

836
777

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

REGISTRO Y PATENTES
Asistencia: 0000433 00000001
Fecha: 2000-02-16 17:23:51
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 111 RESPUESTA
Expediente: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 13777777 1 95

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente No.00.008.433

Solicitante : **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**

Asunto : Solicitud de patente para: **"AMIDA Y SULFONAMIDA INHIBIDORES DE ASPARTIL PROTEASA"**

Fecha de la solicitud : 9 de febrero de 2000

TRAMITE: 002 - EVENTO: 001 - ACTUACION: 008

1, Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al auto número 0352, notificado por estado del 27 de abril de 2000. Para atender a la providencia anterior solicité un plazo por medio de mi memorial número 00.008.433 00000001 radicado el 12 de junio de 2000.

2. Mediante el auto número 0352 se puso en conocimiento de la solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. Título del invento. Para atender a la observación hecha por su Despacho en relación al título, presento el nuevo título como sigue:

AMIDA Y SULFONAMIDA INHIBIDORES DE ASPARTIL PROTEASA

Adicionalmente presento un nuevo formato de solicitud P-102 en donde aparece el nuevo título de la solicitud de patente.

2.2. Objetivo. Me permito presentar con este escrito un nuevo formato P-102 con el nuevo objetivo de acuerdo con las modificaciones hechas a la reivindicación 1. Por lo tanto, pido que se acepte el nuevo formato P-102 y el nuevo objetivo que se presenta en el mismo, como sustitutivos de los originalmente presentados.

2.3. En la descripción. De acuerdo con la observación hecha por ese Despacho en cuanto a la traducción, me permito presentar junto con este escrito unas nuevas páginas 1, 6, 8, 10, 11, 13, 20, 21, 22, 23, 26, 29, 31, 173, 183, 208, 209, 211, 217, 219, 220, 233, 235, 238, 241, 249, 251, 254, 258, 264, 281, 287, 290, 294, 310, 327, 329, 334, 336, 337, 339, 341, 342, 346, 348, 377, 396, 401, 404, 405 y 409, las cuales presentaban algunos errores de traducción.

2.4. En las reivindicaciones. Adjunto a este memorial me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio como sustitutivo del presentado originalmente.

En la reivindicación 1, la solicitante está de acuerdo con el examinador con respecto a que hay algunos substituyentes que no aparecen sustentados en el capítulo descriptivo. Por lo tanto, se eliminó en esta reivindicación la definición de R⁵ y se corrigieron algunos errores de traducción.

Así mismo, teniendo en cuenta la observación hecha por el examinador en cuanto a que en el capítulo reivindicatorio no debe hacerse referencia al capítulo descriptivo, la solicitante presenta unas nuevas reivindicaciones 17 a 22, las cuales incluyen de manera detallada las estructuras de los compuestos que allí se mencionan.

Finalmente, solicito a Usted muy comedidamente que si el examinador encuentra alguna discrepancia con respecto a alguna de las anteriores explicaciones, estas sean informadas junto con el examen de fondo y no constituyan impedimento substancial para el buen desarrollo de esta solicitud de patente.

738.
729

2.5. Extracto. Adjunto a este memorial presento nuevo extracto, nueva tarjeta temática y nueva tarjeta de archivo de propietarios (Formas P-103, P-104 y P-105), los cuales están en conformidad con las modificaciones hechas al título y al pliego reivindicatorio.

2.6. Arte Final. Adjunto a este memorial presento los artes finales de acuerdo con lo requerido.

2.7. Domicilio de la solicitante. Con respecto a la observación hecha por el examinador en cuanto a que el domicilio de la solicitante no coincide con el que se menciona en el poder y en el certificado notarial, me permito aclarar que tanto como en el poder, el certificado notarial y la solicitud aparece como domicilio de la solicitante Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos.

2.8. Corrección de inventores en el documento de prioridad. A manera informativa, presento junto con este memorial el documento de aceptación de corrección de inventores de la solicitud presentada en la Oficina de Marcas y Patentes de Estados Unidos, con su respectiva traducción.

2.9. Recibos. Presento junto este escrito, el recibo de pago por valor de \$ 658,000.00 por concepto de los derechos de publicación por palabra adicional.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

16 JUN. 2000
Bogotá,
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio Estados Unidos de América,

Departamento o Estado Massachusetts, 02139-4242

Dirección 130 Waverly Street,

Ciudad Cambridge.

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.

Ciudad

Bogotá, Colombia

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Michael R. HALE,
3- Timothy A. STAMMERS,
5- Andrew SPALTENSTEIN,
7- Francois MALTAIS,
9- John F. MILLER,
2- Christopher T. BAKER,
4- Ronald G. SHERRILL,
6- Eric S. FURFINE,
8- Clarence Webster ANDREWS III,
10- Vicente SAMANO.

Identificación

1- 42 Sunset Road, Bedford, Massachusetts 01730,
2- 30 Judith Lane # 11, Waltham, Massachusetts 02452,
3- 2301 Lake Shore Blvd. West, Apt. 220,
4- 139 Brannigan Place, Cary, North Carolina 27511,

Dirección

5- 4105 Brewster Drive, Raleigh, North Carolina 27606
6- 4133 Livingstone Place, Durham, North Carolina 27707,
7- 289 Highland Avenue, # 303, Somerville, Massachusetts 02144,
8- 2604, Glendale Avenue, Durham, North Carolina 27704,
9- 310 Continental Drive, Durham, North Carolina 27712,
10- 410 Englewood Drive, Chapel Hill, North Carolina 27514,
Estados Unidos de América, respectivamente.

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

AMIDA Y SULFONAMIDA INHIBIDORES DE ASPARTIL PROTEASA

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☐ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☐

(33) País

Fecha

No. Solicitud

US.

12 de Febrero de 1999

60/120,047

Convención de París

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 8117-801-015-3

ID-134 mrm.

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una clase novedosa de amidas y sulfonamidas que son inhibidores del aspartil proteasa. En una modalidad, esta invención se relaciona con una clase novedosa de inibidores de HIV aspartil proteasa caracterizados por características estructurales y fisicoquímicas específicas. Esta invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente bien adecuadas para inhibir la actividad de HIV-1 y HIV-2 proteasa y consecuentemente, pueden ser ventajosamente usadas como agentes antivirales contra los virus de HIV-1 y HIV-2. Esta invención también se relaciona con los métodos para inhibir la actividad del HIV aspartil proteasa usando los compuestos de la presente invención y los métodos para la selección de compuestos para la actividad anti-HIV.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☐
Recibo de la tasa respectiva	☐
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☐
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☐
Tarjeta archivo propietarios según formato	☐
Tarjeta archivo temático según formato	☐
Extracto para publicación según formato	☐
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

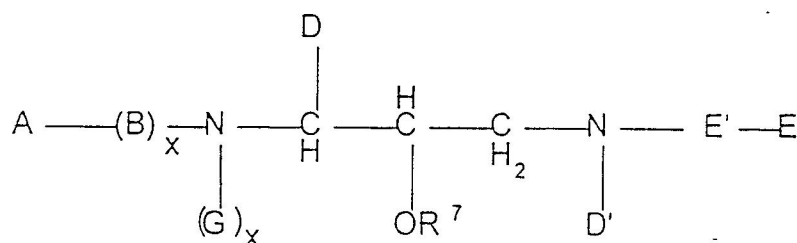
T.P.No. 31.929

AMIDA Y SULFONAMIDA INHIBIDORES DE ASPARTIL PROTEASA

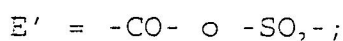
CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una clase novedosa de sulfonamidas que son los inhibidores del aspartil proteasa. En una modalidad, esta invención se relaciona con una clase novedosa de inhibidores de aspartil proteasa de HIV caracterizados por sus características estructurales y fisicoquímicas específicas. Esta invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de esta invención son particularmente bien adecuadas para inhibir la actividad de la proteasa del HIV-1 y HIV-2 y consecuentemente, pueden ser ventajosamente utilizados como agentes antivirales contra los virus del HIV-1 y HIV-2. Esta invención también se relaciona con métodos para inhibir la actividad del aspartil proteasa del HIV utilizando los compuestos de esta invención y métodos para identificar los compuestos con actividad anti-HIV.

Es un objeto principal de esta invención proporcionar una clase novedosa de sulfonamidas que son inhibidores del aspartil proteasa, y particularmente, inhibidores del aspartil proteasa del HIV. Las sulfonamidas de esta invención son aquellas de la fórmula I:



en donde:



A se selecciona de H; Ht; $-R^1\text{-Ht}$; alquilo- $R^1\text{-C}_1\text{-C}_5$, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de hidroxil, alcoxi $C_1\text{-C}_4$, Ht, $-O\text{-Ht}$, $-NR^2\text{-CO-N}(R^2)_2$; $-SO_2\text{-R}^2$ o $-CO\text{-N}(R^2)_2$; alqueno- $R^1\text{-C}_2\text{-C}_5$, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de hidroxil, alcoxi $C_1\text{-C}_4$, Ht, $-O\text{-Ht}$, $-NR^2\text{-CO-N}(R^2)_2$; $-CO\text{-N}(R^2)_2$; o R^7 ;

Cada R^1 es independientemente seleccionado de $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)\text{-C}(O)-$, $-O\text{-C}(O)-$, $-O\text{-S}(O)_2-$, $-NR^2\text{-S}(O)_2-$, $-NR^2\text{-C}(O)-$ ó $-NR^2\text{-C}(O)\text{-C}(O)-$;

un sustituyente de Q, es sustituido opcionalmente con Q o $-OR^3$; en donde cuando dicho R^2 es una porción substituida $-OR^3$, dicho R^3 en $-OR^3$ puede no ser $-OR^2$ substituido;

B, cuando está presente, es $-N(R^2)-C(R^3)_2-C(O)-$;

Cada x es independientemente 0 o 1;

Cada R^3 es seleccionado independientemente de H, Ht, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquenilo C_{5-6} ; en donde cualquier miembro de dicho R^3 , excepto H, es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de $-OR^2$, $-C(O)-NH-R^2$, $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)^2$, $-N(R^2)-C(O)-O(R^2)$, $-N(R^2)-C(O)-N(R^2)$, $-N(R^2)-C(O)-(R^2)$, Ht, $-CN$, $-SR^2$, $-CO_2R^2$, o $NR^2-C(O)-R^2$;

Cada n es independientemente 1 o 2;

G, cuando está presente, se selecciona a partir de H, R^7 o alquilo C_{1-4} , o, cuando G es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, G y R^7 están opcionalmente ligados uno al otro sea directamente o a través de un ligador con 1 a 3 átomos de carbono para formar un anillo heterocíclico; o

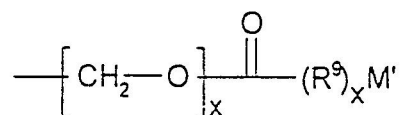
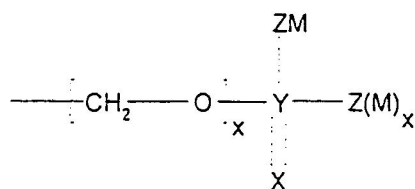
Cuando G no está presente, el nitrógeno al cual G está ligado se liga directamente al grupo R^7 en -

$C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$, $-O-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$, $O-C(O)N(OR^3)(R^3)$, $N(R^3)-N(R^3)C(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $-OC(S)N(R^3)_2$, $-OC(S)N(R^3)(R^3)$, o PO_3-R^3 ; con la condición de que cuando R^7 es H, E' es $-SO_2$, G es H o alquilo, y cuando B esta presente o cuando B no está presente y R^1 es $-C(O)-$, D' puede no ser alquilo sustituido de 1 a 15 carbonos con un sustituyente seleccionado de $-N(R^3)_2$, $-SR^3$ o $-S(O)_n-R^3$, o sustituido con dos $-N(R^3)_2$ sustituyentes;

E se selecciona a partir de Ht; O-Ht; Ht-Ht; Ht fundido con Ht; $-O-R^3$; $-N(R^2)(R^3)$; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de R^4 o Ht; alqueno C_2-C_6 opcionalmente substituido con 1 o más grupos seleccionados a partir de R^4 o Ht; carbociclo saturado con C_3-C_6 opcionalmente sustituido con o más grupos seleccionados a partir de R^4 o Ht; o carbociclo insaturado con C_5-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de R^4 o Ht;

Cada R^4 es seleccionado independientemente a partir de $-OR^2$, $-OR^3$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-SO_2R^2$, CO_2R^2 , $-C(O)-NHR^2$, $-C(O)-N(R^2)_2$, $-C(O)-NR^2(OR^2)$, $-S(O)_2-NHR^2$, halo, $-NR^2-C(O)-R^2$, $-N(R^2)_2$ o $-CN$;

Cada R^7 es seleccionado independientemente a partir de hidrógeno,



o

en donde cada M es independientemente seleccionado de H, Li, Na, K, Mg, Ca, Ba, $-\text{N(R}^3\text{)}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_{12}$, alquenilo $\text{C}_2\text{--C}_{12}$, o $-\text{R}^5$; en donde 1 a 4 radicales $-\text{CH}_2$ del grupo alquilo o alquenilo, diferentes de $-\text{CH}_2$ que están unidos a Z, son opcionalmente reemplazados por un grupo heteroátomo seleccionado de O, S(O), S(O)_2 , o $\text{N(R}^2\text{)}$; y en donde cualquier hidrogeno en dicho alquilo, alquenilo o R^5 esta opcionalmente reemplazado con un sustituyente seleccionado de oxo, $-\text{OR}^2$, $-\text{R}^2$, $-\text{N(R}^2\text{)}_2$, $\text{N(R}^2\text{)}_3$, $-\text{R}^2\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^2$, $-\text{C(O)--N(R}^2\text{)}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{--N(R}^2\text{)}_2$, $-\text{N(R}^2\text{)--C(O)--R}_2$, $-\text{C(O)--R}^2$, $-\text{S(O)}_n\text{--R}^2$, OCF_3 , $-\text{S(O)}_n\text{--R}^6$, $-\text{N(R}^2\text{)--S(O)}_2\text{(R}^2\text{)}$, halo, $-\text{CF}_3$, o $-\text{NO}_2$;

M' es H, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_{12}$, alquenilo $\text{C}_2\text{--C}_{12}$, o $-\text{R}^5$; en donde 1 a 4 radicales $-\text{CH}_2$ del grupo alquilo o alquenilo están opcionalmente reemplazados por un grupo de heteroátomos seleccionado de O, S, S(O), S(O)_2 , o $\text{N(R}^2\text{)}$; y en donde cualquier hidrogeno en dicho alquilo, alquenilo o R^5 está opcionalmente reemplazado con un sustituyente

También es objeto de la invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden las sulfonamidas de la fórmula (I) y los métodos para sus usos como inhibidores del aspartil proteasa de HIV.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Con el fin de que la invención aquí descrita pueda ser mas completamente entendida, se establece la siguiente descripción detallada. En la descripción, los siguientes términos son empleados aquí:

A menos que se establezca expresamente lo contrario, los términos "SO₂-" y "S(O)₂-" como se utilizan aquí se refieren a sulfono o derivados de sulfono (es decir, ambos grupos anexos ligados a S), y no a un éster de sulfinato.

Para los compuestos de fórmula I, e intermedios de estos, la estereoquímica de OR⁷ es definida con relación

A se selecciona a partir de H; Ht; R^1 -Ht; $-R^1$ - C_1 - C_6 alquilo, el cual esta sustituido opcionalmente con 1 o más grupos independientemente seleccionados de hidroxil, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, Ht, $-O$ -Ht, $-NR^2-CO-N(R^2)_2$, $-SO_2-R_2$ o $-CO-N(R^2)_2$, $-R^1$ alquienilo con 2 a 6 átomos de carbono, el cual es sustituido opcionalmente con 1 o mas grupos independientemente seleccionados de hidroxil, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, Ht, $-O$ -Ht, $-NR^2-CO-N(R^2)_2$ o $-CO-N(R^2)_2$; o R^7 ; en donde:

Cada R^1 es independientemente seleccionado a partir de $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-O-S(O)_2$, $-NR^2-S(O)_2-$, $-NR^2-C(O)-$ ó $-NR^2-C(O)-C(O)-$;

Cada Ht seleccionado independientemente de cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquienilo con 5 a 7 átomos de carbono; arilo con 6 a 14 átomos de carbono; o un heterociclo no saturado o saturado con 5 a 7 miembros, que contiene 1 o mas heteroátomos seleccionados entre N, O, o S; en donde dicho arilo o dicho heterociclo esta opcionalmente fundido a Q; y en donde cualquier miembro de dicho Ht es opcionalmente sustituido con 1 o mas sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, $-OR^2$, SR^2 , $-R^2$, $-N(R^2)(R^2)$, $-R^2-OH$, $-CN$, $-CO_2R^2$, $-C(O)-N(R^2)_2$, $-S(O)_2-N(R^2)_2$, $-N(R^2)-C(O)-R^2$, $-N(R^2)-C(O)O-R^2$, $-C(O)-R^2$, $-S(O)_n-R^2$, $-OCF_3$, $-S(O)_n-Q$, metilenedioxi, $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, halo, $-CF_3$, $-NO_2$, Q, OQ, $-OR^7$, $-SR^7$, $-R^7$, $-N(R^2)(R^7)$ o $-N(R^7)_2$;

Cada Q se selecciona independientemente a partir de un sistema de anillo carboxílico parcialmente saturado o no saturado con 3 a 7 miembros saturados; o un anillo heterocíclico parcialmente saturado o no saturado con 5 a 7 miembros saturados que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de O, N, o S, en donde Q es sustituido opcionalmente con 1 o más grupos que seleccionan de oxo, $-OR^2$, $-R^2$, $-SO_2R^2$, $-SO_2-N(R^2)_2$, $-N(R^2)_2$, $-N(R^2)-C(O)-R^2$, $-R^2-OH$, $-CN$, $-CO_2R^2$, $-C(O)-N(R^2)_2$, halo o CF_3 ;

Cada R^2 se selecciona independientemente de H, o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono en donde dicho alquilo, cuando no es un sustituyente de Q, es sustituido opcionalmente con Q o $-OR^3$; en donde cuando dicho R^2 es una porción substituida $-OR^3$, dicho R^3 en $-OR^3$ puede no ser $-OR^2$ substituido;

B, cuando está presente, es $-N(R^2)-C(R^3)_2-C(O)-$;

Cada x es independientemente 0 o 1;

Cada R^3 es seleccionado independientemente de H, Ht, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquenilo C_{5-6} ; en donde cualquier miembro de dicho R^3 , excepto H, es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de $-OR^2$, $-C(O)-NH-R^2$, $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)^2$, $-N(R^2)-C(O)-O(R^2)$, $-N(R^2)-C(O)-N(R^2)$, $-N(R^2)-C(O)-(R^2)$, Ht, $-CN$, $-SR^2$, $-CO_2R^2$, o $NR^2-C(O)-R^2$;

Cada n es independientemente 1 o 2;

G , cuando está presente, se selecciona a partir de H , R^7 o alquilo C_{1-4} , o, cuando G es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, G y R^7 están opcionalmente ligados uno al otro sea directamente o a través de un ligador con 1 a 3 átomos de carbono para formar un anillo heterocíclico; o

Cuando G no está presente, el nitrógeno al cual G está ligado se liga directamente al grupo R^7 en $-OR^7$ con el desplazamiento concomitante de un grupo $-ZM$ desde R^7 ;

D es seleccionado a partir de Q , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 o más grupos seleccionados a partir de cicloalquilo C_{3-6} , $-OR^2$, $-S-Ht$, $-R^3$, $-O-Q$ o Q ; alqueno con 2 a 4 átomos de carbono sustituido opcionalmente con 1 o más grupos seleccionados a partir de $-OR^2$, $-S-Ht$, $-R^3$, $-O-Q$ o Q ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con o fundido con Q ; o cicloalqueno C_{5-6} opcionalmente sustituido con o fundido a Q ;

D' es seleccionado de alquilo C_1-C_{15} , alqueno C_2-C_{15} o alquino C_2-C_{15} , cada uno de los cuales contiene uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, azido, $-SH$, $-SR^3$, $-N(R^3)-N(R^3)_2$, $-O-N(R^3)_2$, $-(R^3)N-O-(R^3)$, $-N(R^3)_2$, $-CN$, $-CO_2R$, $-C(O)-$

