%) de la misma manera que en el Ejemplo 1. Sin embargo, se hizo una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano :acetato de etilo = 70:30 → 0:100, v/v).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

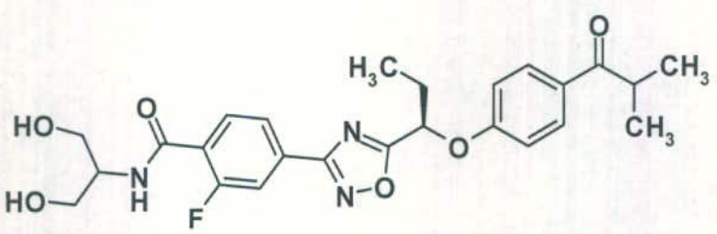
8.20 (1H, t, J = 8 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.93 (2H, d, J = 9 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 13, 2 Hz), 7.03 (2H, d, J = 9 Hz), 6.95-6.85 (1H, m), 5.51 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.38-4.29 (1H, m), 3.84-3.77 (1H, m), 3.72-3.65 (1H, m), 3.53-3.43 (1H, m), 2.44 (1H, dd, J = 6, 5 Hz), 2.36-2.18 (2H, m), 1.32 (3H, d, J = 7 Hz), 1.18 (6H, dd, J = 7, 2 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7 Hz);

MS (ES) m/z: 470 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 16

2-Fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-{5-[(1R)-1-(isobutirilfenoxi)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}benzamida

[Fórmula química 45]



Usando una solución en N,N-dimetilformamida (1.0 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 (118 mg, 0.286 mmol), N,N-dimetilformamida (1.4 mL), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (52.6 mg, 0.343 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (65.8 mg, 0.343 mmol) y 2-amino-1,3-propanodiol (78.2 mg, 0.858 mmol), se obtuvo el compuesto del título (121 mg, rendimiento: 87%) de la misma manera que en el Ejemplo 1. Sin

embargo, se hizo una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100: 0 →90:10, v/v).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

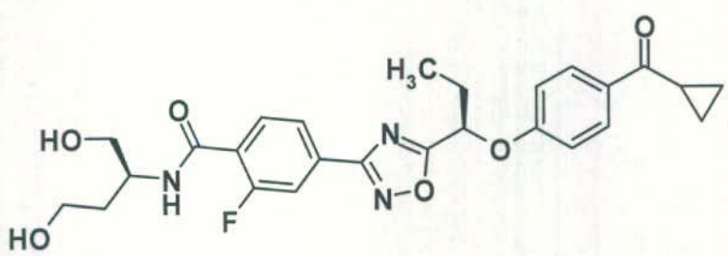
8.20 (1H, t, J = 8 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7.93 (2H, d, J = 9 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 12, 2 Hz), 7.54-7.46 (1H, m), 7.03 (2H, d, J = 9 Hz), 5.51 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.28-4.19 (1H, m), 4.04-3.87 (4H, m), 3.53-3.43 (1H, m), 2.50 (2H, s), 2.36-2.18 (2H, m), 1.18 (6H, dd, J = 7, 2 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7 Hz);

MS (ES) m/z: 486 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 17

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-fluoro-N-[(1S)-3-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]benzamida

[Fórmula química 46]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (44.8 mg, 0.292 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (56.1 mg, 0.292 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (1.2 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (100 mg, 0.244 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Subsiguientemente se agregó una solución en N,N-dimetilformamida (1.0 mL) de (2S)-2-amino-1,4-butanodiol (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 2086-2090.) (76.8 mg, 0.731 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla se sometió a extracción dos veces con

64

acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100: 0 → 90:10, v/v) para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento: 83%).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

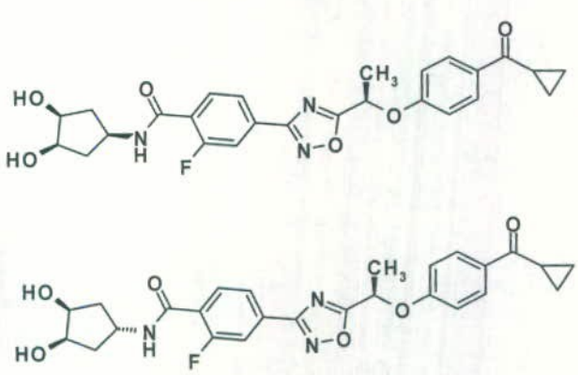
8.19 (1H, t, J = 8 Hz), 8.01-7.96 (3H, m), 7.85 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.43-7.36 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 9 Hz), 5.53 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.43 (1H, s), 3.91-3.66 (4H, m), 3.20-3.13 (1H, m), 2.65-2.56 (2H, m), 2.36-2.19 (2H, m), 2.02-1.93 (1H, m), 1.87-1.79 (1H,m), 1.22-1.17 (2H, m), 1.15 (3H, t, J = 7 Hz), 1.02-0.97 (2H, m).