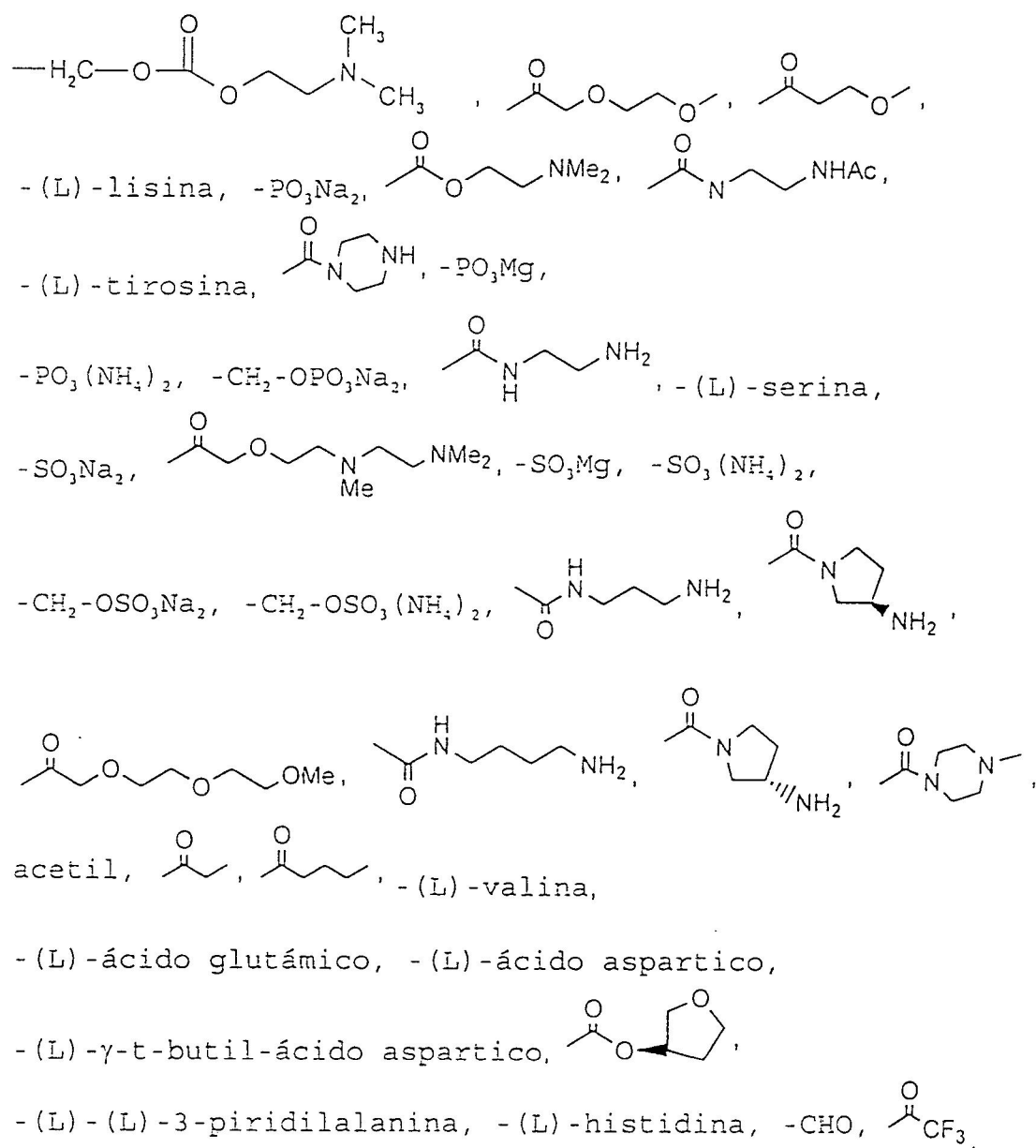
249
740

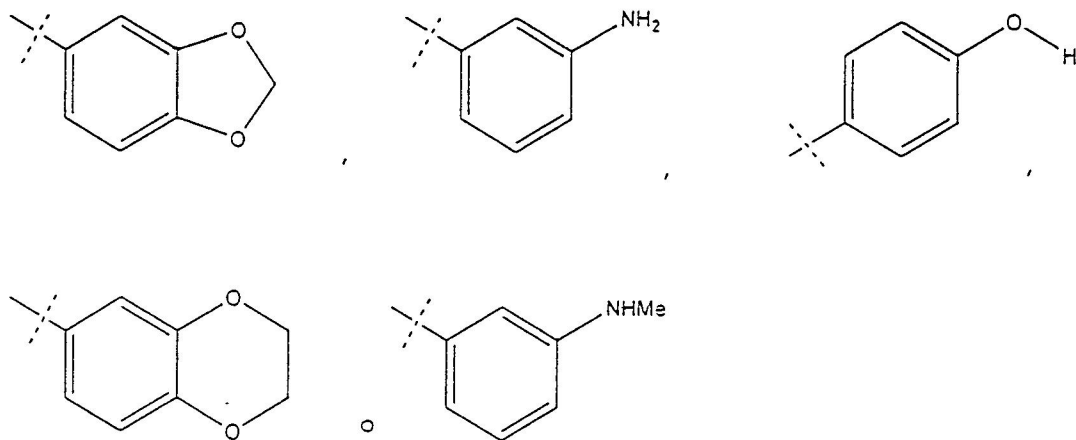
$N(R^3)_2$, $-S(O)_n-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-R^3$, $-N(R^3)-C(O)-$
 $N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-S(R^3)_2$, $-C(O)-R^3$, $-S(O)_n-R^3$, $-N(R^3)-$
 $S(O)_n(R^3)$, $-N(R^3)-S(O)_n-N(R^3)_2$, $-S-NR^3-C(O)R^3$, $-$
 $C(S)N(R^3)_2$, $-C(S)R^3$, $-NR^3-C(O)OR^3$, $-O-C(O)OR^3$, $-O-$
 $C(O)N(R^3)_2$, $-NR^3C(S)R^3$, $=N-OH$, $=N-OR^3$, $=N-N(R^3)_2$, $=NR^3$,
 $=NNR^3C(O)N(R^3)_2$, $=NNR^3C(O)OR^3$, $=NNR^3S(O)_n-N(R^3)_2$, $-NR^3-$
 $C(S)OR^3$, $-NR^3-C(S)N(R^3)_2$, $-NR^3-C[=N(R^3)]-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-$
 $C[=N-NO_2]-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-OR^3$, $-N(R^3)-C[=N-$
 $CN]-OR^3$, $N(R^3)-C[=N-CN]-(R^3)_2$, $-OC(O)R^3$, $-OC(S)R^3$, $-$
 $OC(O)N(R^3)_2$, $-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$, $-O-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$, $O-$
 $C(O)N(OR^3)(R^3)$, $N(R^3)-N(R^3)C(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $N(R^3)-$
 $OC(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $-OC(S)N(R^3)_2$, $-OC(S)N(R^3)(R^3)$, o
 PO_3-R^3 ; con la condición de que cuando R^7 es H, E' es
 $-SO_2$, G es H o alquilo, y cuando B esta presente o
 cuando B no está presente y R^1 es $-C(O)-$, D' puede
 no ser alquilo sustituido de 1 a 15 carbonos con un
 sustituyente seleccionado de $-N(R^3)_2$, $-SR^3$ o $-S(O)_n-$
 R^3 , o sustituido con dos $-N(R^3)_2$ sustituyentes;

E se selecciona a partir de Ht; O-Ht; Ht-Ht; Ht
 fundido con Ht; $-O-R^3$; $-N(R^2)(R^3)$; alquilo C_1-C_6
 opcionalmente sustituido con uno o más grupos
 seleccionados a partir de R^4 o Ht; alqueno C_2-C_6
 opcionalmente sustituido con 1 o más grupos
 seleccionados a partir de R^4 o Ht; carbociclo
 saturado con C_3-C_6 opcionalmente sustituido con o
 más grupos seleccionados a partir de R^4 o Ht; o
 carbociclo insaturado con C_5-

contiene de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, alquilo C_1-C_4 , alquilo $-O-C_1-C_4$, o alquilo $-O-(O)C_1-C_4$; y

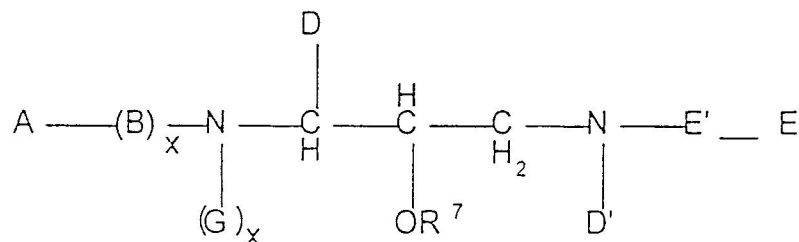
Preferiblemente, al menos un R^7 es seleccionado de:





Un compuesto más preferido de esta invención es

Fórmula IA:



(IA)

en donde :

E' es -CO- o -SO₂-;

D' es seleccionado de alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅ o alquinilo C₂₋₁₅, en donde D' es sustituido con 1 o 2 grupos -CN y es opcionalmente sustituido con cicloalquilpo C₃₋₅ y A, B, D, E, G, R⁷, y x son como se definió anteriormente para la fórmula I.

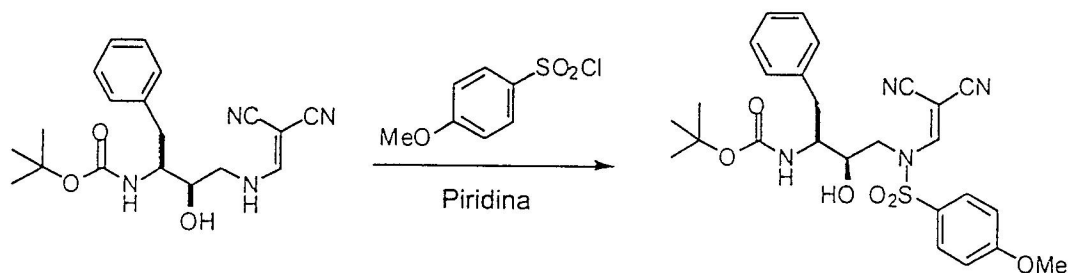
En una modalidad del compuesto más preferido de esta invención representada por la fórmula IA, D' es seleccionado de alquilo C₁₋₁₅ o alquenilo C₂₋₁₅; cada uno de los cuales es sustituido con uno o dos grupos -CN y

752
743

$C(O)R^3$, $-C(S)N(R^3)_2$, $-C(S)R^3$, $-NR^3-C(O)OR^3$, $-O-$
 $C(O)OR^3$, $-O-C(O)N(R^3)_2$, $-NR^3-C(S)R^3$, $=N-OH$, $=N-OR^3$,
 $=N-N(R^3)_2$, $=NR^3$, $=NNR^3C(O)N(R^3)_2$, $=NNR^3C(O)OR^3$,
 $=NNR^3S(O)_n-N(R^3)_2$, $-NR^3-C(S)OR^3$, $-NR^3-C(S)N(R^3)_2$, $-NR^3-$
 $C[=N(R^3)]-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C[=N-$
 $NO_2]-OR^3$, $-N(R^3)-C[=N-CN]-OR^3$, $-N(R^3)-C[=N-CN]-(R^3)_2$, $-$
 $OC(O)R^3$, $-OC(S)R^3$, $-OC(O)N(R^3)_2$, $-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$, $-$
 $O-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$, $-O-C(O)N(OR^3)(R^3)$, $N(R^3)-$
 $N(R^3)C(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $N(R^3)-$
 $OC(O)R^3$, $-OC(S)N(R^3)_2$, $-OC(S)N(R^3)(R^3)$, o PO_3-R^3 ; con
 la condición que cuando R^7 es H, E' es $-SO_2-$, G es H
 o alquilo, y cuando B está presente o cuando B no
 está presente y R^1 es $-C(O)-$, D' puede no ser
 alquilo C_1-C_{15} sustituido con un sustituyente
 seleccionado de $-N(R^3)_2$, $-SR^3$ o $-S(O)_n-R^3$, o
 sustituido con dos $-N(R^3)_2$ sustituyentes ; y

hidroxil]carbamato (0,87 mmol) se disolvió en 10 mL de MeOH que contenía 1% de agua y malonitrilo de etoximetileno (107 mg, 0,87 mmol) a temperatura ambiente con agitación. Después de 1 hora la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y agua salobre. La fase orgánica fue disuelta sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se removió en vacío. Purificación mediante cromatografía de columna (EtOAc 50% en hexano) dio 0,282 g como un aceite. MS (ES): 357,3 (M+1), HPLC mostró el material con 97% puro; tiempo de ret. = 11,6 min.

Etapa 2:



Tert-Butil-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-(metileno malonitrilo)-2-hidroxipropil] [(4-metixifenil) sulfonil] amino] carbamato.

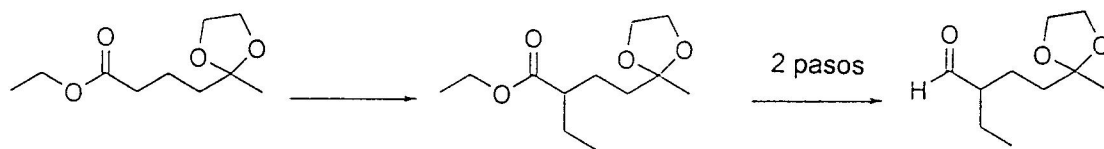
Tert-butil-N-[(1S,2R)-1-benzil-3-amino metileno malonitrilo-2-hidroxipropil] carbamato (0,36 mmol) se disolvió en 2mL de piridina. Sulfonilcloruro de p-Metoxibenceno (0,09 g, 0,43 mmol) se agregó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se disolvió en diclorometano, se lavó HCl (1N) y salmuera. La fase orgánica se seco sobre MgSO₄, se

salmuera, secada (sulfato de sodio) y concentrada. El residuo fue cromatografiado (Sílica gel, diclorometano/metanol, 97:3) para proporcionar el compuesto del título como un aceite espeso.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): (1,18 (3H, m), 1,21 (9H, s), 1,4-1,5 (4H, m), 2,45 (2H, brs), 2,82 (1H, dd), 2,94-3,00 (2H, m), 3,18 (1H, dt), 3,28-3,34 (2H, m), 3,45-3,60 (2H, m), 3,75-3,84 (7H, m), 5,0 (1H, brs), 6,7 (1H, d), 7,08 (2H, d), 7,10-7,25 (5H, m), 7,7 (2H, d); MS: 600,4 (MH^+).

Ejemplo (Compuesto 202)

Etapa 1:



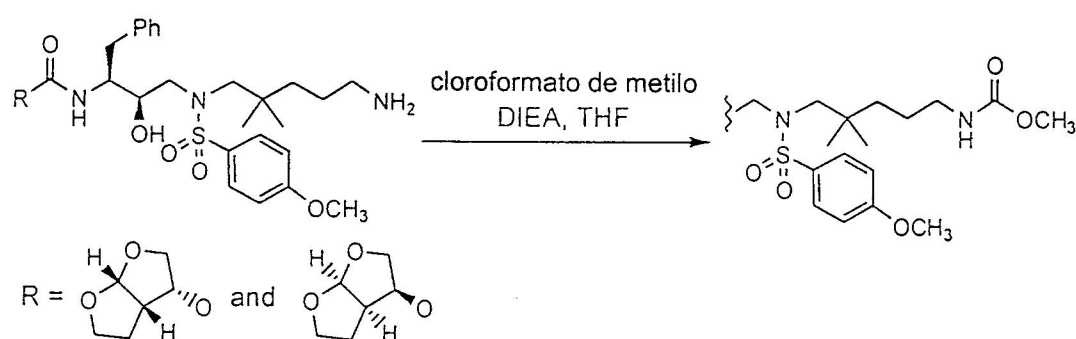
2-etil-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butanal.

A una solución preparada fresca de diisopropilamida de litio (40,0 mmol en tetrahidrofurano-hexano; 50 mL, 1:1) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agregó una solución de butanoato de etil-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo) (6,7 g, 33,3 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) durante 15 minutos. Después de agitar durante 15 minutos, se agregó yoduro de etilo (4,0

lograr 0,23 g (96%) del producto deseado como una espuma amarilla clara.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,75 (2H), 7,38-7,12 (5H), 7,03 (2H), 5,5 (1H), 5,02 (1H), 4,13-3,44 (8H), 3,38-2,55 (10H), 2,02-1,08 (6H), 1,07-0,83 (6H), LCMS (ESI): 620 (M+H)

Ejemplo (compuesto 213)



(3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-5-[(metoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilpentil[(4-metoxifenil)sulfonil]aminopropil) carbamato y (3S,3aR,6aS) hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidro-3-5-[(metoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilpentil[(4-metoxifenil)sulfonil]aminopropil) carbamato.

Una solución de 20 mg (0,032 mmol) de una mezcla 1:1 de (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-3-(5-amino-2,2-dimetilpentil)[(4-metoxifenil)sulfonil]amino-1-benzil-2-

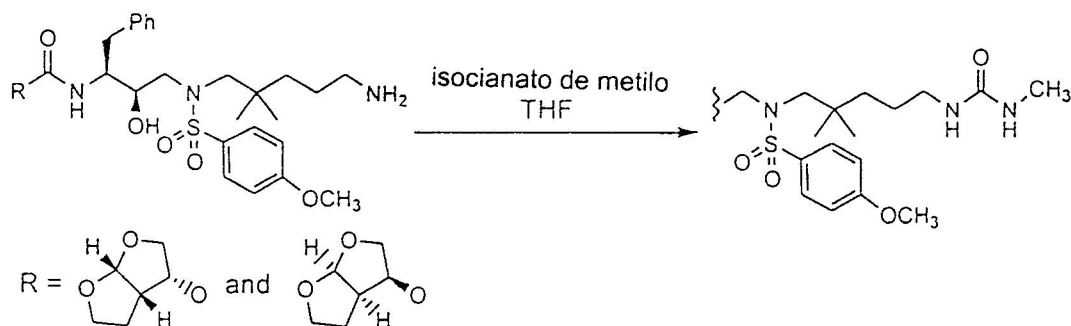
286
747

hidroxipropil)carbamato y (3S,3aR,6aS)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-3-(5-amino-2,2-dimetilpentil)[(4-metoxifenil)sulfonil]amino-1-benzil-2-

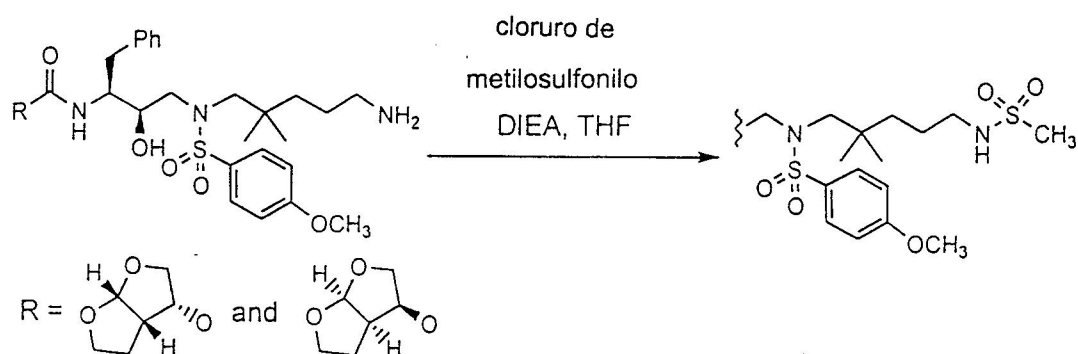
hidroxipropil)carbamato (ejemplo (compuesto 212)) en 1,5 mL de THF anhidro a 0° C se trató con 6,3 µl (0,036 mmol) de N,N-diisopropiletilamina seguido por 2,8 µL (0,036 mmol) de metil cloroformato. La solución resultante se le permitió calentarse a TA con agitación. Después de 2,5 horas la solución fue concentrada in vacuo y el residuo sometido a cromatografía de destello (SiO₂, 97:3 CH₂Cl₂/MeOH) para lograr 16 mg (74%) del producto deseado como una espuma blanca.

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,70 (2H), 7,29-7,12 (5H), 6,99 (2H), 5,61 (1H), 5,46-5,21 (1H), 5,10-4,88 (2H), 4,20-3,42 (12H), 3,23-2,61 (9H), 1,99-1,13 (6H), 0,91 (3H), 0,83 (3H), LCMS (ESI): 678 (M+H).