MS (FAB^+) m/z: 498 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 18

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1r,3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida, y 4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1s,3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula química 47]



65

Se agregó óxido de N-metilmorfolina (84.3 mg, 698 mmol) y tetróxido de osmio (solución en ter-butanol al 2.5% en peso, 219 μL, 17.5 μmol) a una solución en ter-butanol/tetrahidrofurano/agua (2:2:1, v/v) (5 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 26 (161 mg, 349 μmol), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Subsiguientemente, a la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de ácido tiosulfúrico, y la mezcla se sometió a extracción tres veces con diclorometano. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 50:50 →0:100, v/v) para dar una mezcla de los compuestos del título (78.4 mg, rendimiento: 45%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

8.19 (1H, t, J = 8 Hz), 8.05-7.92 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 13 Hz), 7.55-7.45 (1H, m), 7.05 (2H, d, J = 8 Hz), 6.77-6.70 (1H, m), 5.75 (1H, q, J = 7 Hz), 4.77-4.67 (2/3H, m), 4.48-4.38 (1/3H, m), 4.35-4.27 (2/3H, m), 4.16-4.09 (1/3H, m), 2.89 (1/3H, d, J = 4 Hz), 2.63-2.57 (1H, m), 2.33 (8/3H, m), 1.95-1.85 (5H, m), 1.22-1.19 (2H, m), 0.98-1.04 (2H, m);

MS (FAB+) m/z: 496 [M+H]+.

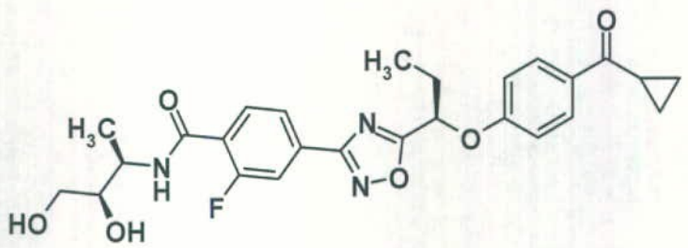
Cuando se separa la mezcla diasteromérica anterior, cada diasterómero se puede obtener mediante un método conocido en la técnica relevante, por ejemplo sometiendo la mezcla anterior a cromatografía de columna quiral.

66

EJEMPLO 19

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula química 48]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (130 mg, 0.851 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (163 mg, 0.851 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (2.0 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (291 mg, 0.709 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Subsiguientemente se agregó trietilamina (297 μL, 2.13 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (2.0 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 27 (350 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos y después se le agregó la mezcla de reacción preparada previamente; la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: acetato de etilo = 50:50 → 0:100, v/v) para dar el compuesto del título (293 g, rendimiento: 83%).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

8.19 (1H, t, J = 8 Hz), 8.02-7.97 (3H, m), 7.87 (1H, dd, J = 13, 1 Hz),

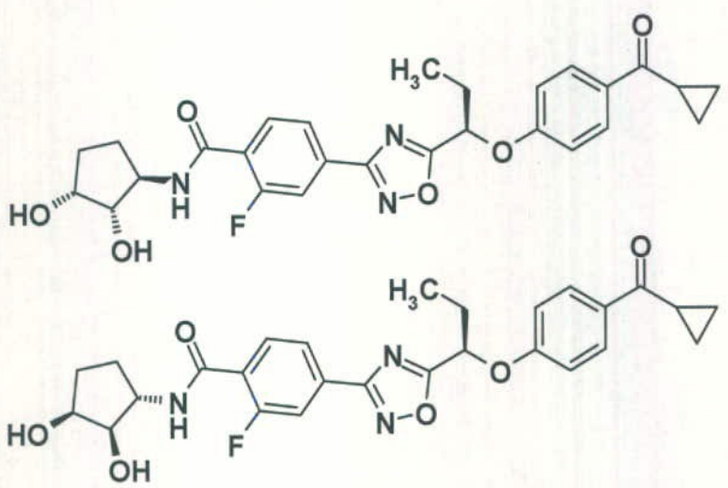
7.04 (2H, d, J = 9 Hz), 6.92-6.86 (1H, m), 5.53 (1H, dd, J = 7, 6 Hz), 4.28-4.19 (1H, m), 3.74-3.64 (2H,m), 3.53-3.46 (1H,m), 3.15 (1H, dd, J = 9, 5 Hz), 2.78 (1H, d, J = 8 Hz), 2.63-2.57 (1H, m), 2.35-2.19 (2H, m), 1.41 (3H, d, J = 7 Hz), 1.22-1.18 (2H, m), 1.15 (3H, t, J = 7 Hz), 1.02-0.98 (2H, m).