Ejemplo (compuesto 214)



(3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-1-benzil-3-(2,2-dimetil-5-[(metilamino)carbonil]aminopentil)[(4-metoxifenil)sulfonil]amino-2-

Ejemplo (compuesto 215)

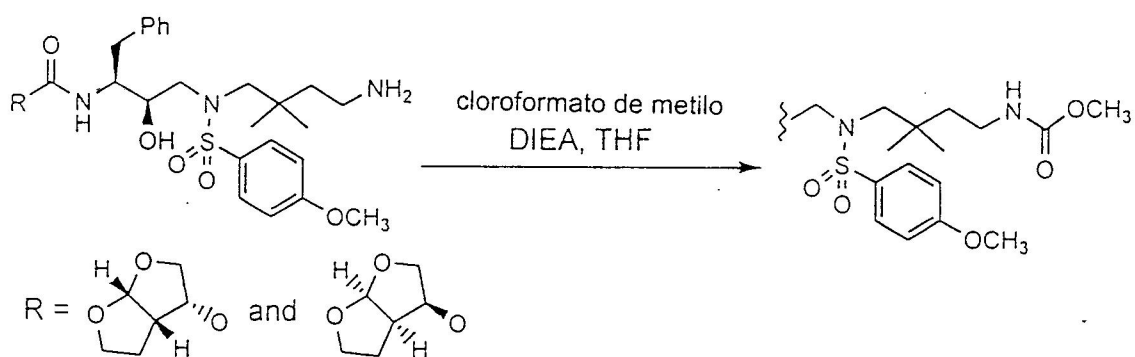
(3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-1-benzil-3-(2,2-dimetil-5-[(metilsulfonil)amino]pentil [(4-metoxifenil)sulfonil]amino-2-hidroxiopropil) carbamato y (3S,3aR,6aS) hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-1-benzil-3-2,2-dimetil-5-[(metilsulfonil)amino]pentil [(4-metoxifenil)sulfonil]amino-2-hidroxiopropil) carbamato.

Una solución de 20 mg (0,032 mmol) de una mezcla de 1:1 de (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-3-(5-amino-2,2-dimetilpentil) [(4-metoxifenil)sulfonil]amino-1-benzil-2-hidroxiopropil)carbamato y (3S,3aR,6aS)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-3-(5-amino-2,2-dimetilpentil) [(4-metoxifenil)sulfonil]amino-1-benzil-2-hidroxiopropil)carbamato (ejemplo (compuesto 212)) en 1,5 mL de THF anhidro a 0° C se trató con 6,0 µL (0,032 mmol) de N,N-diisopropiletilamina seguido por 2,5 µL (0,032 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La solución resultante se le permitió calentarse a TA con agitación.

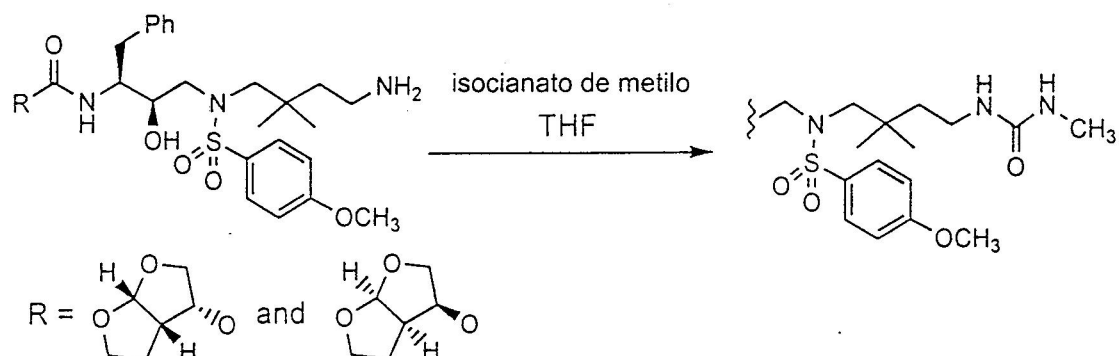
mediante filtración a través de celita y el filtrado se concentró hasta sequedad in vacuo. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y la solución se lavó con NaOH acuoso 1M (1x), agua (2x), secado sobre MgSO_4 y concentrada hasta sequedad. El producto crudo se sometió a cromatografía de destello (SiO_2 , 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 2M en MeOH) para lograr 0,45 g (75%) del producto deseado como una espuma blanca.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,70 (2H), 7,21 (SH), 6,99 (2H), 5,60 (1H), 5,00 (1H), 4,18-3,40 (8H), 3,30-2,63 (10H), 2,02- 1,30 (4H), 1,01 (3H), 0,88 (3H), MS(ESI): 606 (M+H).

Ejemplo (compuesto 218)



(3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-4-[(metoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilbutil[(4-metoxifenil)sulfonil)aminopropil) carbamato y (3S,3aR,6aS) hexahidrofuro [2,3-b] furan-3-il N-((1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-4-[(metoxicarbonil)

759
750Ejemplo (compuesto 219)

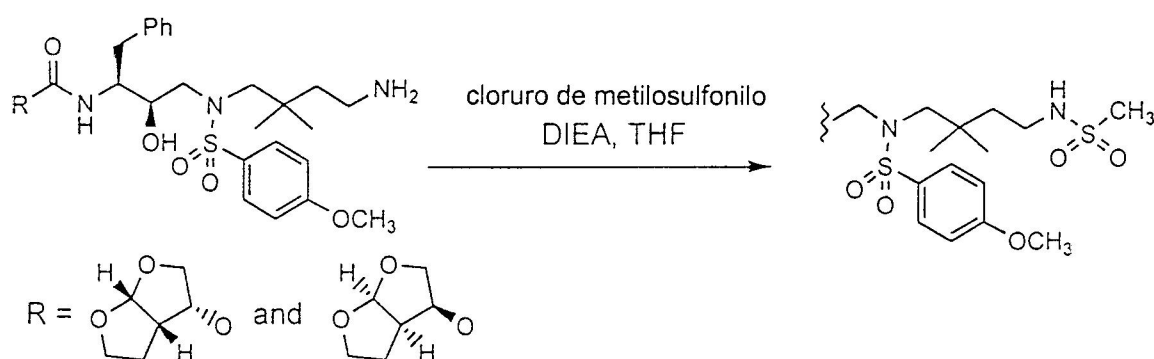
(3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-1-benzil-3-(2,2-dimetil-4-[(metilamino) carbonil]aminobutil)[(4-metoxifenil)sulfonil]amino-2-hidroxi propil)carbamato y (3S,3aR,6aS)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-1-benzil-3-(2,2-dimetil-4-(metil amino) carbonil]aminobutil)[(4-metoxifenil)sulfonil]amino-2-hidroxi propil) carbamato.

(3R, 3aS, 6aR) hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-3-(4-amino-2,2-dimetilbutil)[(4-metoxifenil)sulfonil]amino-1-benzil-2-hidroxi propil) carbamato y (3S, 3aR, 6aS)hexahidrofuro[2,3-b] furan-3-il N-((1S,2R)-3-(4-amino-2,2-dimetilbutil)[(4-metoxifenil)sulfonil]amino-1-benzil-2-hidroxi propil) carbamato (ejemplo(compuesto 217)) en 1,5 mL de THF anhidro se enfrió a 0° C y se trató con 2,5 µL (0,43 mmol) de metilisocianato. La solución resultante se le permitió calentarse a TA con agitación. Después de 2 horas la solución se concentró in vacuo y el residuo se sometió a cromatografía de destello

(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para lograr 16 mg (59%) del producto deseado como una espuma blanca.

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,74 (2H), 7,37-7,14 (SH), 7,02 (2H), 5,75-5,50 (2H), 5,01 (1H), 4,19-3,49 (9H), 3,40-2,70 (12H), 2,18-1,23 (4H), 1,03 (3H), 0,97 (3H), MS(ESI) 663 (M+H).

Ejemplo (compuesto 220)



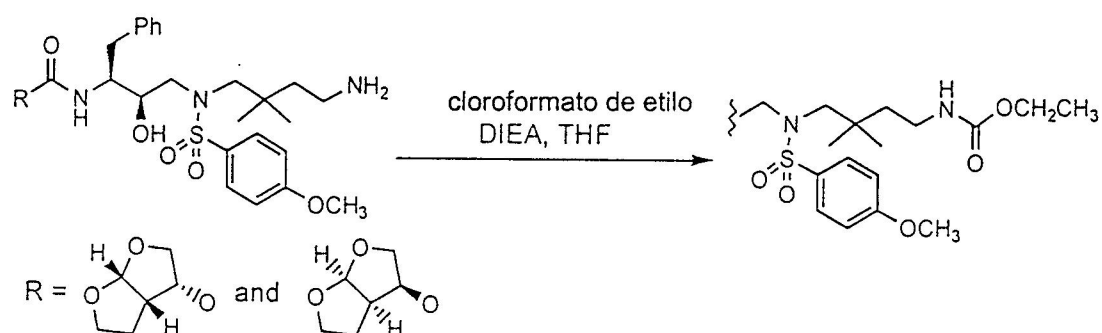
(3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1s, 2R)-1-benzil-3-2,2-dimetil-4-[(metilsulfonil)amino]butil[(4-metoxifenil)sulfonil]amino-2-hidroxipropil) carbamato y (3S,3aR,6aS)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1s, 2R)-1-benzil-3-2,2-dimetil-4-[(metilsulfonil)amino]butil[(4-metoxifenil)sulfonil]amino-2-hidroxipropil) carbamato.

Una solución de 25 mg (0,041 mmol) de una mezcla 1:1 de (3aS, 6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S, 2R)-3-(4-amino-2,2-dimetilbutil)[(4-metoxifenil)sulfonil]amino-1-benzil-2-hidroxipropil) carbamato y (3S,3aR,6aS)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-3-

361
752

(12H), 2,03-1,17 (6H), 0,98 (3H), 0,90 (3H), MS(ESI): 734 (M+H).

Ejemplo (Compuesto 226)



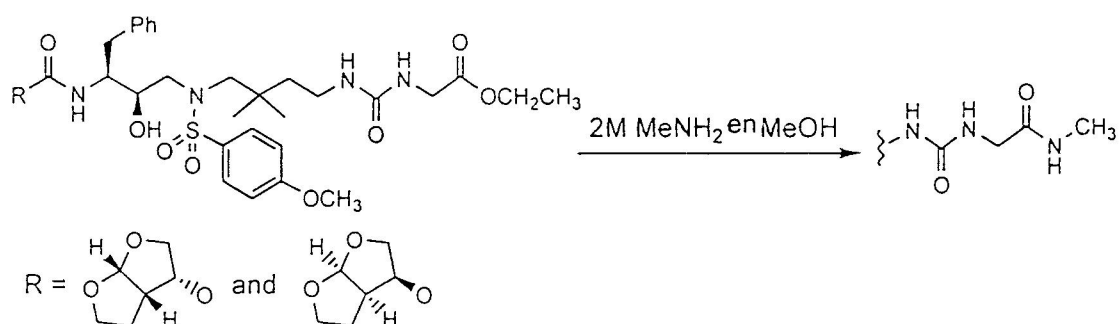
(3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-1-bencil-3-4-[(etoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilbutil [(4-metoxifenil)sulfonil]amino-2-hidroxi propil)carbamato y (3S,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-1-bencil-3-4-[(etoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilbutil [(4-metoxifenil)sulfonil]amino-2-hidroxi propil) carbamato.

Una solución de 30 mg (0,050 mmol) de una mezcla de 1:1 de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-3-(4-amino-2,2-dimetilbutil) [(4-metoxifenil)sulfonil] amino-1-bencil-2-hidroxipropil)carbamato y (3S,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-3-(4-amino-2,2-dimetilbutil) [(4-metoxifenil)sulfonil] amino-1-bencil-2-hidroxipropil)carbamato (Ejemplo (compuesto 217)) en 2ml de THF anhidro se enfriaron a 0°C y se trataron con 9,6 µL (0,055 mmol) de N,N-

262
753

(0,5 ml) se agregó clorohidrato de hidroxilamina (22 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó (sulfato de sodio), se evaporó y se cromatografió (sílica gel, hexano/acetato de etilo, 2:3) para proporcionar el compuesto del título como una espuma; ^1H NMR (CDCl_3 , señales para el mayo diastereomero): δ 0,85 (3H, s), 0,98 (3H, s), 1,3-1,7 (4H, m), 1,85 (3H, s), 2,1 (1H, dd), 2,58 (1H, d), 2,7-3,0 (4H, m), 3,1-3,3 (3H, m), 3,6-3,7 (3H, m), 3,8-4,0 (3H, m), 3,9 (3H, s), 4,05-4,15 (2H, m), 5,0 (1H, quartet), 5,6 (2H, d), 7,0 (2H, d), 7,15-7,25 (5H, m) 7,75 (2H, d); MS: 648 (MH^+); $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$.

Ejemplo (compuesto 228)



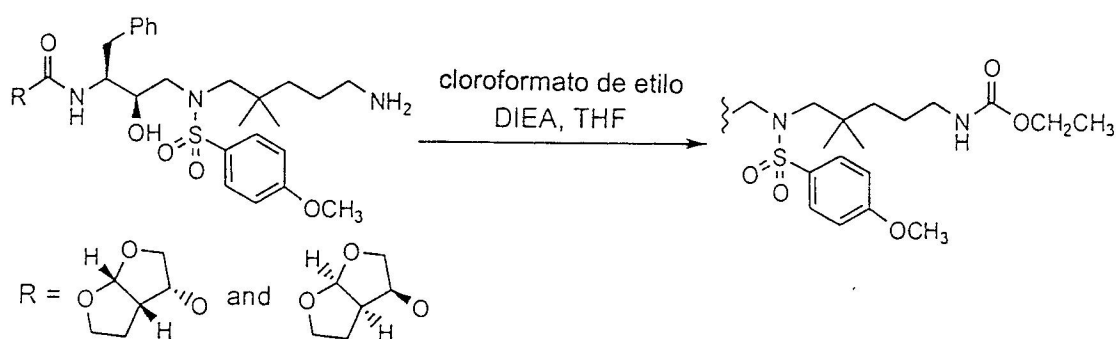
(3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S, 2R)-1-bencil-2-hidroxi-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6,6-dimetil-10,13-dioxo-4,9,11,14-tetraazapentadec-1-il carbamato y (3S,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il

263
754

calentarse a TA con agitación. Después de 18 horas la solución se concentró en vacío y el residuo se sometió a cromatografía de destello (SiO_2 , 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 2M en MeOH) para lograr 30 mg (89%) del producto deseado como una espuma blanca.

^1H NMR (CDCl_3): 7,69 (2H), 7,29-7,10 (5H), 6,96 (2H), 5,80-5,52 (2H), 4,99-4,23 (2H), 3,99-3,43 (11H), 3,35-3,02 (5H), 3,01-2,62 (8H), 2,01-1,24 (4H), 1,01 (3H), 0,93 (3H), MS (ESI): 677 (M+H).

Ejemplo (Compuesto 230)

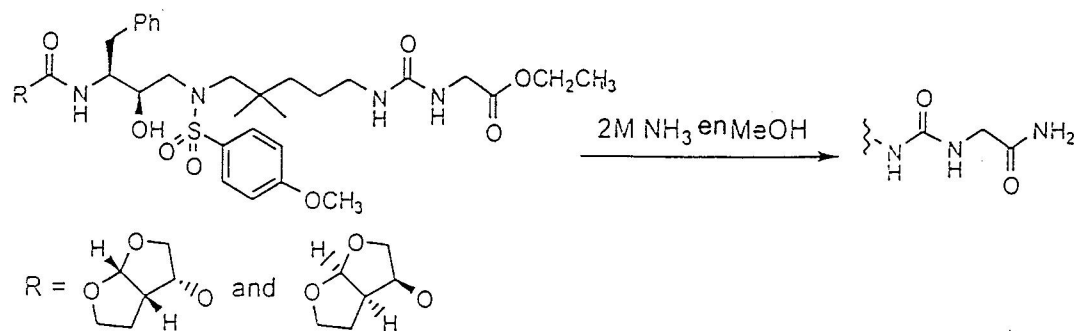


(3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S, 2R)-1-bencil-3-5-[(etoxicarbonil)amino]-2,2-dimetil pentil)[(4-metoxifenil)sulfonil]amino-2-hidroxipropil) carbamato y (3S,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-1-bencil-3-5-[(etoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilpentil)[(4-metoxifenil)sulfonil]amino-2-hidroxipropil)carbamato.

Una solución de 30 mg (0,048 mmol) de una mezcla de 1:1 de (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-

1,99-1,70 (1H), 1,54-1,18 (5H), 0,92 (3H), 0,84 (3H), MS
(ESI): 691 (M+H).

Ejemplo (Compuesto 232)



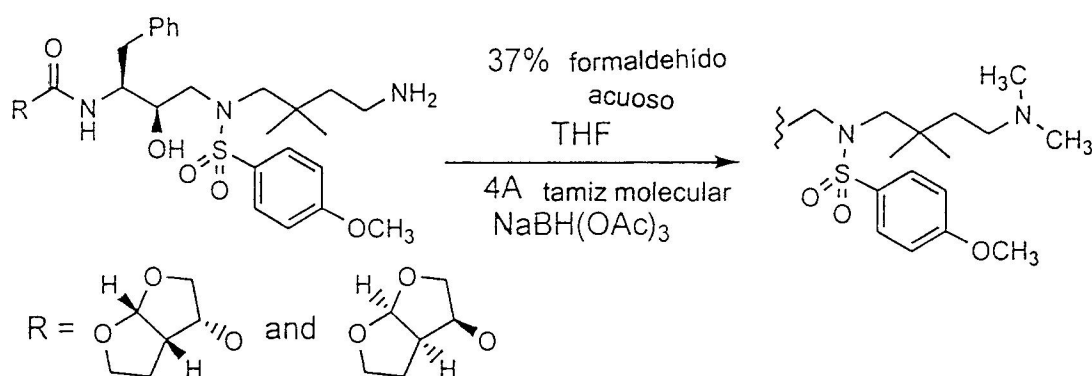
(3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-3-[5-((2-amino-2-oxoetil)amino)carbonilamino)-2,2-dimetilpentil] [(4-metoxifenil)sulfonyl]amino-1-bencil-2-hidroxipropil)carbamato y (3S,3aR,6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-3-[5-((2-amino-2-oxoetil)amino)carbonilamino)-2,2-dimetilpentil] [(4-metoxifenil)sulfonyl]amino-1-bencil-2-hidroxipropil)carbamato.

Una solución de 27 mg (0,036 mmol) de una mezcla de 1:1 de etil (3S,4R)-1-[(3R,3aS,6aR)hexadidrofuro[2,3-b]furan-3-iloxi]-3-bencil-4-hidroxi-6-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-8,8-dimetil-1,13-dioxo-2,6,12,14-tetraaza hexadecan-16-oato y etil (3S,4R)-1-[(3S,3aR,6aS)hexadidrofuro[2,3-b]furan-3-iloxi]-3-bencil-4-hidroxi-6-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-8,8-dimetil-1,13-dioxo-2,6,12,14-tetraazahexadecan-16-oato (ejemplo (compuesto 216)) en 6 ml de NH₃ en MeOH en un tubo sellado se agitó a TA.

solución se concentró en vacío y el residuo se sometió a cromatografía de destello (SiO_2 , 95:2 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 2m en MeOH) para lograr 31 mg (89%) del producto deseado como una espuma blanca.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,74 (2H), 7,36-7,19 (6H), 7,02 (2H), 5,74-5,38 (2H), 4,98 (2H), 4,20 (1H), 4,12-3,46 (12H), 3,41-2,67 (13H), 2,04-1,22 (6H), 1,01-0,86 (6H). MS (ESI): 755 ($\text{M}+\text{Na}$).

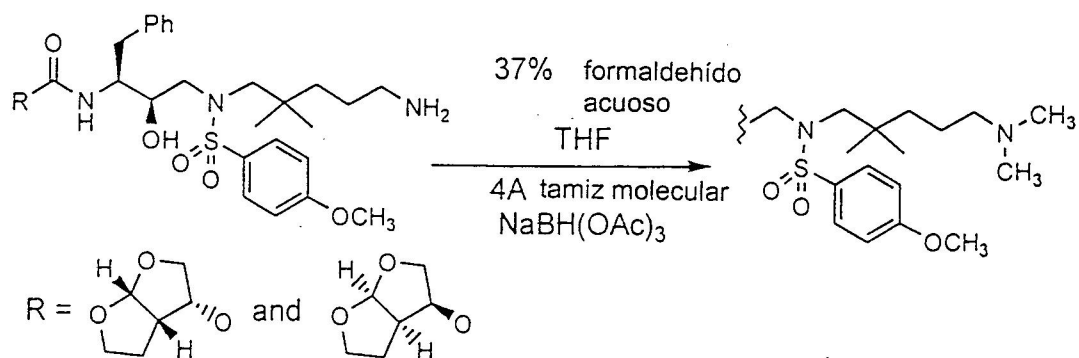
Ejemplo (Compuesto 238)



(3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-1-bencil-3-[4-(dimetilamino)-2,2-dimetilbutil] [(4-metoxi fenil)sulfonil]amino-2-hidroxipropil) carbamato y (3S,3aR,6aS) hexahidrofuro [2,3-b] furan-3-il N-((1s,2R)-1-benzil-3-[4-(dimetilamino)-2,2-dimetilbutil] [(4-metoxi fenil)sulfonil]amino-2-5 hidroxipropil) carbamato

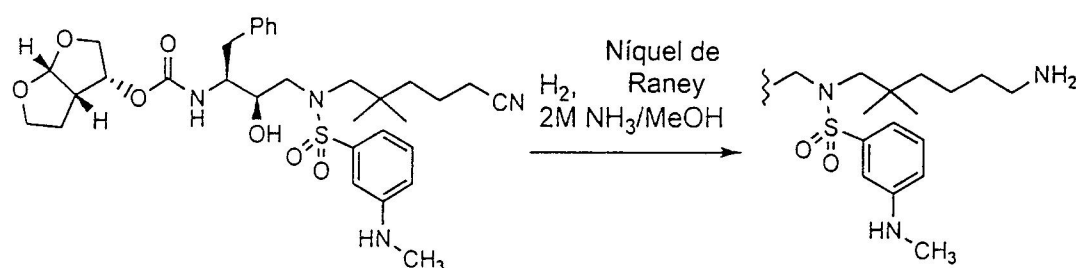
266
757

Ejemplo (compuesto 239)



(3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-1-benzil-3-[5-(dimetilamino)-2,2-dimetilpentil] [(4-metoxi fenil)sulfonil]amino-2-hidroxipropil) carbamato y (3S, 3aR,6aS) hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-1-benzil-3-[5-(dimetilamino)-2,2-dimetilpentil] [(4-metoxi fenil)sulfonil]amino-2-hidroxipropil) carbamato.

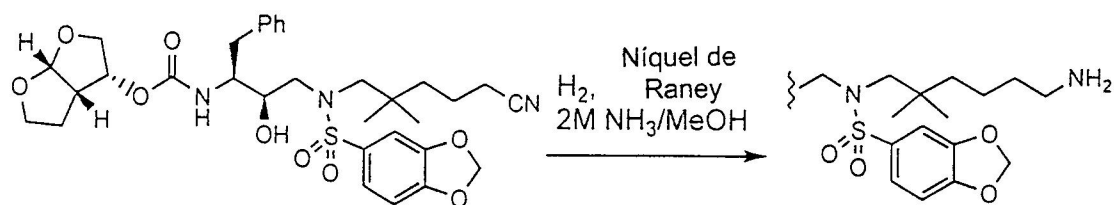
Una solución de 50 mg (0,081 mmol) de una mezcla de 1:1 de (3R, 3aS, 6aR)hexahidrofuro[2,3-b] furan-3-il N-((1S,2R)-3-(5-amino-2,2-dimetilpentil) [(4-metoxifenil)sulfonil]amino-1-benzil-2-hidroxipropil) carbamato y (3S, 3aR, 6aS)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-3-(5-amino-2,2-dimetilpentil) [(4-metoxifenil)sulfonil]amino-1-benzil-2-hidroxipropil) carbamato y 0,033 mL (0,41 mmol) de 37% de formaldehído acuoso en 5 mL de THF fueron tratados con 87 mg (0,41 mmol) de NaBH(OAc)₃ seguido por 150 mg de tamizados moleculares 4A en polvo. La mezcla resultante fue agitada a TA durante 18 horas, filtrada para remover los sólidos, y el filtrado fue concentrado

Ejemplo (compuesto 241)

(3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-[(1S,2R)-3-((6-amino-2,2-dimetilhexil)[3-(metilamino)fenil]sulfonilamino)-1-benzil-2-hidroxipropil] carbamato

(3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-[(1S,2R)-1-benzil-3-((5-ciano-2,2-dimetilpentil)[3-(metilamino)fenil]sulfonilamino)-2-hidroxipropil]carbamato (obtenido a través de un protocolo directamente análogo al ejemplo (compuesto 245)) y aproximadamente 50 mg de níquel Raney (lavado con agua y luego con MeOH) en 40 ml de NH₃ 2M/MeOH fue sometido a hidrogenación a 40 psi. Después de 1,5 horas, la vasiija fue purgada con nitrógeno, el catalizador fue removido por filtración a través de celita y el filtrado concentrado hasta ser secado in vacuo. El residuo fue sometido a cromatografía flash. (SiO₂, 9:1 CH₂Cl₂, 2M NH₃ en MeOH) para lograr 0,13 g (72%) de la amina deseada como una espuma blanca.

¹H-RMN (CDCl₃): 7,31-7,12 (in, 6H), 7,01 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,75 (dd, 1H), 5,60 (d, 1H), 5,29 (d,

268
759Ejemplo (compuesto 244)

(3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-(1S,2R)-3-
 [(6-amino-2,2-dimetilhexil) (1,3-benzodioxol-5-
 ilsulfonil) amino]-1-benzil -2-hidroxipropilcarbamato.

Una mezcla de 0,31 g (0,47 mmoles) de (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)(5-ciano-2,2-dimetilpentil)amino]-1-benzil-2-hidroxipropilcarbamato (obtenido vía un protocolo directamente análogo al ejemplo (compuesto 245)) y aproximadamente 50 mg de níquel Raney (lavado con agua y luego en MeOH) en 40 mL de NH₃/MeOH al 2M fue sometido a hidrogenación a 45 psi. Después de 2,5 horas la vasija fue purgada con nitrógeno, el catalizador removido por filtración a través de celita y el filtrado fue concentrado hasta secarse en vacío. El residuo fue sometido a cromatografía flash (SiO₂, 9:1 CH₂Cl₂/2M NH₃ en MeOH) para lograr 0,27 g (90%) de la amina deseada como una espuma blanca.

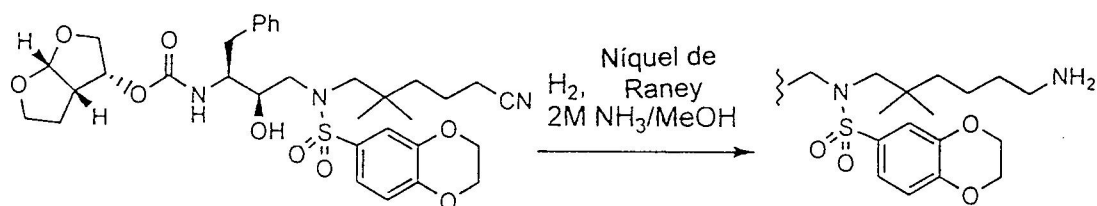
H¹-RMN (CDCl₃): 7,33 (d, 1H), 7,28-7,13 (m, 6H), 6,87 (d, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,60 (d, 1H), 5,31 (m, 1H), 5,00 (q,

289
766

2,3-dihidro-1,4-benzodioxine-6-sulfonamida, 0,20 g (0,68 mmol) de (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-il(4-nitrofenil)carbonate, y 0,22 mL (1,2 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 20 mL de MeOH se calentó a 50° C con agitación. Después de 18 horas la solución fue enfriada a TA y concentrada en vacío. En residuo se disolvió en CH₂Cl₂. La solución resultante fue lavada con 1M NaOH acuoso (1x), agua (3x), secado sobre MgSO₄, y concentrado para secado. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de flash (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) para dar 0,36 g (88%) del compuesto deseado como una espuma blanca.

¹H NMR (CDCl₃): 7,30-7,12 (m, 7H), 6,96 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,29 (m, 4H), 4,02 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,80 (t, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,21-3,01 (m, 3H), 2,94 (d, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,70-1,30 (m, 6H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H). MS(ESI): 680 (N+Na).

Paso 6:

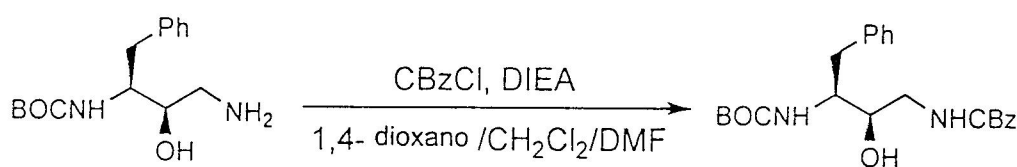


270
761

Después de 18 horas la solución se concentró en vacío y el residuo se sometió a cromatografía de flash. (SiO_2 , 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2\text{M NH}_3$ en MeOH) para lograr 58 mg (87%) del compuesto deseado como una espuma blanca.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,37-7,19 (m, 7H), 7,02 (d, 1H) 5,67 (d, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,85 (t, 1H), 4,36 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,00-3,81 (m, 3H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,25-2,70 (m, 9H), 2,99 (s, 3H), 1,60 (m, 3H), 1,49-1,23 (m, 5H), 0,99 (m, 6H), MS(ESI): 762(M+Na).

Ejemplo (compuesto 257)



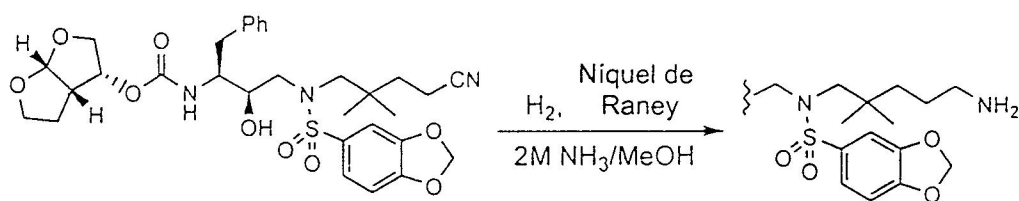
Benzil N-(2R,3S)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-4-fenilbutil carbamato.

Una solución de 20,0 g (71,3 mmol) de tert-butil N-(1S,2R)-3-amino-1-benzil-2-hidroxipropil]carbamato en 1 L de 4:1:1 dioxano/ CH_2Cl_2 /DMF a 0° C fue tratado con 13,7 mL (78,4 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. Una pequeña cantidad de sólido se precipitó en este punto. La mezcla fue tratada con 10,2 mL (71,3 mmol) de benzilcloroformato

287
762

Una solución de 0,50 g (1,1 mmol) de carbamato (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b] furan-3-il N-(1S,2R)-1-benzil-3-[(4-ciano-2,2-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropilo, 0,27 g (1,2 mmol) de cloruro de 3,4-metilenedioxibenzenosulfonilo, 0,23 mL (1,3 mmol) de N,N-diisopropiletilamina, y 13 mg de DMAP en 15 mL de THF anhidroso fueron agitados a temperatura de cuarto. Después de 18 horas la solución fue concentrada en vacío y el residuo sometido a cromatografía flash (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/2M NH₃ en MeOH) para producir 0,63 g (91%) del producto deseado como una espuma blanca. RMN (CDCl₃): 7,32 (d, 1H), 7,30-7,14 (m, 6H), 6,90 (d, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,61 (d, 1H), 4,99 (q, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,81 (m, 3H), 3,76-3,58 (m, 3H), 3,14 (dd, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,71 (dd, 1H), 2,37 (t, 2H), 1,74 (t, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 0,98 (s, 6H), MS(ESI): 652 (M+Na).

Etapa 7:

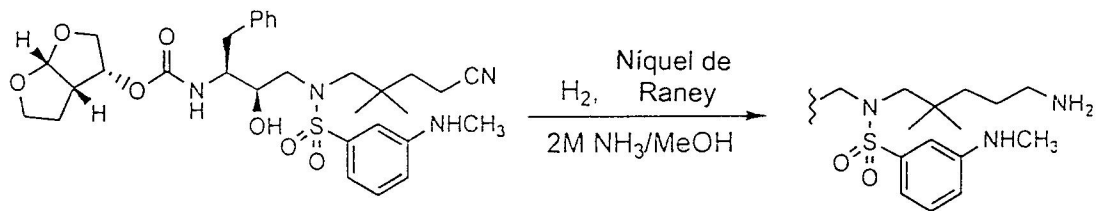


Carbamato de (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b] furan-3-il N-(1S,2R)-3-[(5-amino-2,2-dimetilpentil)(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)amino]-1-benzil-2-hidroxipropilo.

777
763

Una solución de 0,35 g (0,49 mmol) de carbamato (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b] furan-3-il N-(1S,2R)-1-benzil-3-[(3-[(tert-butoxicarbonil)(metil) amino](fenil sulfonil)(4-ciano-2,2-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi propilo en 20 mL de TFA/CH₂Cl₂ en proporción de 1:1 fueron agitados a temperatura de cuarto durante 2 horas y luego concentrado en vacío. El residuo fu disuelto en CH₂Cl₂. La solución fue lavada con NaOH acuoso al 1M (1x), salmuera acuosa (3x), secada sobre MgSO₄, y concentrada a presión reducida para proporcionar 0,29 g (95%) del producto deseado como un aceite viscoso sin color. RMN (CDCl₃): 7,40-7,19 (m, 7H), 7,08 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,68 (d, 1H), 5,02 (q, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,23-3,62 (m, 7H), 3,34-2,84 (m, 8H), 2,79 (dd, 1H), 2,42 (t, 2H), 1,80 (t, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,01 (s, 6H), MS(ESI): 615 (M+H).

Etapa 3:

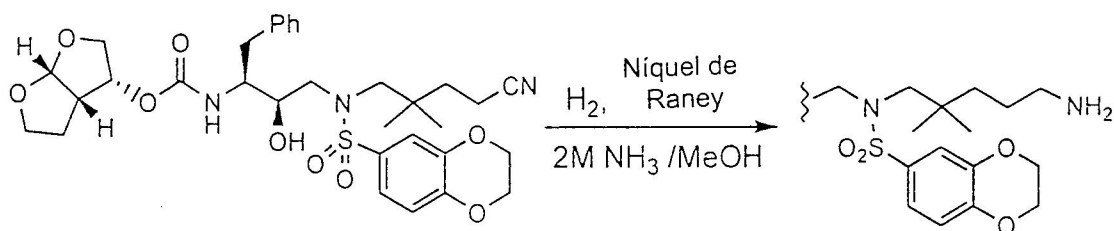


Carbamato de (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b] furan-3-il N-[(1S,2R)-3-((5-amino-2,2-dimetilpentil)[3-(metil amino) fenil]sulfonilamino)-1-benzil-2-hidroxi propilo].

223
769

suministrar el compuesto titulo como una espuma; ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,90 (6H, s), 1,15 (1H, dd), 1,30-1,45 (3H, m), 1,75 (3H, s), 2,05-2,15 (2H, m), 2,2 (1H, d), 2,7-2,8 (2H, m), 2,9 (1H, dd), 2,95 (1H, d), 3,3-3,5 (3H, m), 3,52-3,60 (2H, m), 3,7 (3H, s), 3,75-3,83 (3H, m), 4,8 (1H, dt), 5,15 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,1 (2H, s) 7,05 (1H, d), 7,10-7,25 (7H, m), 7,35 (1H, d) MS: 676,2 (MH^+); $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$.

Ejemplo (compuesto 262)



Carbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-((1S,2R)-3-[(5-amino-2,2-dimetilpentil)(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)amino]-1-benzil-2-hidroxipropilo).

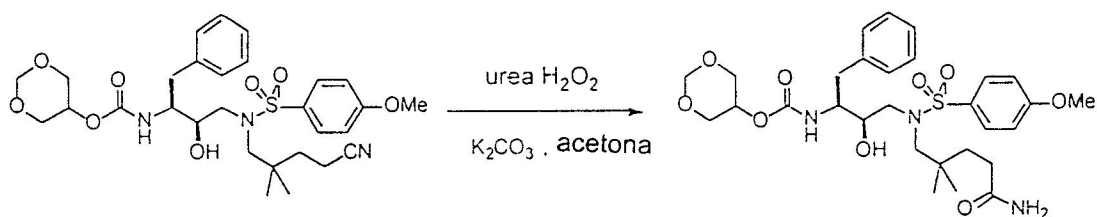
Una mezcla de 0,53 g (0,82 mmol) de Carbamato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-(1S,2R)-1-benzil-3-[(4-ciano-2,2-dimetilbutil)(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)amino]-2-hidroxipropilo (obtenido de una manera directa análoga a aquella

274
765

Una solución del producto de la etapa d (aproximadamente 0,19 g) e isocianato de metilo (0,36 mL, 6,1 mmol) en diclorometano (2 mL) fue agitado a temperatura ambiente durante 64 horas. El disolvente fue evaporado y el residuo fue cromatografiado (gel de sílice, cloroformo/metanol, 98:2) para suministrar el compuesto titulo (0,11 g, 64%) como una espuma blanca;

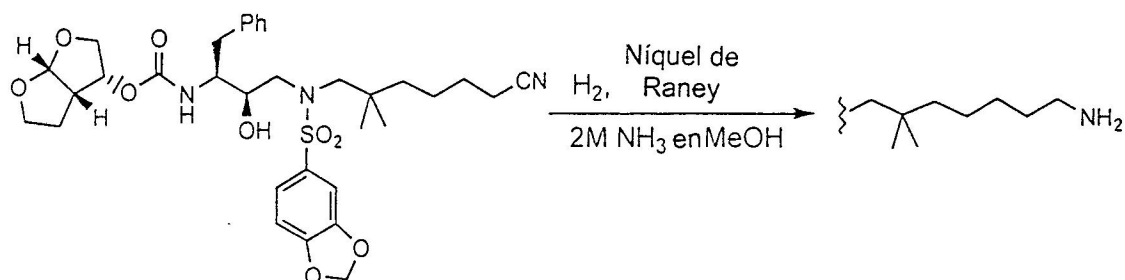
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,9 (3H, s), 0,92 (3H, s), 1,13 (1H, dd), 1,20-1,35 (2H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 2,2 (1H, dd), 2,54 (3H, d), 2,7-2,8 (2H, m), 2,9 (1H, dd), 2,95 (1H, dd), 3,30-3,43 (5H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,7 (1H, td), 3,75 (1H, br quartet), 3,85 (1H, dd), 3,88 (1H, t), 4,8 (1H, dt), 5,1 (1H, d), 5,5 (1H, d), 6,15 (2H, s), 6,9 (1H, quartet), 7,03 (1H, d), 7,1-7,25 (7H, m), 7,32 (1H, d); MS: 692,1 (MH^+); $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_{30}\text{O}_{11}\text{S}$.

Ejemplo (Compuesto 273)



Ester de {(1S,2R)-1-Benzil-3-[(4-carboxamida-2,2-dimetil-butil)-(4-metoxi-bencenosulfonilo)-amino]-2-hidroxi-propil}-ácido carbámico [1,3] dioxan-5-il.

Etapa 5:



Carbamato de (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)(7-amino-2,2-dimetilheptil)amino]-1-bencil-2-hidroxipropilo].

De acuerdo con el ejemplo 245, etapa 6, Carbamato de (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)(6-ciano-2,2-dimetilheptil)amino]-1-bencil-2-hidroxipropilo]. fue sometido a hidrogenación con nickel Raney para proporcionar la amina primaria deseada como una espuma blanca en una producción de 89%.

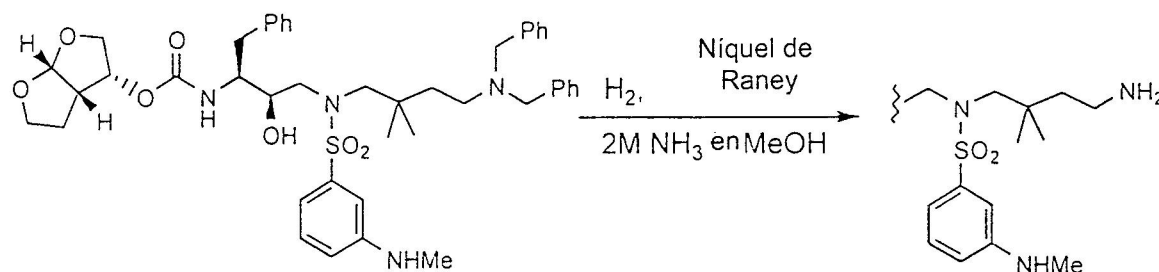
NMR (CDCl₃): 7,40 (d, 1H), 7,28-7,16 (m, 6H), 6,86 (d, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,75 (d, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,60-3,70 (br, 2H), 4,21-3,61 (m, 6H), 3,25-2,71 (m, 10H), 1,85-1,24 (m, 10H), 0,95 (d, 6H).