MS (FAB^+) m/z: 498 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 20

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1R,2S,3R)-2,3-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida, y 4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1S,2R,3S)-2,3-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula química 49]



Se agregó trietilamina (0.340 mL, 2.44 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (5.0 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (250 mg, 0.609 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (234 mg, 1.22 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (93.3 mg, 0.609 mmol) y clorhidrato de (1RS,2SR,3RS)-3-aminociclopentano-1,2-diol (J. Org. Chem. 2009, 74, 6735-6748.) (140 mg, 0.914 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 71 horas. A la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica así

obtenida se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa delgada de gel de sílice (acetato de etilo) para dar una mezcla de los compuestos del título (134 mg, rendimiento: 43%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

8.22 (1H, t, J = 8 Hz), 8.02-7.98 (3H, m), 7.88 (1H, dd, J = 13, 1 Hz), 7.06-7.02 (2H, m), 6.99-6.95 (1H, m), 5.55-5.51 (1H, m), 4.39-4.31 (1H, m), 4.20-4.18 (1H, m), 3.96-3.93 (1H, m), 2.63-2.56 (1H, m), 2.51-2.42 (1H, m), 2.35-2.21 (2H, m), 2.11-2.02 (1H, m), 1.96-1.88 (1H, m), 1.62-1.53 (1H, m), 1.22-1.18 (2H, m), 1.15 (3H, t, J = 7 Hz), 1.02-0.98 (2H, m);

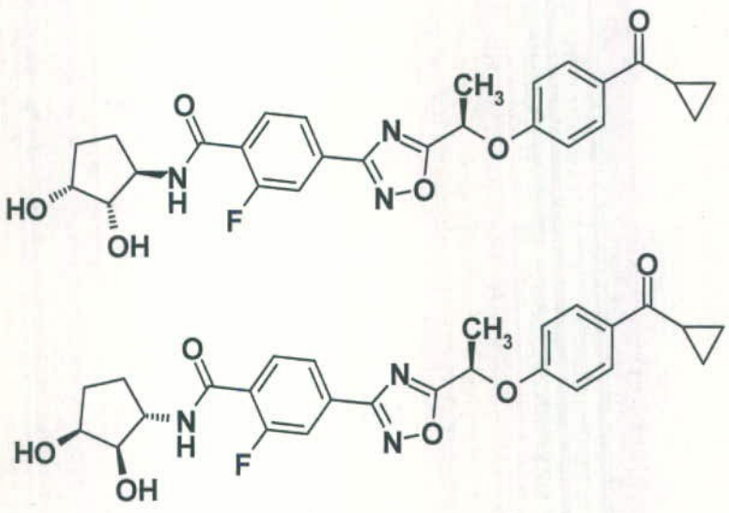
MS (ESI^+) m/z: 510 $[M+H]^+$.

Cuando se separa la mezcla diasteromérica anterior, cada diasterómero se puede obtener mediante un método conocido en la técnica relevante, por ejemplo sometiendo la mezcla anterior a cromatografía de columna quiral.

EJEMPLO 21

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1R,2S,3R)-2,3-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida, y 4-(5-{(1R)-1-[4-(ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1S,2R,3S)-2,3-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula química 50]



Se agregó trietilamina (0.633 mL, 4.54 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (6.0 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (300 mg, 0.757 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (290 mg, 1.51 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (116 mg, 0.757 mmol) y clorhidrato de (1RS,2SR,3RS)-3-aminociclopentano-1,2-diol (J. Org. Chem. 2009, 74, 6735-6748.) (174 mg, 1.14 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 19 horas. A la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa delgada de gel de sílice (acetato de etilo) para dar una mezcla de los compuestos del título (132 mg, rendimiento: 35%).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

8.22 (1H, t, J = 8 Hz), 8.02-7.99 (3H, m), 7.88 (1H, dd, J = 13, 1 Hz), 7.07-7.03 (2H, m), 6.99-6.95 (1H, m), 5.76 (1H, q, J = 7 Hz), 4.39-4.31 (1H, m), 4.20-4.18 (1H, m), 3.96-3.93 (1H, m), 2.63-2.57 (1H, m), 2.52-2.42 (1H, m), 2.11-2.02 (1H, m), 1.96-1.88 (1H, m), 1.92 (3H, d, J = 7 Hz), 1.62-1.53 (1H, m), 1.22-1.19 (2H, m), 1.03-0.98 (2H, m);

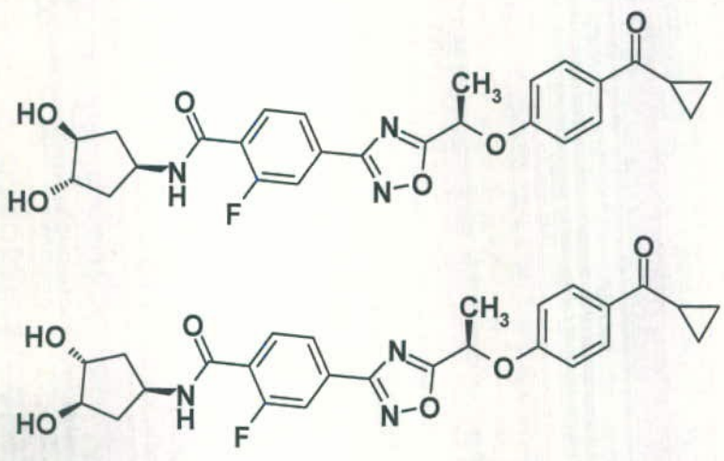
MS (ESI^+) m/z: 496 $[M+H]^+$.

Cuando se separa la mezcla diastereomérica anterior, cada diasterómero se puede obtener mediante un método conocido en la técnica relevante, por ejemplo sometiendo la mezcla anterior a cromatografía de columna quiral.

EJEMPLO 22

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida, y 4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(3R,4R)-3,4-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula química 51]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (128 mg, 834 μmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (240 mg, 1.25 mmol) a una solución en

N,N-dimetilformamida (4 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (330 mg, 834 μmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos.

Se agregó (1RS,2RS)-4-amino-3-ciclopentano-1,2-diol (J. Med. Chem. 1992, 35, 2191-2195) (115 mg, 1.00 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos A la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla se sometió a extracción tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 50:50 → 0:100, v/v) para dar una mezcla de los compuestos del título (218 mg, rendimiento: 53%).

^{1}H-RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm:

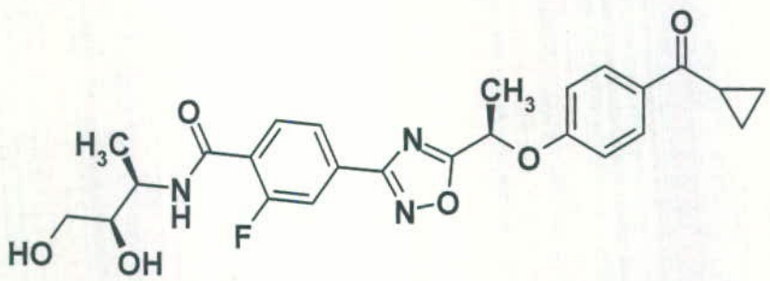
8.18 (1H, t, J = 8 Hz), 8.02-7.95 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 12 Hz), 7.33-7.26 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 9 Hz), 5.75 (1H, q, J = 7 Hz), 4.69-4.59 (1H, m), 4.29 (1H, br s), 4.16 (1H, br s), 3.04 (1H, d, J = 5 Hz), 2.63-2.51 (2H, m), 2.29 (1H, dt, J = 14, 6 Hz), 2.14 (1H, ddd, J = 14, 8, 2 Hz), 1.91 (3H, d, J = 7 Hz), 1.84-1.77 (1H, m), 1.74 (1H, d, J = 2 Hz), 1.22-1.16 (2H, m), 1.04-0.98 (2H, m); MS (FAB$^+$) m/z: 496 $[M+H]^+$.

Cuando se separa la mezcla diasteromérica anterior, cada diasterómero se puede obtener mediante un método conocido en la técnica relevante, por ejemplo sometiendo la mezcla anterior a cromatografía de columna quiral.

EJEMPLO 23

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula química 52]



Se agregó 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (139 mg, 0.908 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (174 mg, 0.908 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (2.0 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 (300 mg, 0.757 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Subsiguientemente se agregó trietilamina (316 μL, 2.27 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (2.0 mL) del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 27 (354 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos y después se le agregó la mezcla de reacción preparada previamente; la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: acetato de etilo = 50:50 → 0:100, v/v) para dar el compuesto del título (335 mg, rendimiento: 92%).