736
767

[N,N-dibenzilamino]-2,2-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi-
propilo.

De acuerdo con el ejemplo 258, etapa 2, el Carbamato de (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-(1S,2R)-1-bencil-3-[(tert-butoxicarbonil)(metil) amino]fenil sulfonil)(4-[N,N-dibenzilamino]-2,2-dimetilbutil) amino]-2-hidroxi-
propilo fue sometido a desprotección TFA para proporcionar el producto deseado en una producción de 96%
MS(ESI): 786 (M+H).

Etapa 3:

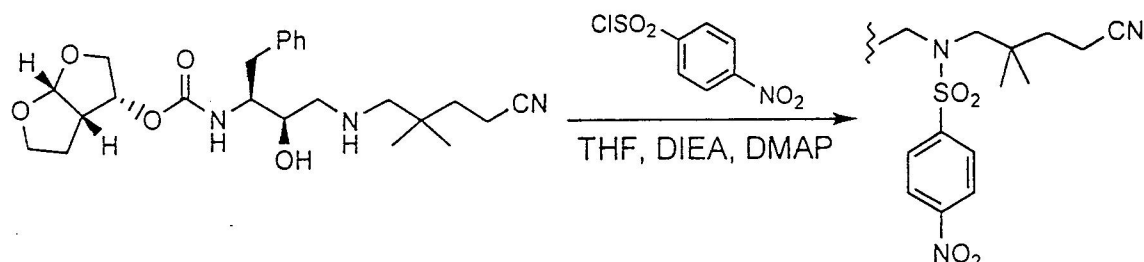


Carbamato de (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-(metilamino)fenilsulfonil)(4-amino-2,2-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi-
propilo.

De acuerdo con el ejemplo 245, etapa 6, el Carbamato de (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-(metilamino)fenilsulfonil)(4-[N,N-dibencilamino]-2,2-dimetilbutil)amino]-2-hidroxi-
propilo fue sometido a reducción con Níquel Raney para

Ejemplo (Compuesto 287)

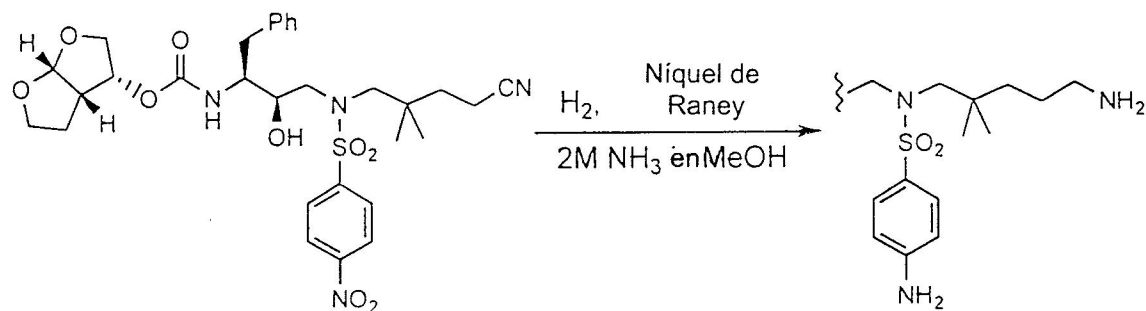
Etapa 1:



Carbamato de (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il
N-(1S,2R)-1-bencil-3-[(4-nitrofenilsulfonil)(4-ciano-2,2-
dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropilo.

De acuerdo con el ejemplo 257, etapa 6, el Carbamato de
(3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il N-(1S,2R)-1-
bencil-3-[(4-ciano-2,2-dimetilbutil) amino] -2-
hiroxipropilo (ejemplo 257, etapa 5) fue sometido a
sulfonilación con cloruro de 4-nitrobencenesulfonilo para
proporcionar la sulfonamida deseada como una espuma
amarillo clara en una producción de 82%. MS(ESI): 653
(M+Na).

Etapa 2:

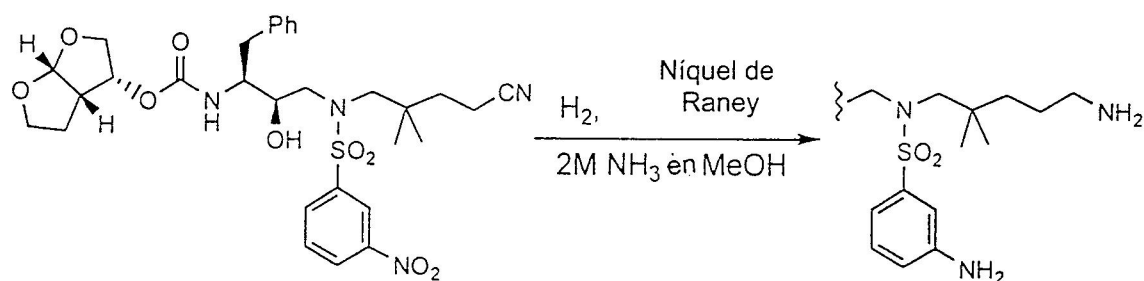


338
769

(3R,3aS,6aR) hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-nitrofenilsulfonil)(4-ciano-2,2-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropilo.

De acuerdo con el ejemplo 257, etapa 6, (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-1-bencil-3-[(4-ciano-2,2-dimetilbutil)amino]-2-hiroxipropilo (ejemplo 257, etapa 5) fue sometido a sulfonilación con cloruro de 3-nitrobencenesulfonilo para proporcionar la sulfonamida deseada como una espuma blanca en una producción de 80%. MS(ESI): 653 (M+Na).

Etapa 2:



(3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-aminofenilsulfonil)(5-amino-2,2-dimetilpentil)amino]-2-hidroxipropilo.

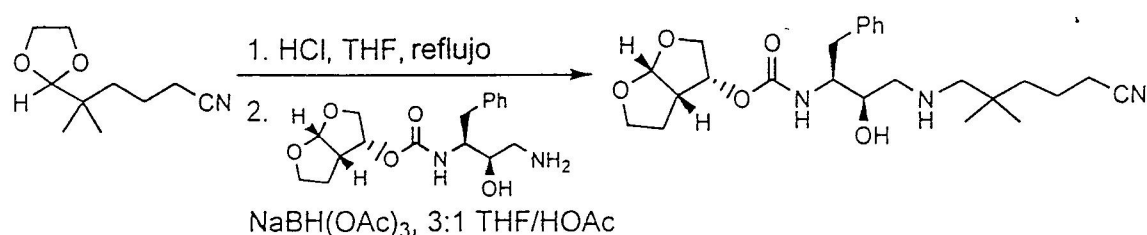
De acuerdo con el ejemplo 245, etapa 6, (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-nitrofenilsulfonil)(4-ciano-2,2-dimetilbutil)amino]-2-hiroxipropilo fue sometido a hidrogenación con níquel Raney para proporcionar la amina deseada en una espuma blanca en una producción de 91%.

279
770

NMR (CDCl₃): 7,37-7,08 (m, 8H), 7,00 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 5,64 (d, 1H), 5,05 (q, 1H), 4,13-3,79 (m, 6H), 3,70 (m, 2H), 3,36-3,00 (m, 4H), 2,98-2,57 (m, 6H), 2,50-1,70 (br, 2H), 1,75-1,23 (m, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).
MS(ESI): 605 (M+H).

Ejemplo (Compuesto 289)

Etapa 1:



(3R,3aS,6aR) hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-1-bencil-3-[(5-ciano-2,2-dimetilpentil)amino]-2-hidroxipropilo.

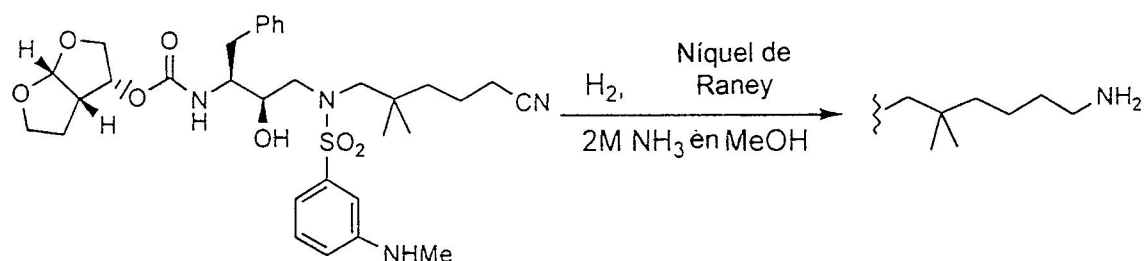
De acuerdo con el ejemplo 18, etapas 1 y 2, 4-(1,3-dioxalan-2-il)-4-metilpentanonitrilo fue sometido a hidrolisia acidica seguido por aminación reductiva con (3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il carbamato de N-[(1S,2R)-3-amino-1-bencil-2-hiroxipropilo] (ejemplo 257, etapa 4) excepto que se uso THF/ ácido acético glacial en proporción 3:1 como el disolvente en la segunda etapa. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/2M NH₃ en MeOH).

280
771

(3R,3aS,6aR) - Hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-1-benzil-3-[(3-(metilamino)fenilsufonil)(5-ciano-2,2-dimetilpentil)amino]-2-hidroxiopropilo.

De acuerdo con el ejemplo 258, Etapa 2, el (3R,3aS,6aR) Hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-1-benzil-3-[(3-[(tert-butoxicarbonil)(metil) amino]fenilsufonil)(5-ciano-2,2-dimetilpentil)amino]-2-hidroxiopropilo. Fue sometido a desprotección TFA para proporcionar el producto deseado en una producción del 94%. MS (ESI): 629 (M+H).

Etapa 4:



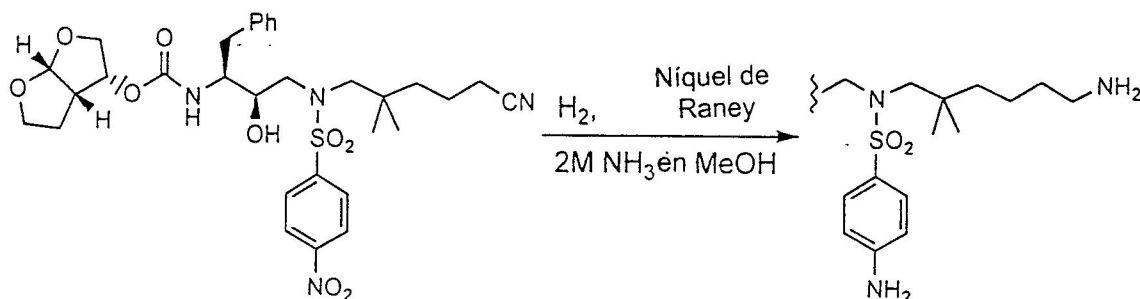
(3R,3aS,6aR) - Hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-1-benzil-3-[(3-(metilamino)fenilsufonil)(6-amino-2,2-dimetilhexil)amino]-2-hidroxiopropilo.

De acuerdo con el ejemplo 245, Etapa 6, el (3R,3aS,6aR) Hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-1-benzil-3-[(3-(metilamino)fenilsufonil)(5-ciano-2,2-dimetilpentil)amino]-2-hidroxiopropilo. Fue sometido a

281,
772

amarilla clara en una producción del 87%. MS (ESI): 667 (M+Na).

Etapa 2:



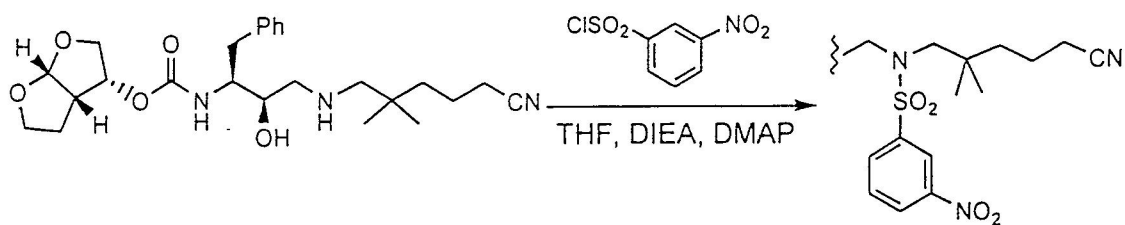
(3R,3aS,6aR) - Hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-1-benzil-3-[(4-aminosulfonil) (6-amino-2,2-dimetilhexil) amino] -2-hidroxipropilo.

De acuerdo con el Ejemplo 245, Etapa 6, el (3R,3aS,6aR) Hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-1-benzil-3-[(4-nitrofenilsufonil) (5-ciano-2,2-dimetilpentil) amino] -2-hidroxipropilo.

Fue sometido a hidrogenación con níquel Raney para proporcionar la amina primaria deseada como una espuma blanca en una producción del 79%. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,60 (d, 2H), 7,33-7,18 (m, 5H), 6,75 (d, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,49 (d, 1H), 5,02 (q, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,09 (t, 1H), 4,01-3,65 (m, 5H), 3,27-2,50 (m, 12H), 1,70-1,23 (m, 8H), 0,95 (d, 6H). MS (ESI): 619 (M+H).

Ejemplo (Compuesto 291)

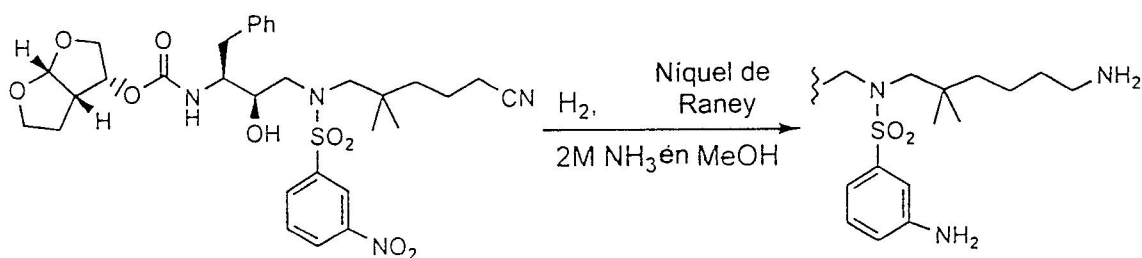
Etapa 1:



(3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il carbamato de
N-(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-nitrofenilsulfonil)(5-ciano-2,
2-dimetilpentil)amino]-2-hidroxipropilo

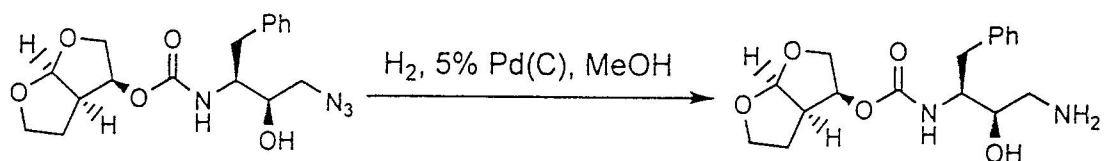
De acuerdo con el ejemplo 257, etapa 6,
(3R,3aS,6aR)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il carbamato de
N-(1S,2R)-1-bencil-3-[(5-ciano-2,2-dimetilpentil)amino]-
2-hidroxipropilo (ejemplo 289, etapa 1) es sometido a
sulfonilación con cloruro de 3-nitrobenzenesulfonilo para
proporcionar la sulfonamida como una espuma blanca en una
producción de 90%. MS(ESI): 667 (M+Na).

Etapa 2:



283
779

Etapa 3:

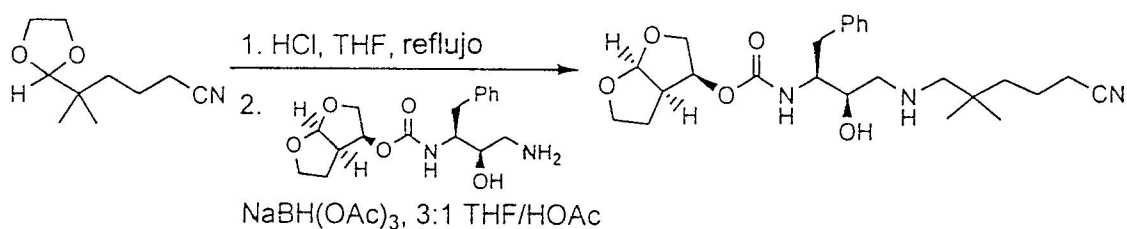


(3S,3aR,6aS)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-3-amino-1-bencil-2-hidroxipropilo].

De acuerdo al ejemplo 257, etapa 4,

(3S,3aR,6aS)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-3-azido-1-bencil-2-hidroxipropilo]. Fue sometido a hidrogenación catalítica. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2\text{M NH}_3$ en MeOH) para proporcionar la amina deseada como un sólido amarillo pálido en una producción de 77%. MS(ESI): 337 (M+H).

Etapa 4:

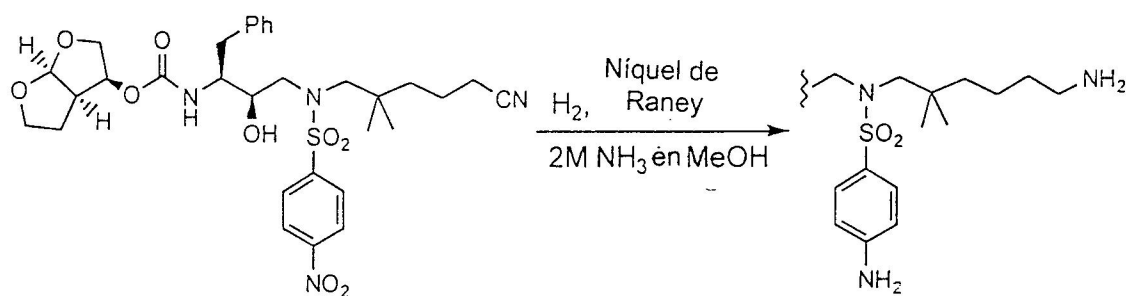


284
775

De acuerdo con el ejemplo 257, etapa 6,

(3S,3aR,6aS)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-1-bencil-3-[(5-ciano-2,2-dimetilpentil)amino]-2-hidroxipropilo] fue sometido a sulfonilación con cloruro de 4-nitrobenzenesulfonilo para proporcionar la sulfonamida deseada como una espuma blanca 93% de producción. MS(ESI): 667 (M+Na).

Etapa 6:



(3S,3aR,6aS)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-1-bencil-3-[(4-aminofenilsulfonil)(6-amino-2,2-dimetilhexil)amino]-2-hidroxipropilo

De acuerdo al ejemplo 245, etapa 6,

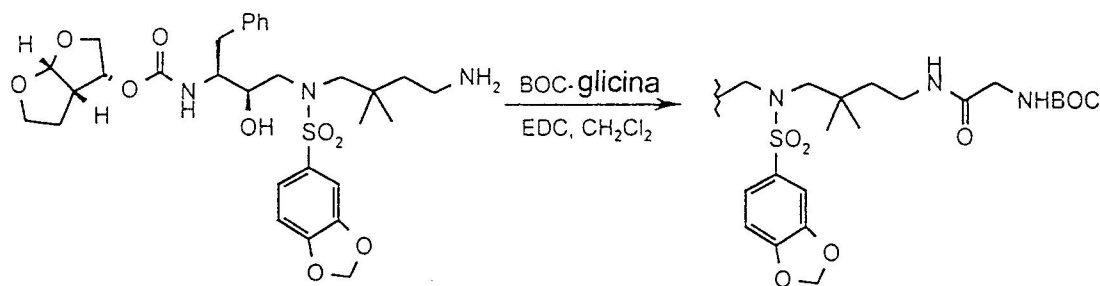
(3S,3aR,6aS)hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-1-bencil-3-[(4-nitrofenilsulfonil)(5-ciano-2,2-dimetilpentil)amino]-2-hidroxipropilo fue sometido a hidrogenación con níquel Raney para proporcionar la amina

Ejemplo (Compuesto 494) NMR (CDCl₃): 7,28 (dd, 1H), 7,23-7,07 (m, 6H), 6,84 (d, 1H), 6,17-5,59 (m, 4H), 5,54 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,92 (q, 1H), 4,10-3,90 (m, 2H), 3,89-3,27 (m, 7H), 3,18-2,57 (m, 10H), 1,50 (m, 3H), 1,25 (m, 5H), 0,83 (d, 6H).

Ejemplo (Compuesto 496) NMR (CDCl₃): 7,28 (dd, 1H), 7,22-7,05 (m, 6H), 6,85 (d, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,57 (d, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,18 (br s, 1H), 3,94 (t, 1H), 3,89-3,22 (m, 10H), 3,18-2,60 (m, 7H), 1,70-1,08 (m, 14H), 0,86 (d, 6H).