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

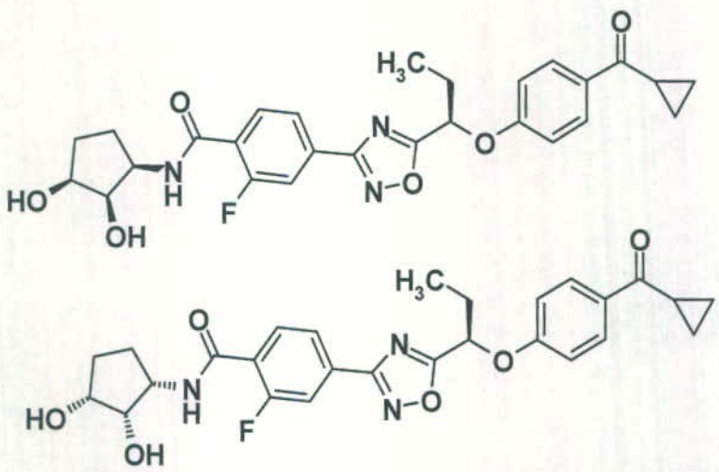
8.20 (1H, t, J = 8 Hz), 8.01 (2H, d, J = 9 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8, 1 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 12, 1 Hz), 7.05 (2H, d, J = 9 Hz), 6.93-6.86 (1H, m), 5.76 (1H, q, J = 7 Hz), 4.28-4.19 (1H, m), 3.74-3.64 (2H, m), 3.51-3.45 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J = 8, 5 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 8, 4 Hz), 2.63-2.58 (1H, m), 1.92 (3H, d, J = 7 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6 Hz), 1.23-1.18 (2H, m), 1.03-0.98 (2H, m).

MS (FAB^+) m/z: 484 $[M+H]^+$.

EJEMPLO DE PRODUCCIÓN 1

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1R,2R,3S)-2,3-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida, y 4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1S,2S,3R)-2,3-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula química 53]



Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 y clorhidrato de (1RS,2SR,3SR)-3-aminociclopentano-1,2-diol (J. Org. Chem. 2009, 74, 6735-6748), se puede obtener una mezcla de los compuestos del título, de igual manera que en el Ejemplo 20.

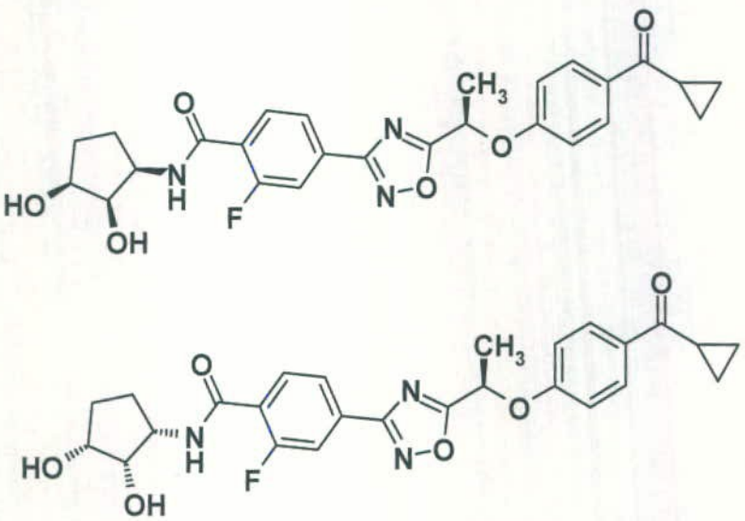
Cuando se separa la mezcla diasteromérica anterior, cada diasterómero se puede obtener mediante un método conocido en la técnica relevante, por ejemplo sometiendo la mezcla anterior a cromatografía de columna

quiral.

EJEMPLO DE PRODUCCIÓN 2

4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1R,2R,3S)-2,3-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida, y 4-(5-{(1R)-1-[4-(Ciclopropilcarbonil)fenoxi]etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1S,2S,3R)-2,3-dihidroxiciclopentil]-2-fluorobenzamida

[Fórmula química 54]



Usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 y clorhidrato de (1RS,2SR,3SR)-3-aminociclopentano-1,2-diol (J. Org. Chem. 2009, 74, 6735-6748), se puede obtener una mezcla de los compuestos del título, de igual manera que en el Ejemplo 21.

Cuando se separa la mezcla diasteromérica anterior, cada diasterómero se puede obtener mediante un método conocido en la técnica relevante, por ejemplo sometiendo la mezcla anterior a cromatografía de columna quiral.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN

Se mezclan 5 g de cada compuesto obtenido en los Ejemplos, 90 g

de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio en una mezcladora, y después la mezcla se comprime en tabletas usando una máquina tableteadora. Así se obtienen las tabletas.