Ejemplo (Compuesto 520)

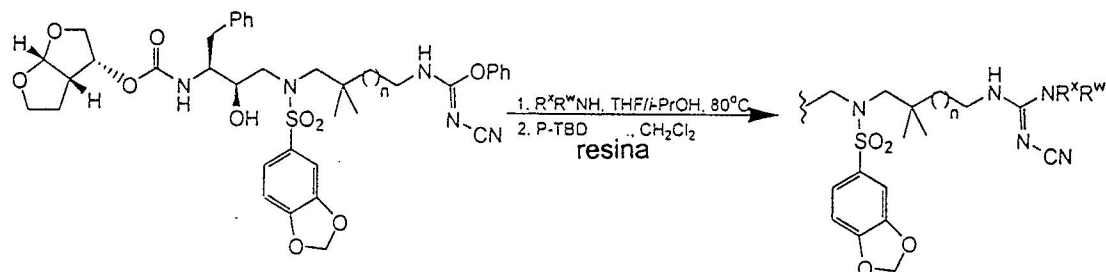
Etapa 1:



(3R,3aS,6aR) hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il carbamato N-(1S,2R)-3-[(4-[(tert-butoxicarbonilamino)acetilamino]-2,2-dimetilbutil)(1,3-benzodioxol-5-il sulfonil)amino]-1-bencil-2-hidroxipropilo.

386
777

Ejemplos (Compuestos 560 - 575)



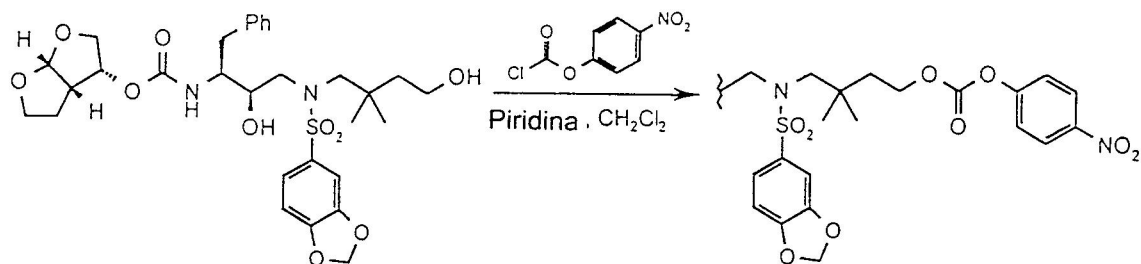
Los procedimientos para las reacciones de los compuestos 556 a 559 con diversas aminas usando la resina P-TBD para remover el fenol por productos:

Las siguientes reacciones fueron llevadas a cabo en paralelo y fueron hechas en tubos sellados y recubiertos con teflón equipados con agitadores magnéticos. Las soluciones de 0,026 mmol de materiales de partida 556, 557, 558 y 559 en 3 mL de THF/i-PrOH en proporción de 1:1 fueron tratados con exceso (40 equivalente) de amina. Amoníaco y MeNH₂ fueron agregados como soluciones a 2 M en MeOH y EtOH respectivamente; Me₂NH fue agregado como una solución 2 M en THF; y n-PrNH₂ fue agregado limpio. Las vasijas fueron tapadas y las soluciones calentadas a 80 °C con agitación. Después de 3 horas las vasijas fueron enfriadas a temperatura del cuarto y examinadas por tlc el cual indicó que todas las reacciones estuvieron completas. Las soluciones fueron enfriadas a temperatura de cuarto y evaporadas bajo una corriente de nitrógeno. Los residuos resultantes fueron disueltos en 3

ilsulfonil) (2,2-dimetil-4-hidroxibutil) amino] -1-bencil-2-hidroxipropilo

Una solución de 0,67 g (0,91 mmol) de (3R,3aS,6aR) - hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil) (4-[tert-butildimetilsiloxi]-2,2-dimetilbutil) amino] -1-bencil-2-hidroxipropilo en 25 mL de AcOH/TFH/H₂O en una proporción de 3:1:1 fue agitada a temperatura de cuarto durante 3 horas y luego concentrada en vacío. El producto crudo fue cromatografía flash (SiO₂, hexano/EtOAc) para proporcionar 0,50 g (89%) del alcohol deseado como una espuma blanca. MS (ESI) : 621 (M+H).

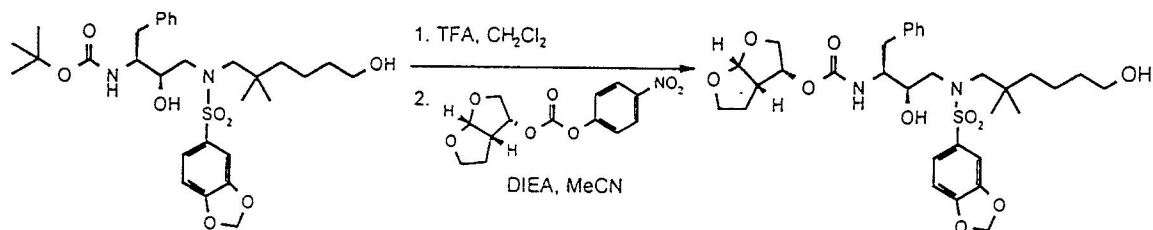
Etapas 4:



(3R,3aS,6aR) - hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-il carbamato de N-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil) (2,2-dimetil-4-[(4-nitrofeniloxi) carboniloxi]butil) amino] -1-bencil-2-hidroxipropilo

desilataado para proporcionar el compuesto deseado como una espuma blanca. MS (ESI) : 593 (M+H).

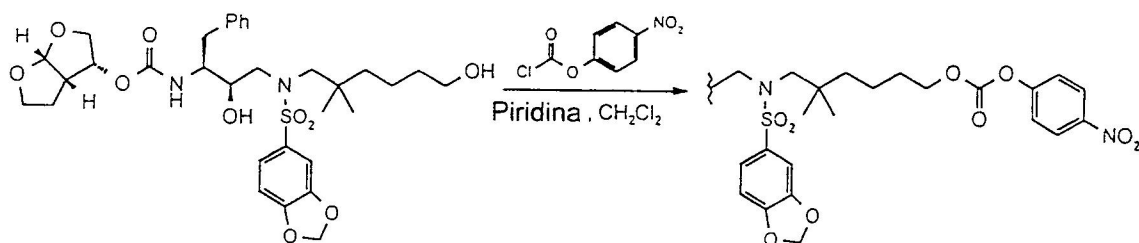
Etapaa 2:



(3R,3aS,6aR) hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-il
carbamato de N-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-
ilsulfonil)(2,2-dimetil-6-hidrohexil)amino]-1-benzil-2-
hidroxipropilo

De acuerdo con el ejemplo 245, etapas 4 y 5, tert-butil carbamato de N-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)(2,2-dimetil-6- hidrohexil)amino]-1-benzil-2-hidroxipropilo fue convertido al producto deseado el cual fue obtenido como una espuma blanca. MS (ESI) : 671 (M+Na).

Etapaa 3:

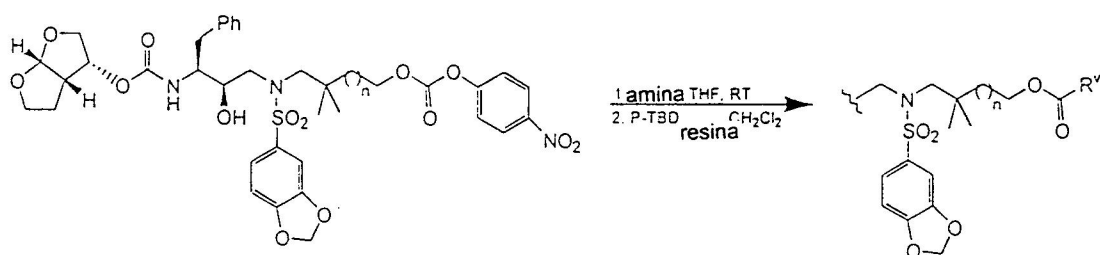


289
780

(3R,3aS,6aR) hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-il
 carbamato de N-(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-
 ilsulfonil)(2,2-dimetil-6-[(4-
 nitrofeniloxi)carboniloxi]hexil)amino]-1-benzil-2-
 hidroxipropilo

El compuesto título fue preparado de acuerdo con el
 ejemplo 234, etapa 1. NMR (CDCl₃): 8,23 (d, 2H), 7,32 (m,
 3H), 7,27-7,08 (m, 6H), 6,86 (d, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,58
 (d, 1H), 4,96 (q, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,01
 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,20-2,73 (m, 6H),
 2,70 (dd, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,32 (m, 5H),
 0,89 (d, 6H). MS (ESI): 836 (M+H).

Ejemplos (compuestos 579-604)



Los procedimientos para las reacciones de los
 compuestos 576 a 578 con diversas aminas usando la resina
 P-TBD para remover 4-nitrofenol por producto:

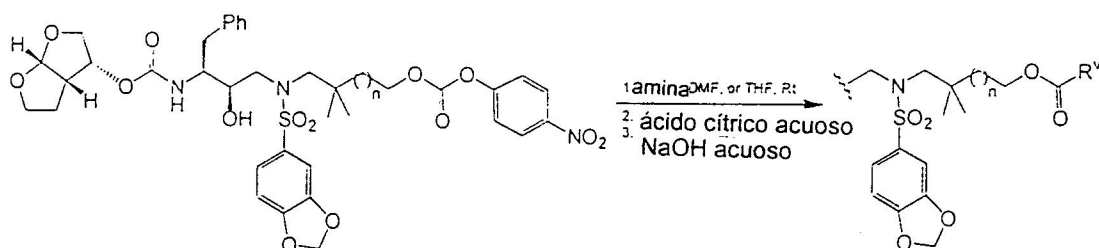
790
781

2,83 (m, 7H), 2,66 (dd, 1H), 1,80-1,22 (m, 4H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Ejemplo (Compuesto 589) NMR (CDCl₃): 7,39 (dd, 1H), 7,33-7,12 (m, 6H), 6,93 (d, 1H), 6,13 (s, 2H), 5,66 (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,01 (m, 2H), 4,25-3,64 (m, 9H), 3,32-2,66 (m, 9H), 1,80-1,23 (m, 9H), 0,97 (m, 9H).

Ejemplo (Compuesto 596) NMR (CDCl₃): 7,32 (dd, 1H), 7,26-7,08 (m, 6H), 6,85 (d, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,59 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,96 (q, 1H), 4,69 (br s, 2H), 4,17-3,55 (m, 9H), 3,20-2,64 (m, 7H), 1,75-1,19 (m, 8H), 0,88 (s, 6H).

Ejemplos (Compuestos 605 - 616)



Procedimiento para las reacciones de los compuestos 576 a 578 con varias aminas empleando fórmulas acuosas de trabajo:

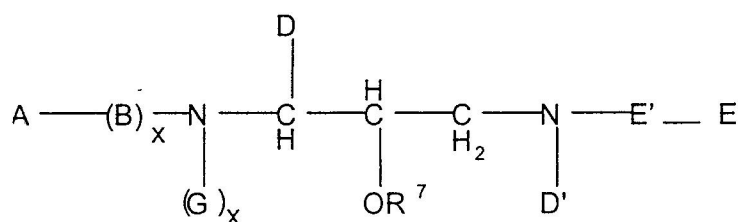
Las siguientes reacciones fueron llevadas a cabo en paralelo y fueron hechas en frascos tapados con teflón

391
782

REIVINDICACIONES

Nosotros Reivindicamos:

1. Un compuesto de fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

E' es -CO- o -SO₂-;

A se selecciona a partir de H; Ht; R¹-Ht; -R¹-C₁-C₆ alquilo, el cual esta sustituido opcionalmente con 1 o más grupos independientemente seleccionados de hidroxí, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, Ht, -O-Ht, -NR²-CO-N(R²)₂, -SO₂-R₂ o -CO-N(R²)₂, -R¹ alquenilo con 2 a 6 átomos de carbono, el cual es sustituido opcionalmente con 1 o mas grupos independientemente seleccionados de hidroxí, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, Ht, -O-Ht, -NR²-CO-N(R²)₂ o -CO-N(R²)₂; o R⁷; en donde:

Cada R¹ es independientemente seleccionado a partir de -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-C(O)-, -O-C(O)-, -O-S(O)₂, -NR²-S(O)₂-, -NR²-C(O)- o -NR²-C(O)-C(O)-;

Cada Ht seleccionado independientemente de cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo con 5 a 7

átomos de carbono; arilo con 6 a 14 átomos de carbono; o un heterociclo no saturado o saturado con 5 a 7 miembros, que contiene 1 o mas heteroátomos seleccionados entre N, O, o S; en donde dicho arilo o dicho heterociclo esta opcionalmente fundido a Q; y en donde cualquier miembro de dicho Ht es opcionalmente sustituido con 1 o mas sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, -OR², SR², -R², -N(R²)(R²), -R²-OH, -CN, -CO₂R², -C(O)-N(R²)₂, -S(O)₂-N(R²)₂, -N(R²)-C(O)-R², -N(R²)-C(O)O-R², -C(O)-R², -S(O)_n-R², -OCF₃, -S(O)_n-Q, metilenedioxi, -N(R²)-S(O)₂(R²), halo, -CF₃, -NO₂, Q, OQ, -OR⁷, -SR⁷, -R⁷, -N(R²)(R⁷) o -N(R⁷)₂;

Cada Q se selecciona independientemente a partir de un sistema de anillo carboxílico parcialmente saturado o no saturado con 3 a 7 miembros saturados; o un anillo heterocíclico parcialmente saturado o no saturado con 5 a 7 miembros saturados que contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de O, N, o S, en donde Q es sustituido opcionalmente con 1 o más grupos que seleccionan de oxo, -OR², -R², -SO₂R², -SO₂-N(R²)₂, -N(R²)₂, -N(R²)-C(O)-R², -R²-OH, -CN, -CO₂R², -C(O)-N(R²)₂, halo o CF₃;

Cada R² se selecciona independientemente de H, o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono en donde dicho alquilo, cuando no es un sustituyente de Q, es sustituido opcionalmente con Q o -OR³; en donde cuando dicho R² es una porción substituida -OR³, dicho R³ en -OR³ puede no ser -OR² substituido;

~~773~~
784

B, cuando está presente, es $-N(R^2)-C(R^3)_2-C(O)-$;

Cada x es independientemente 0 o 1;

Cada R^3 es seleccionado independientemente de H, Ht, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquenilo C_{5-6} ; en donde cualquier miembro de dicho R^3 , excepto H, es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de $-OR^2$, $-C(O)-NH-R^2$, $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$, $-N(R^2)^2$, $-N(R^2)-C(O)-O(R^2)$, $-N(R^2)-C(O)-N(R^2)$, $-N(R^2)-C(O)-(R^2)$, Ht, $-CN$, $-SR^2$, $-CO_2R^2$, o $NR^2-C(O)-R^2$;

Cada n es independientemente 1 o 2;

G, cuando está presente, se selecciona a partir de H, R^7 o alquilo C_{1-4} , o, cuando G es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, G y R^7 están opcionalmente ligados uno al otro sea directamente o a través de un ligador con 1 a 3 átomos de carbono para formar un anillo heterocíclico; o

Cuando G no está presente, el nitrógeno al cual G está ligado se liga directamente al grupo R^7 en $-OR^7$ con el desplazamiento concomitante de un grupo $-ZM$ desde R^7 ;

D es seleccionado a partir de Q, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 o más grupos seleccionados a partir de cicloalquilo C_{3-6} , $-OR^2$, $-S-Ht$, $-R^3$, $-O-Q$ o Q; alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono sustituido opcionalmente con 1 o más grupos seleccionados a partir de $-OR^2$, $-S-Ht$, $-R^3$,

894
785

-O-Q o Q; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con o fundido con Q; o cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con o fundido a Q;

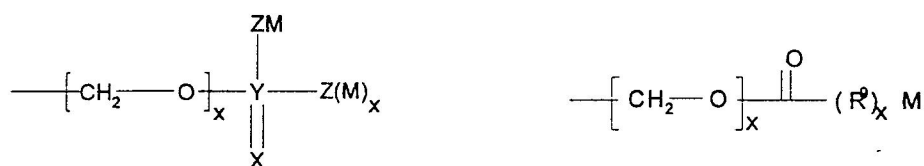
D' es seleccionado de alquilo C_1-C_{15} , alquenilo C_2-C_{15} o alquinilo C_2-C_{15} , cada uno de los cuales contiene uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, azido, $-SH$, $-SR^3$, $-N(R^3)-N(R^3)_2$, $-O-N(R^3)_2$, $-(R^3)N-O-(R^3)$, $-N(R^3)_2$, $-CN$, $-CO_2R$, $-C(O)-N(R^3)_2$, $-S(O)_n-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-R^3$, $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-S(R^3)_2$, $-C(O)-R^3$, $-S(O)_n-R^3$, $-N(R^3)-S(O)_n(R^3)$, $-N(R^3)-S(O)_n-N(R^3)_2$, $-S-NR^3-C(O)R^3$, $-C(S)N(R^3)_2$, $-C(S)R^3$, $-NR^3-C(O)OR^3$, $-O-C(O)OR^3$, $-O-C(O)N(R^3)_2$, $-NR^3C(S)R^3$, $=N-OH$, $=N-OR^3$, $=N-N(R^3)_2$, $=NR^3$, $=NNR^3C(O)N(R^3)_2$, $=NNR^3C(O)OR^3$, $=NNR^3S(O)_n-N(R^3)_2$, $-NR^3-C(S)OR^3$, $-NR^3-C(S)N(R^3)_2$, $-NR^3-C[=N(R^3)]-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-OR^3$, $-N(R^3)-C[=N-CN]-OR^3$, $N(R^3)-C[=N-CN]-R^3$, $-OC(O)R^3$, $-OC(S)R^3$, $-OC(O)N(R^3)_2$, $-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$, $-O-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$, $O-C(O)N(OR^3)(R^3)$, $N(R^3)-N(R^3)C(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $-OC(S)N(R^3)_2$, $-OC(S)N(R^3)(R^3)$, o PO_3-R^3 ; con la condición de que cuando R^7 es H, E' es $-SO_2$, G es H o alquilo, y cuando B esta presente o cuando B no está presente y R^1 es $-C(O)-$, D' puede no ser alquilo sustituido de 1 a 15 carbonos con un sustituyente seleccionado de $-N(R^3)_2$, $-SR^3$ o $-S(O)_n-R^3$, o sustituido con dos $-N(R^3)_2$ sustituyentes;

E se selecciona a partir de Ht; O-Ht; Ht-Ht; Ht fundido con Ht; $-O-R^3$; $-N(R^2)(R^3)$; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados a partir de R^4 o Ht; alquenilo C_2-C_6 opcionalmente substituido con 1 o

más grupos seleccionados a partir de R^4 o Ht; carbociclo saturado con C_3-C_6 opcionalmente sustituido con o más grupos seleccionados a partir de R^4 o Ht; o carbociclo insaturado con C_5-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de R^4 o Ht;

Cada R^4 es seleccionado independientemente a partir de $-OR^2$, $-OR^3$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-SO_2R^2$, CO_2R^2 , $-C(O)-NHR^2$, $-C(O)-N(R^2)_2$, $-C(O)-NR^2(OR^2)$, $-S(O)_2-NHR^2$, halo, $-NR^2-C(O)-R^2$, $-N(R^2)_2$ o $-CN$;

Cada R^7 es seleccionado independientemente a partir de hidrógeno,



o

En donde cada M es seleccionado independientemente a partir de H, Li, Na, K, Mg, Ca, Ba, $-N(R^2)_4$, alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , o $-R^6$; en donde 1 a 4 de los radicales $-CH_2$ del grupo alquilo o alquenilo, diferentes del $-CH_2$ que esta ligado al Z, es reemplazado opcionalmente por un grupo heteroátomo seleccionado a partir de O, $S(O)$, $S(O)_2$, o $N(R^2)$; y en donde cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alquenilo o R^6 es reemplazado opcionalmente con un sustituyente seleccionado a partir de oxo, $-OR^2$, $-R^2$, $N(R^2)_2$, $N(R^2)_3$, R^2OH , $-CN$, $-CO_2R^2$, $-C(O)-N(R^2)_2$, $S(O)_2-N(R^2)_2$, $N(R^2)-C(O)-R^2$, $C(O)R^2$, $-S(O)_n-R^2$, OCF_3 , $-S(O)_n-R^6$, $-N(R^2)-S(O)_2-(R^2)$, halo, $-CF_3$, o $-NO_2$;

396
787

M' es H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, o R⁶; en donde los radicales 1 a 4 de -CH₂ del grupo alquilo o alquenilo se reemplazan opcionalmente por un grupo de heteroátomos seleccionados a partir de O, S, S(O), S(O)₂, o N(R²); y en donde cualquier hidrógeno en dicho alquilo, alquenilo, o R⁶ es reemplazado opcionalmente con un sustituyente seleccionado a partir de oxo, -OR², -R², -N(R²)₂, N(R²)₃, -R²OH, -CN, -CO₂R², -C(O)-N(R²)₂, -S(O)₂-N(R²)₂, -N(R²)-C(O)-R₂, C(O)R², -S(O)_n-R², OCF₃, -S(O)_n-R⁶, -N(R²)-S(O)₂-(R²), halo, -CF₃, o -NO₂;

Z es O, S, N(R²)₂, o, cuando M no esta presente, H.

Y es P o S;

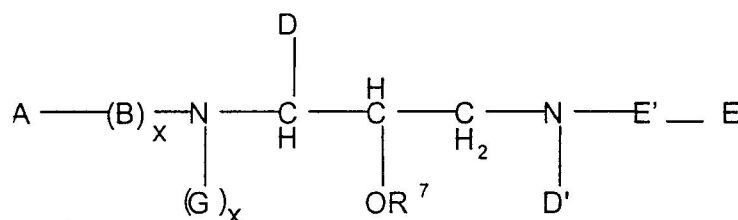
X es O o S;

R⁹ es C(R²)₂, O o N(R²); en donde cuando Y es S, Z no es S;

R⁶ es un sistema de anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o no saturado parcialmente con 5 a 6 miembros saturados, o un sistema de anillo bicíclico parcialmente saturado o no saturado con 8 a 10 miembros saturados; en donde cada uno de dichos sistemas de anillos heterocíclicos contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de O, N, S, S(O)_n o N(R²); y en donde cualquiera de los sistemas de dichos anillos contiene opcionalmente 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de OH, alquilo C₁-C₄, alquilo -O-C₁-C₄- o alquilo -O-C(O)-C₁-C₄.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula IA:

57
788



(IA)

En donde:

D' se selecciona a partir de alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅ o alquinilo C₂₋₁₅; cada uno de los cuales es sustituido con 1 o 2 grupos -CN y cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₈.

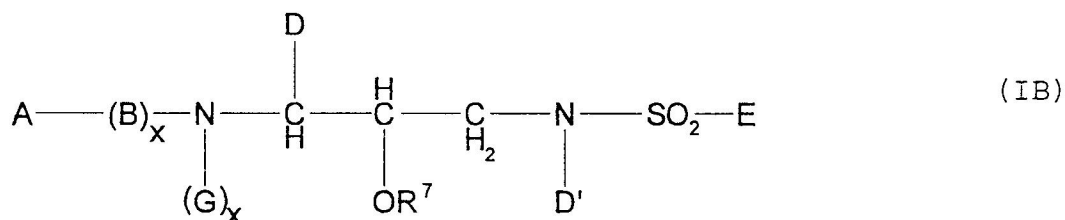
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde:

D' es seleccionado de alquilo C₁₋₁₅ o alquenilo C₂₋₁₅ o cada uno de los cuales es sustituido con uno a dos grupos -CN y cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con cicloalquilo C₃₋₈.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde:

D' es alquinilo C₂₋₁₅ el cual es sustituido con uno a dos grupos -CN y cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con cicloalquilo C₃₋₈.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula IB:



398
789

en donde:

D' es seleccionado de alquilo C_1-C_{15} , alqueniilo C_2-C_{15} , o alquinilo C_2-C_{15} ; cada uno de los cuales contiene uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, azido, $-SH$, $-SR^3$, $-N(R^3)-N(R^3)_2$, $-O-N(R^3)_2$, $-(R^3)N-O-(R^3)$, $-N(R^3)_2$, $-CO_2R^3$, $-C(O)-N(R^3)_2$, $-S(O)_n-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-R^3$, $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-S(R^3)$, $-C(O)-R^3$, $-S(O)_n-R^3$, $-N(R^3)-S(O)_n-(R^3)$, $-N(R^3)-S(O)_n-N(R^3)_2$, $-S-NR^3-C(O)R^3$, $-C(S)N(R^3)_2$, $-C(S)R^3$, $-NR^3-C(O)OR^3$, $-O-C(O)OR^3$, $-O-C(O)N(R^3)_2$, $-NR^3-C(S)R^3$, $=N-OH$, $=N-OR^3$, $=N-N(R^3)_2$, $=NR^3$, $=NNR^3C(O)N(R^3)_2$, $=NNR^3C(O)OR^3$, $=NNR^3S(O)_n-N(R^3)_2$, $-NR^3-C(S)OR^3$, $-NR^3-C(S)N(R^3)_2$, $-NR^3-C[=N(R^3)]-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-OR^3$, $-N(R^3)-C[=N-CN]-OR^3$, $-N(R^3)-C[=N-CN]-(R^3)_2$, $-OC(O)R^3$, $-OC(S)R^3$, $-OC(O)N(R^3)_2$, $-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$, $-O-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$, $-O-C(O)N(OR^3)(R^3)$, $N(R^3)-N(R^3)C(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $-OC(S)N(R^3)_2$, $-OC(S)N(R^3)(R^3)$, o PO_3-R^3 ; con la condición que cuando R^7 es H, E' es $-SO_2-$, G es H o alquilo, y cuando B está presente o cuando B no está presente y R^1 es $-C(O)-$, D' puede no ser alquilo C_1-C_{15} sustituido con un sustituyente seleccionado de $-N(R^3)_2$, $-SR^3$ o $-S(O)_n-R^3$, o sustituido con dos $-N(R^3)_2$ sustituyentes.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde:

299
790

D' es seleccionado de alquilo C_1-C_{15} , o alquenoilo C_2-C_{15} ; cada uno de los cuales contiene uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, azido, $-N(R^3)-N(R^3)_2$, $-O-N(R^3)_2$, $-(R^3)N-O-(R^3)$, $-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-S(R^3)$, $-C(O)-R^3$, $-S(O)_n-R^3$, $-N(R^3)-S(O)_n(R^3)$, $-N(R^3)-S(O)_n-N(R^3)_2$, $-S-NR^3-C(O)R^3$, $-C(S)N(R^3)_2$, $-C(S)R^3$, $-NR^3-C(O)OR^3$, $-O-C(O)OR^3$, $-O-C(O)N(R^3)_2$, $-NR^3-C(S)R^3$, $=N-OH$, $=N-OR^3$, $=N-N(R^3)_2$, $=NR^3$, $=NNR^3C(O)N(R^3)_2$, $=NNR^3C(O)OR^3$, $=NNR^3S(O)_n-N(R^3)_2$, $-NR^3-C(S)OR^3$, $-NR^3-C(S)N(R^3)_2$, $-NR^3-C[=N(R^3)]-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-OR^3$, $-N(R^3)-C[=N-CN]-OR^3$, $-N(R^3)-C[=N-CN]-(R^3)_2$, $-OC(O)R^3$, $-OC(S)R^3$, $-OC(O)N(R^3)_2$, $-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$, $-O-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$, $-O-C(O)N(OR^3)(R^3)$, $N(R^3)-N(R^3)C(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $-OC(S)N(R^3)_2$, $-OC(S)N(R^3)(R^3)$, o PO_3-R^3 ; alquenoilo C_2-C_{15} el cual contiene uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, azido, $-SH$, $-SR^3$, $-N(R^3)-N(R^3)_2$, $-O-N(R^3)_2$, $-(R^3)N-O-(R^3)$, $-N(R^3)_2$, $-CO_2R^3$, $-C(O)-N(R^3)_2$, $-S(O)_n-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-R^3$, $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-S(R^3)$, $-C(O)-R^3$, $-S(O)_n-R^3$, $-N(R^3)-S(O)_n(R^3)$, $-N(R^3)-S(O)_n-N(R^3)_2$, $-S-NR^3-C(O)R^3$, $-C(S)N(R^3)_2$, $-C(S)R^3$, $-NR^3-C(O)OR^3$, $-O-C(O)OR^3$, $-O-C(O)N(R^3)_2$, $-NR^3-C(S)R^3$, $=N-OH$, $=N-OR^3$, $=N-N(R^3)_2$, $=NR^3$, $=NNR^3C(O)N(R^3)_2$, $=NNR^3C(O)OR^3$, $=NNR^3S(O)_n-N(R^3)_2$, $-NR^3-C(S)OR^3$, $-NR^3-C(S)N(R^3)_2$, $-NR^3-C[=N(R^3)]-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-OR^3$, $-N(R^3)-C[=N-CN]-OR^3$, $-N(R^3)-C[=N-CN]-(R^3)_2$, $-OC(O)R^3$, $-OC(S)R^3$, $-OC(O)N(R^3)_2$, $-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$, $-O-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$, $-O-C(O)N(OR^3)(R^3)$, $N(R^3)-N(R^3)C(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $N(R^3)-OC(O)R^3$, $-OC(S)N(R^3)_2$, $-OC(S)N(R^3)(R^3)$, o PO_3-R^3 ; con la condición que cuando R^7 es H, E' es $-SO_2-$, G es H o

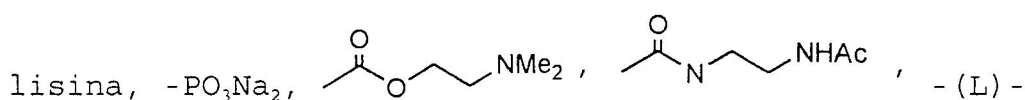
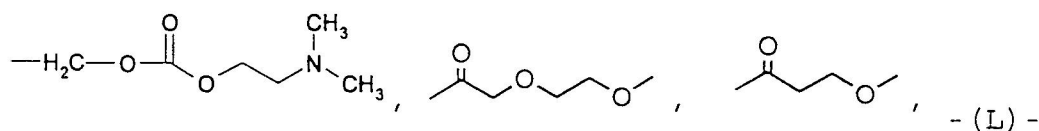
alquilo, y cuando B está presente o cuando B no está presente y R^1 es $-C(O)-$, D' puede no ser alquilo C_1-C_{15} sustituido con un sustituyente seleccionado a partir de $-N(R^3)_2$, o $-S(O)_n-R^3$, o sustituido con dos $-N(R^3)_2$ sustituyentes;

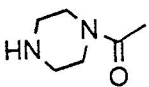
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

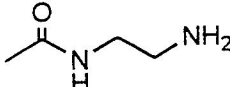
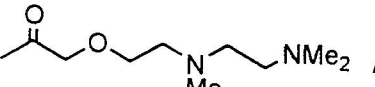
D' es seleccionado de alquilo C_1-C_{15} o alquenilo C_2-C_{15} cada uno de los cuales contiene uno o más sustituyentes seleccionados de $-SH$, $-SR^3$, $-CO_2R^3$, $-C(O)-N(R^3)_2$, $-S(O)_n-N(R^3)_2$ o $-N(R^3)-C(O)-R^3$; con la condición cuando R^7 es H, E' es $-SO_2-$, G es H o alquilo, y cuando B está presente o cuando B no está presente y R^1 es $-C(O)-$, D' puede no ser alquilo C_1-C_{15} sustituido con un sustituyente seleccionado a partir de $-SR^3$.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde E' es SO_2 .

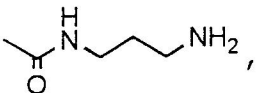
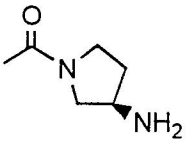
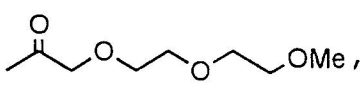
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde al menos un R^7 se selecciona de:

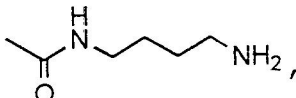
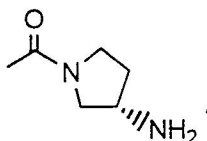
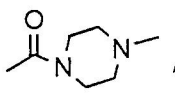


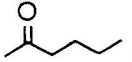
tirosina, , $-\text{PO}_3\text{Mg}$, $-\text{PO}_3(\text{NH}_4)_2$, $-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{Na}_2$,

, $-(\text{L})\text{-serina}$, $-\text{SO}_3\text{Na}_2$, ,

$-\text{SO}_3\text{Mg}$, $-\text{SO}_3(\text{NH}_4)_2$, $-\text{CH}_2-\text{OSO}_3\text{Na}_2$, $-\text{CH}_2-\text{OSO}_3(\text{NH}_4)_2$,

, , ,

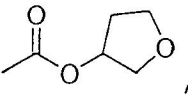
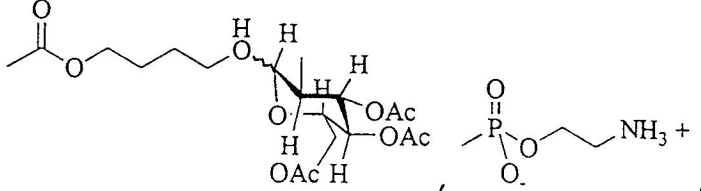
, , , acetil,

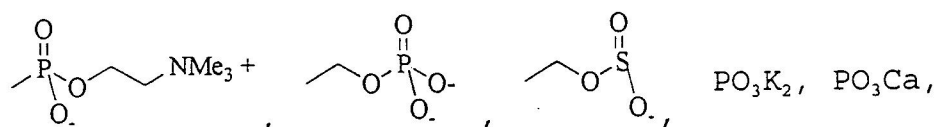
, , $-(\text{L})\text{-valina}$, $-(\text{L})\text{-ácido glutámico}$, $-(\text{L})\text{-}$

ácido aspártico , $-(\text{L})\text{ácido-}\gamma\text{-t-butyl-aspártico}$,

,

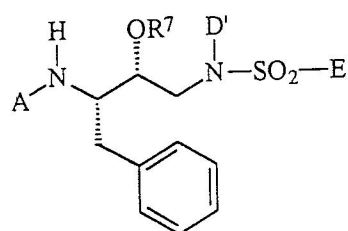
$-(\text{L})\text{-(L)-3-piridilalanina}$, $-(\text{L})\text{-histidina}$, $-\text{CHO}$, 

, ,



PO_3 -espermina, PO_3 -(espermidina)₂ or PO_3 -(meglamina)₂.

10. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 8, tiene la fórmula II:

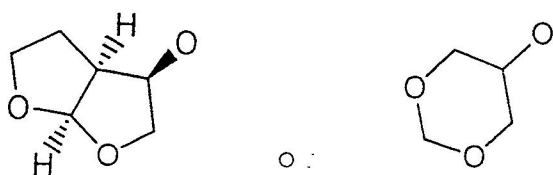


(II)

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:

A es $\text{R}' - \text{C}(\text{O}) -$; y

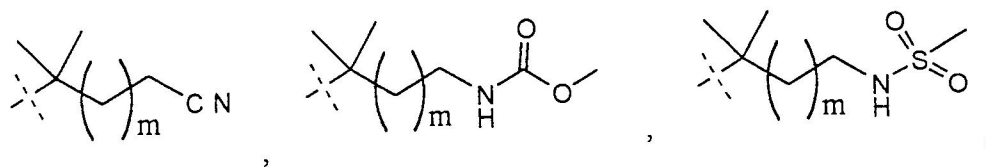
R' es seleccionado de



12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:

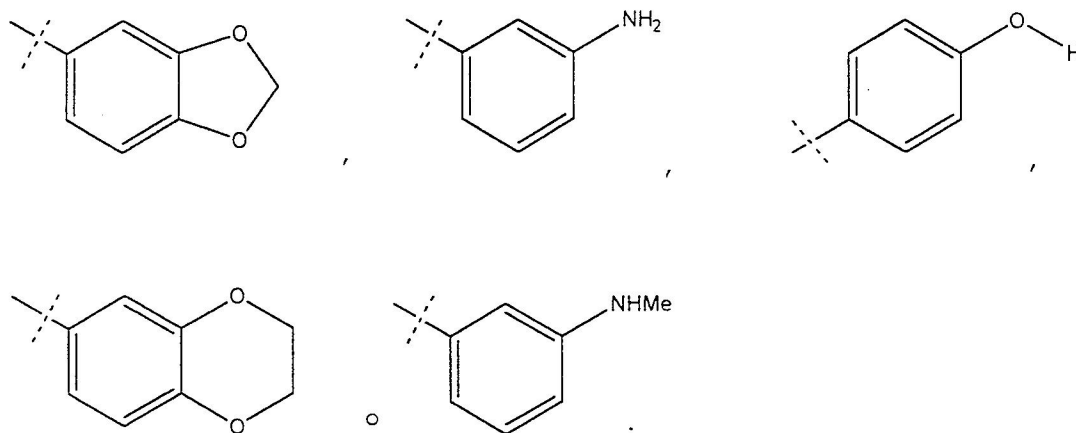
D' es R' -CH₂-R''; y

R'' es seleccionado de



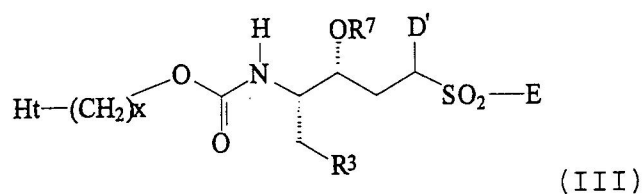
En donde m es 0 a 3.

13. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 10, en donde E es seleccionado de

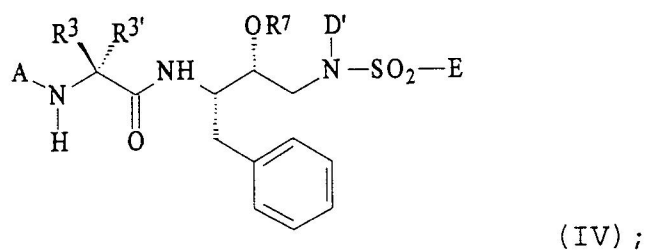


14. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 10, en donde R^7 es $-\text{PO}_3^{2-}$.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula III:



16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula IV:

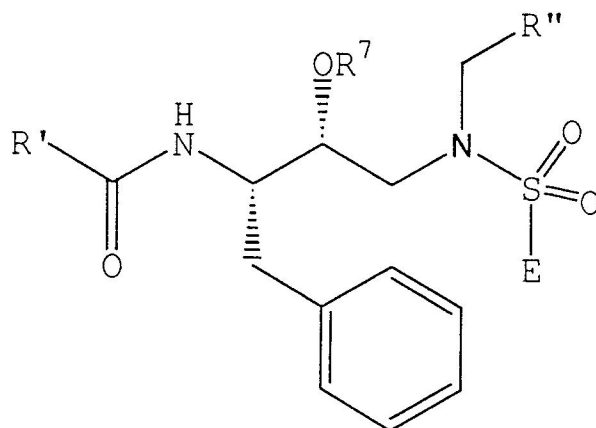


En donde $R^{3'}$ se selecciona a partir de H, Ht, alquilo C_1-C_6 , alqueniilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalqueniilo C_5-C_6 ; en donde cualquier miembro de dicho R^3 , excepto H es sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de $-\text{OR}^2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^2$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$, $-\text{N}(\text{R}^2)^2$, $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-\text{O}(\text{R}^2)$, $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)$, -

~~805~~
996

$N(R^2)-C(O)-(R^2)$, $-N(R^2-OR^2)_2$, $-C(O)-Ht$, Ht , $-CN$, $-SR^2$, $-CO_2R^2$, o $NR^2-C(O)-R^2$.