EJEMPLO DE PRUEBA 1

oGTT (Prueba de tolerancia a la glucosa oral) en el ratón

Se produce una preparación para administración (1 mg/ml de cada compuesto) suspendiendo en una solución de metilcelulosa al 0.5% p/v, y después moliendo en un mortero de ágata. Se compraron ratones C57/BL6J machos (Charles River Laboratories Japan, Inc.) de 6 a 8 semanas de edad, y después se usaron a las 9-13 semanas de edad. Los ratones se pusieron en ayuno desde las 17:00 a 18:00 horas un día antes del día de la prueba, y la prueba se inició después de 16 a 17 horas de ayuno. Se usaron cinco ratones para cada grupo. Antes de administrar un compuesto se extrajo sangre de la vena de la cola. Posteriormente se administró una suspensión del compuesto por vía oral a una dosis de 10 mg/kg. La solución de metilcelulosa al 0.5% p/v se administró al grupo de control negativo. Veinticinco minutos de la administración del compuesto, se extrajo sangre de la vena de la cola, y treinta minutos después de administrar el compuesto, se administró por vía oral una solución de glucosa al 30% p/v a un volumen de 10 mL/kg. Se extrajo sangre de la vena de la cola 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración de la glucosa. Cada muestra de sangre se centrifugó para obtener el plasma, y se midió la concentración de glucosa en el plasma (mg/dL) con un analizador de glucosa (Glucoloader GXT, A&T Corp.). Se calculó el ABC de la glucosa en el plasma (mg/dL min) de cada ratón usando los valores de glucosa en el plasma 5 minutos antes y 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración de glucosa. Se calculó la media aritmética del valor

de ABC para cada grupo, y el porcentaje de disminución del ABC de la glucosa en el plasma (%), comparado con el grupo de control negativo, se calculó como un índice de la eficacia.

Como resultado, los compuestos de los Ejemplos 3 a 6, 8 a 19, 21 y 22, mostraron un porcentaje de disminución del ABC de la glucosa en el plasma (%) de 5% a 20%, y los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 7, 20 y 23 mostraron un porcentaje de disminución del ABC de la glucosa en el plasma de más de 20%.

EJEMPLO DE PRUEBA 2

oGTT y medición de la concentración del compuesto en el plasma de la rata

Se puede hacer una preparación para administración (1 a 10 mg/mL de cada compuesto) suspendiendo en una solución de metilcelulosa al 0.5% p/v. Para evaluar la dependencia de la dosis, la suspensión del compuesto se diluye con una solución de metilcelulosa al 0.5% p/v de manera gradual. Se pueden usar ratas obesas Zucker machos (Charles River Laboratories Japan, Inc.) de 10 a 18 semanas de edad. Dos días antes de la oGTT se midieron los pesos corporales y las concentraciones de glucosa en plasma e insulina en plasma, y las ratas se distribuyeron igualmente en cada grupo (n= 5 a 8) basándose en estos parámetros. Las ratas se pusieron en ayuno desde cerca de las 15:00 horas un día antes del día de la oGTT. El día de la oGTT, la preparación para administración se administra oralmente a las ratas a un volumen de 1 a 5 mL/kg, y 30 minutos después de la administración se les administra oralmente una solución de glucosa al 25-50 % p/v a un volumen de 4 mL/kg. Se extrae sangre de la vena de la cola antes de administrar el compuesto, 5 minutos antes de la administración de glucosa, y 30, 60, 120 y 180 minutos después de la administración de glucosa. La sangre obtenida se centrifuga para separar el plasma, y se mide la

concentración de glucosa en el plasma con un analizador de glucosa (Glucoloader GXT, A&T Corp.). Se calcula el ABC de la glucosa en el plasma de cada rata después de la administración de glucosa. El porcentaje de disminución de ABC de la glucosa en el plasma (%) en comparación con el grupo que recibió vehículo, puede ser expresado como la eficacia del compuesto.

La muestra de plasma obtenida mediante el método anteriormente descrito se puede usar para medir la concentración del compuesto de prueba en el plasma. Para cuantificar la concentración del compuesto de prueba en el plasma se extrae sangre de 4 a 8 horas después de la administración, e incluso 24 horas después de la administración. El plasma se somete a separación de proteína, y se puede aplicar a un aparato de cromatografía líquida /analizador de masa para cuantificar la concentración del compuesto de prueba en el plasma.

EJEMPLO DE PRUEBA 3

Evaluación del efecto protector sobre las células pancreáticas β

El efecto protector del compuesto de prueba sobre las células pancreáticas β puede ser confirmado de acuerdo con el método descrito en Junko Ogawa, *et al., Life Sciences*, Vol. 65, No. 12, p. 1287-1296 (1999).

Aplicación industrial

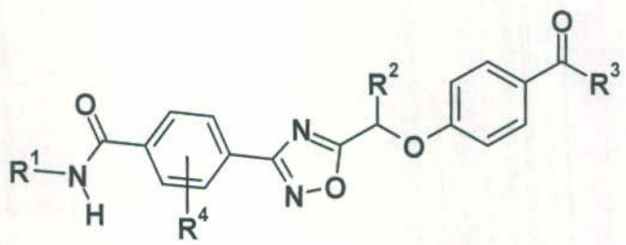
El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es capaz de tratar y/o prevenir la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, diabetes gestacional, hiperglucemia debida a otros factores, deterioro de la tolerancia a la glucosa, enfermedades asociadas con la diabetes, complicaciones diabéticas, etcétera, y por lo tanto es útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica para proteger a las células β o el páncreas.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

REIVINDICACIONES

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

[Fórmula química 1]



(I)

en donde R^1 representa un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, un grupo 1-carbamoil-2-hidroxietilo, o un grupo 2-hidroxi-1-metiletilo,

R^2 representa un grupo etilo,

R^3 representa un grupo ciclopropilo, un grupo 1-fluorociclopropilo, o un grupo ciclobutilo,

R^4 representa preferiblemente un átomo de flúor;

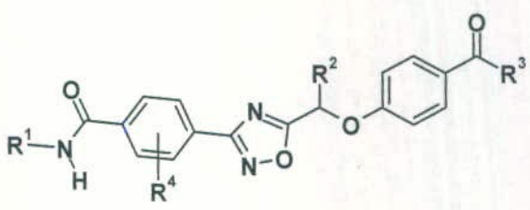
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un aditivo, en donde la forma de dosificación de la composición es una tableta, una píldora, un polvo, un gránulo, o una cápsula.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proveen compuestos que tienen una excelente acción hipoglucémica y una acción protectora de las células β o el páncreas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y una composición farmacéutica que tiene un excelente efecto terapéutico y/o efecto profiláctico sobre la diabetes de tipo 1, la diabetes de tipo 2, etcétera, que causan un aumento del nivel de azúcar en la sangre debido al metabolismo anormal del azúcar; se describe un compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente del mismo.

[Fórmula química 1]



(I)

5B*3A*

P13/400F

Notaría Sexta 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C

CERTIFICADO DE GESTION DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL SERVICIO PUBLICO NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - -1039 - - - - -

- - - - - -MIL TREINTA Y NUEVE - - - - - - - -

DE FECHA: FEBRERO VEINTICINCO (25) - - - - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2.010) - - - - - - - -

OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. ----------

CLASE DE ACTO O CONTRATO: **PODER ESPECIAL y REVOCATORIA** ----------

DE: **CAVELIER ABOGADOS** ----------

A : **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, NIDIA OSORIO LÓPEZ, OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA, EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY y JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL** ----------

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, AMPARO QUINTERO ARTURO Notaria sexta (6a.) ---- de éste circulo notarial, se otorgó la presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos: ----------

COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:----------

ESTIPULACIONES: ----------

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.** ----------

SEGUNDA: Que **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,** sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón, domiciliada en 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. ----------

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,** confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ,** T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ,** T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA**

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

IMPRESO EN IMCEMPRE, 1° DE 2009 VON POLYFONT EDICIONES LTDA - NIT 830.031.995

BARBOSA, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:----------

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos ----------

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. ----------

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. ----------

QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **02 de Noviembre de 2009** ---------- por **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, documento que está debidamente

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTA - COLOMBIA

REPRESENTACION

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

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

domiciliado (s)
en/of 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo103-8426, Japan

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a Nº 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

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

© CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a Nº 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 2nd day of November, 2009

En/in Tokyo

Por/by Kazuo Sato

General Manager, Intellectual Property

Firma/Signature

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía, autenticado ante Notario Público y legalizado*.

El Notario deberá certificar: i) que la compañía existe, ii) que ejerce su objeto social; y iii) que la persona que firma está autorizada para otorgar este documento.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document ought to be signed by the legal representative of the company, notarized and legalized*.

The Notary Public must certify: i) that the company legally exists; ii) that it is in exercise of its corporate purposes; and iii) that the person who signs the Representation document is authorized to do so.

* Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

© CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

83

NOTARIAL CERTIFICATE Registration No 1755

This is to certify that the signature on the foregoing document is genuine and authentic signature of

Kazuo Sato, General Manager, Intellectual Property of

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,

a corporation existing and organized under the laws of Japan,

who has produced sufficient proof of his power to execute the said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

NOV - 2 2009

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
2-2-2, UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKYO JAPAN

TADAHIKO MITSUDA
NOTARY

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

3

平成２１年登嘱第　　１７５５号

認　　証

嘱託人第一三共株式会社知的財産部長佐藤一雄の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。

よって、これを認証する。

平成２１年　11　月　2　日、本公証人役場において

東京都千代田区内幸町２丁目２番２号

東京法務局所属

公証人
Notary　満田忠彦
TADAHIKO MITSUDA

証　　明

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

平成２１年 11 月 2 日

東京法務局長　山浦 洋一郎

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

5. at Tokyo　　6. NOV - 2 2009
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 09- Nº 002049
9. Seal/stamp:　　10. Signature

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

84

TRADUCCIÓN OFICIAL 342/2009 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCION 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, POR EL CUAL **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**. DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO 103-8426, JAPÓN, OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A **CAVELIER ABOGADOS**.

DADO Y FIRMADO HOY 2 DE NOVIEMBRE DE 2009 EN TOKIO POR KAZUO SATO, GERENTE GENERAL, PROPIEDAD INTELECTUAL. FIRMA: ILEGIBLE.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

REGISTRO NO 1755

Por la presente certifico que la firma sobre el documento precedente es la firma genuina y auténtica de KAZUO SATO, gerente general, Propiedad Intelectual de DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes del Japón, quien ha presentado prueba suficiente de su poder para firmar dicho documento a nombre de la sociedad arriba mencionada. 2009. Firmado: TADAHIKO MITSUDA, notario

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TO
NOTARIO. 2-2-2, UCHISAIWAICHO, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Eduardo C

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTEAGA
NOTARIA

2. Este documento público ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA

3. quien actúa en su calidad de notario de la oficina de asuntos jurídicos de TOKIO.

4. lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

CERTIFICADO

5. En TOKIO 6. el 2 de noviembre de 2009

7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 09- No. 002049

9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN

10. Firma: KAZUTOYO OYABE, A NOMBRE DEL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

COLO-15869-841-017-6

ECN\ECN\ID-162614\WPCL002G

Bogotá, 14 de diciembre de 2009.

Eduardo Cabal M.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

15 A 9 38

150539

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

85

01

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832 PAGINA: 1 de 3

* *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII,LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
ARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO.INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA QUE SE CONFRONTA CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA ES FIEL COPIA DE ESTE. BOGOTA D.C. ASI LO HAGO CONSTAR EL
25 FEB 2010

CERTIFICA:

LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 15 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA PROFESION LIBERAL PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO SOCIAL PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: $10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE $1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)
CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
PEÑA VALENZUELA DANIEL C.C. 000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO C.C. 000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
TOTALES
NO. CUOTAS: 10,000.00 VALOR: $10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONS CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO)

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

25 FEB. 2010

ALVARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

GALLON GIRALDO CARLOS C.C. 000000019066425

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE [illegible] SUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

25 FEB. 2010

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

01 *68226867*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832 PAGINA: 3 de 3

* *

VALOR : $ 3,500

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

COLJO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

25 FEB. 2010

CARLOS QUINTERO ARTURO

NOTARIA

7 700004 335957

legalizado ———————————————————

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública y que en consecuencia revoca la escritura número seis mil setecientos noventa y seis (6796) del diecisiete (17) de Diciembre de dos mil nueve (2009) otorgada ante esta misma notaria. ———————————————————

——————— **HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA** ———————

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoseles hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mi el NOTARIO QUE AUTORIZA ———————————————

DERECHOS NOTARIALES: $ 85.720.oo - - - - - - - - - - - - - - -

IVA 16% $ 22.486.oo - — -

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números: ———————————————————

7-700004-335964 - 7-700004-335957 - - - - - - - - - - - - - - - - - -

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE

CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19.066.425 Bta

TEL 3473611

REPRESENTANTE LEGAL DE **CAVELIER ABOGADOS**

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTA D.C.

T1063/10.PG.ANGELIK

IMPRESO EN GACELIMPRESS, 1ª VIA, 2010 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830.029.854-5

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

40

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 120153

Bogotá D.C., Noviembre 11 de 2014 - 16:26:58

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	636818711	11/11/2014	12.431.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	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 COMERCIO6
No. 14-252810- -00000-0000
Fecha: 2014-11-14 17:01:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-117693- -00010-0000
Fecha: 2014-11-14 17:01:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 90

C010 - 5869 - 841 - 051 - 7