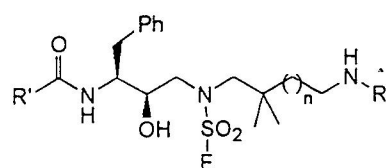
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho compuesto se selecciona a partir de uno cualquiera de los compuestos números: 210, 224, 240, 248, 250, 255, 263, 270, 272, 280, 299, 300, 307, 309, 313, 314, 315, 316, 359, 360, 384, 483, 494, 496, 523, 524, 531, 542, 548, 553, 558, 563, 570, 571, 575, 579, 589, 596, 606, 609, 616, en donde dichos números de compuestos tienen las siguientes estructuras:



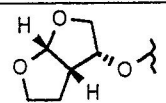
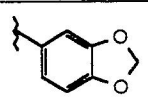
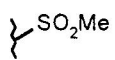
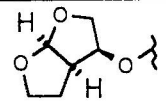
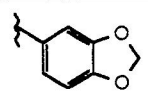
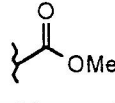
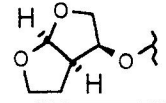
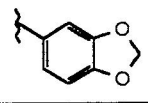
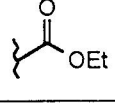
en donde R⁷ es H; y

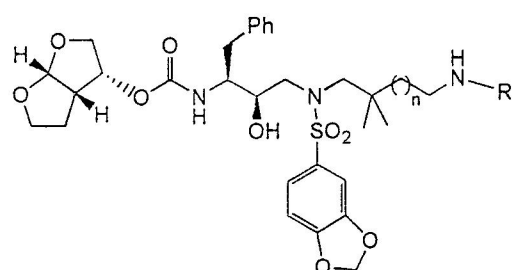
Compuesto	R'	R''	E
210			
224			
240			
248			
250			
255			
263			
270			

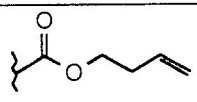
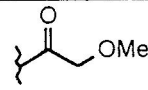
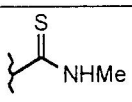
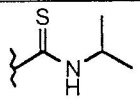
Compuesto	R'	R''	E
272			
280			

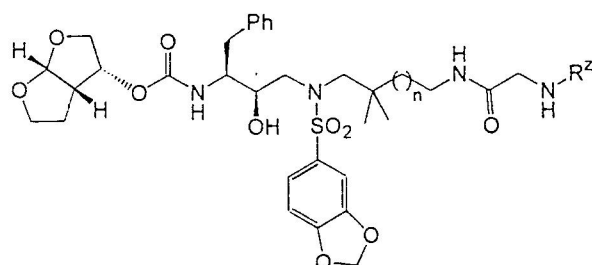


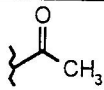
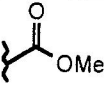
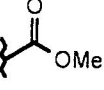
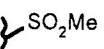
Compuesto	R'	E	n	R
299			3	
300			3	
307			1	
309			1	
313			4	
314			4	
315			4	

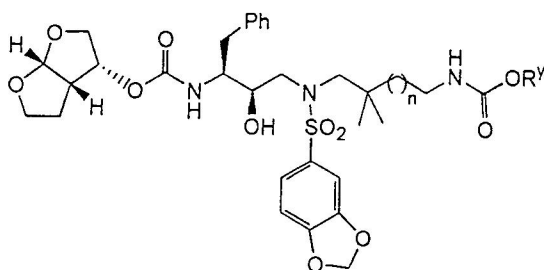
316			4	
359			3	
360			3	

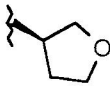
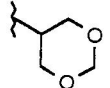


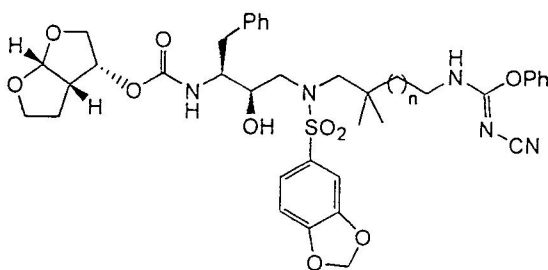
Compuesto	N	R
384	1	
483	3	
494	3	
496	3	



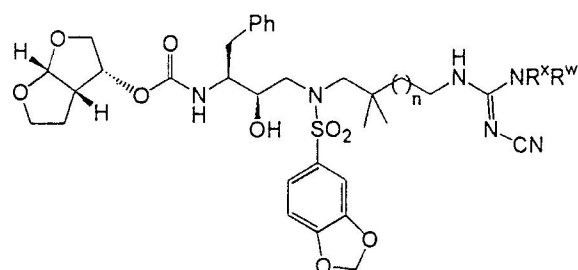
Compuesto	N	R ^z
523	1	
524	1	
531	2	
542	3	



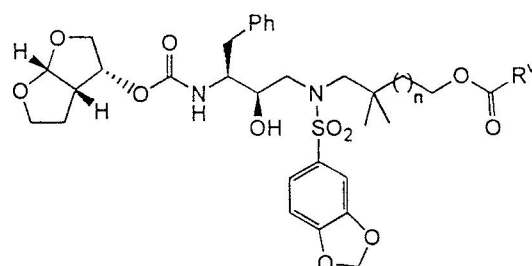
Compuesto	N	R ^y
548	1	
553	3	



Compuesto	n
558	3



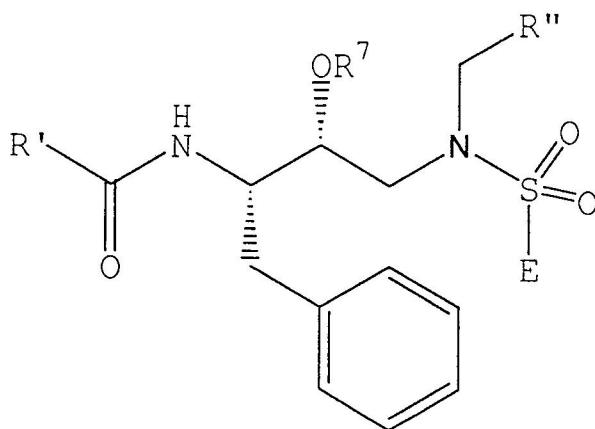
Compuesto	N	R ^x	R ^w
563	1	Me	Me
570	3	n-Pr	H
571	3	Me	Me
575	4	Me	Me



Compuesto	N	R ^v
579	1	—NMe_2

589	2	--NHn-Pr
596	3	--NH_2
606	1	$\text{--N}^{\text{H}}\text{OMe}$
609	2	$\text{--N}^{\text{H}}\text{OH}$
616	3	$\text{--N}^{\text{H}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

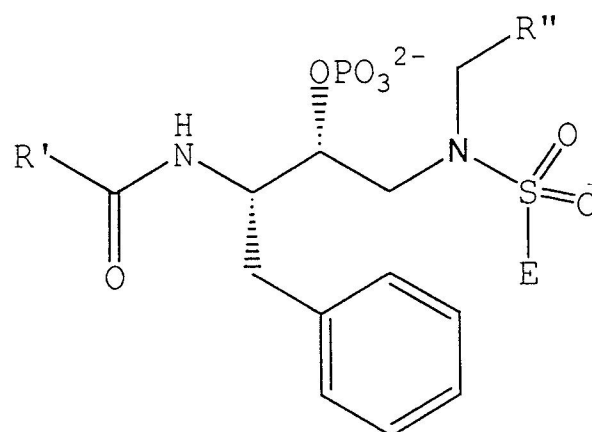
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho compuesto se selecciona a partir de uno cualquiera de los compuestos números: 12, 16, 25, 29, 30, 31, 35, 39, 41, 42, 47, 100, 124, 375, 378, 421, 459, 464, en donde dichos números de compuestos tienen las siguientes estructuras:



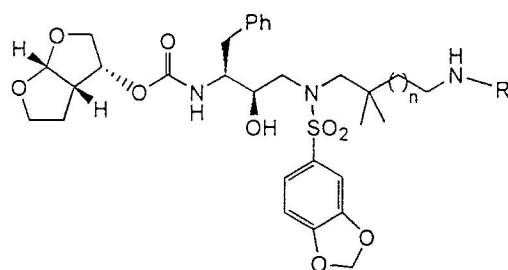
en donde R^7 es H; y

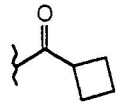
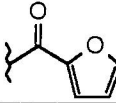
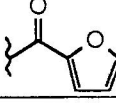
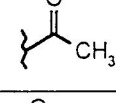
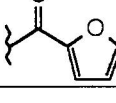
Compuesto	R'	R''	E
12			
16			
25			
29			
30			
31			
35			
39			
41			

Compuesto	R'	R''	E
42			
124			

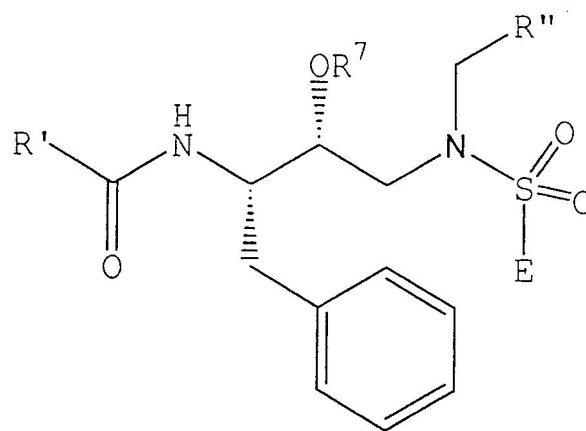


Compuesto	R'	R''	E
100			
47			

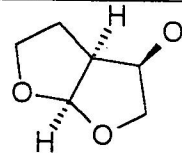
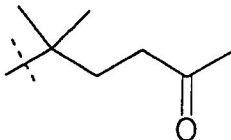
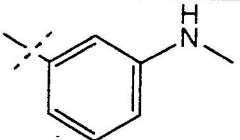
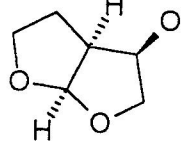
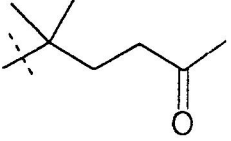
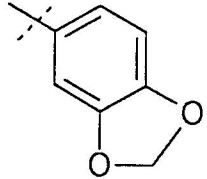
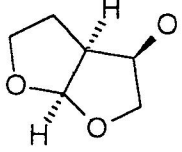
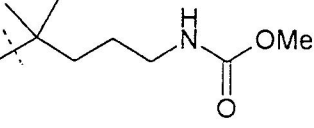
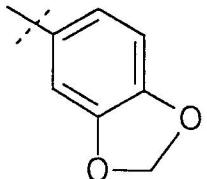
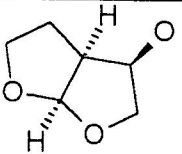
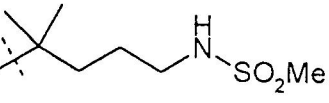
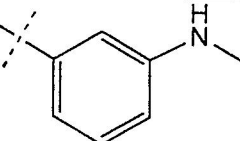
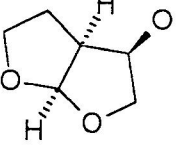
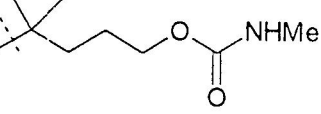
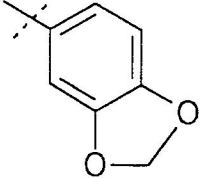
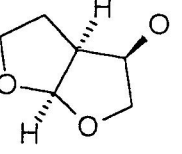
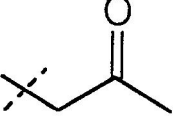
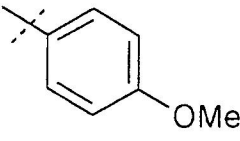


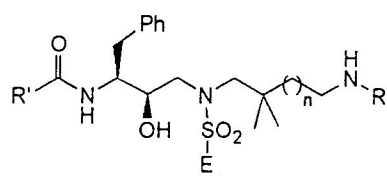
Compuesto	n	R
375	1	
378	1	
421	2	
459	3	
464	3	

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicho compuesto se selecciona a partir de uno cualquiera de los compuestos números: 224, 240, 263, 270, 272, 280, 299, 300, 307, 309, 313, 314, 315, 316, 359, 360, 384, 483, 494, 496, 584, 553, 558, 563, 570, 571, 575, 579, 589, 596, 606, 609, 616, en donde dichos números de compuestos tienen las siguientes estructuras:

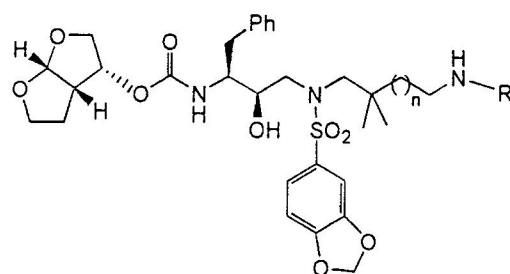


en donde R^7 es H; y

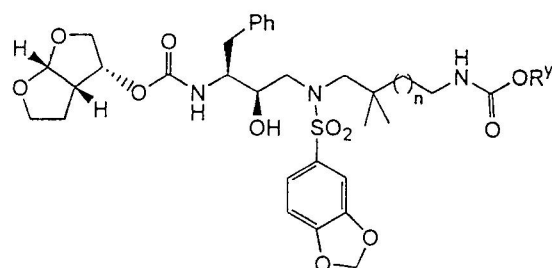
Compuesto	R'	R''	E
224			
240			
263			
270			
272			
280			



Compuesto	R'	E	n	R
299			3	
300			3	
307			1	
309			1	
313			4	
314			4	
315			4	
316			4	
359			3	
360			3	

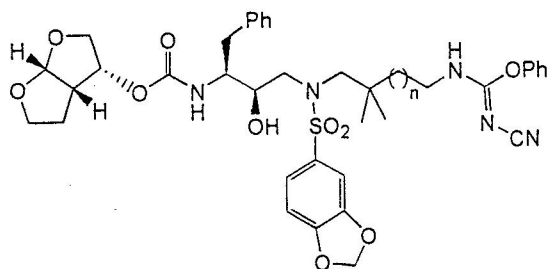


Compuesto	n	R
384	1	
483	3	
484	3	
494	3	
496	3	

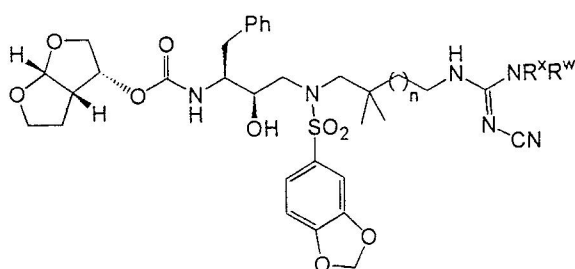


Compuesto	n	R ^y
548	1	
553	3	

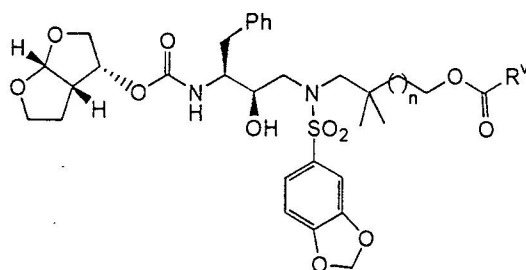
818
809



Compuesto	n
558	3

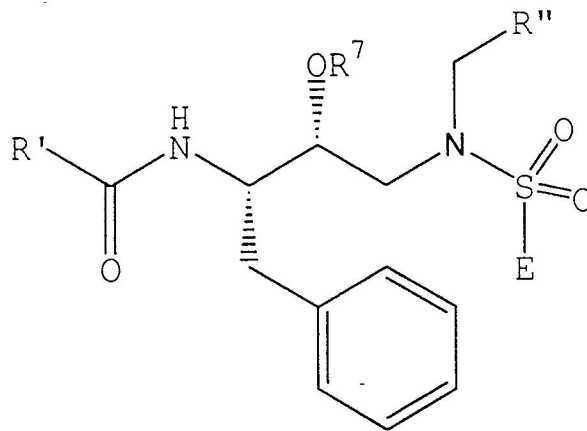


Compuesto	n	R ^x	R ^w
563	1	Me	Me
570	3	n-Pr	H
571	3	Me	Me
575	4	Me	Me



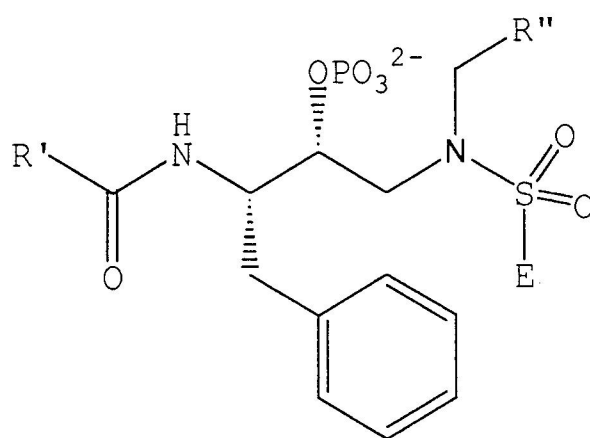
Compuesto	N	R ^v
579	1	—NMe_2
589	2	—NHn-Pr
596	3	—NH_2
606	1	$\text{—N}^{\text{H}}_{\text{OMe}}$
609	2	$\text{—N}^{\text{H}}_{\text{OH}}$
616	3	$\text{—N}^{\text{H}}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}}$

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicho compuesto se selecciona a partir de uno cualquiera de los compuestos números: 12, 16, 25, 35, 39, 42, 47, 100, 375, 378, 421, 459, 464, en donde dichos números de compuestos tienen las siguientes estructuras:

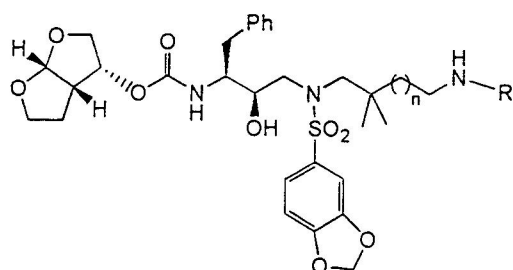


en donde R^7 es H; y

Compuesto	R'	R''	E
12			
16			
25			
35			
39			
42			

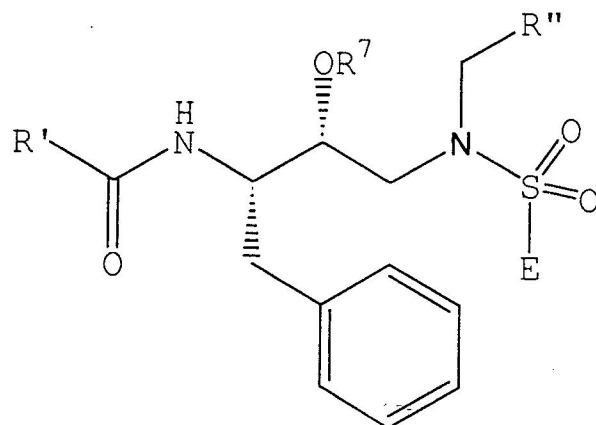


Compuesto	R'	R''	E
100			
47			



Compuesto	N	R
375	1	
378	1	
421	2	
459	3	
464	3	

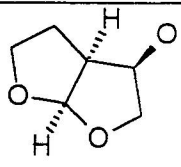
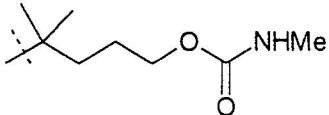
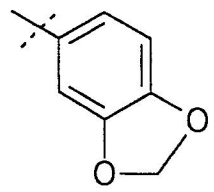
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicho compuesto se selecciona a partir de uno cualquiera de los compuestos números: 224, 240, 272, 299, 314, en donde dichos números de compuestos tienen las siguientes estructuras:

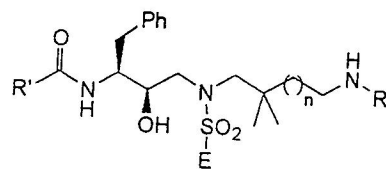


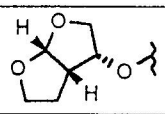
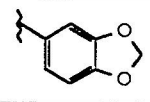
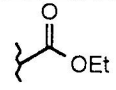
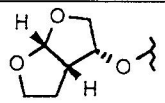
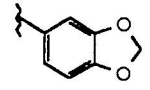
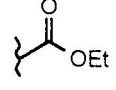
en donde R^7 es H; y

Compuesto	R'	R''	E
224			
240			

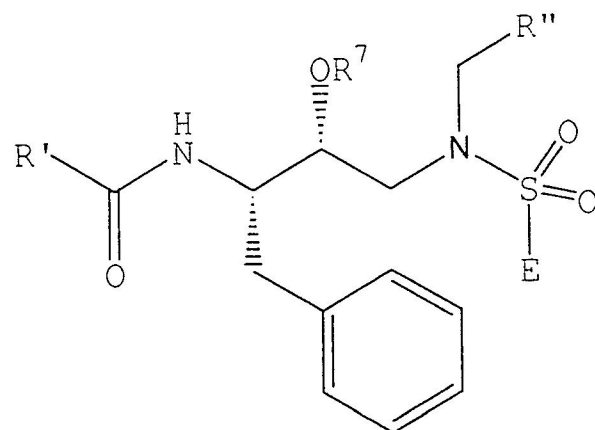
84
815

Compuesto	R'	R''	E
272			



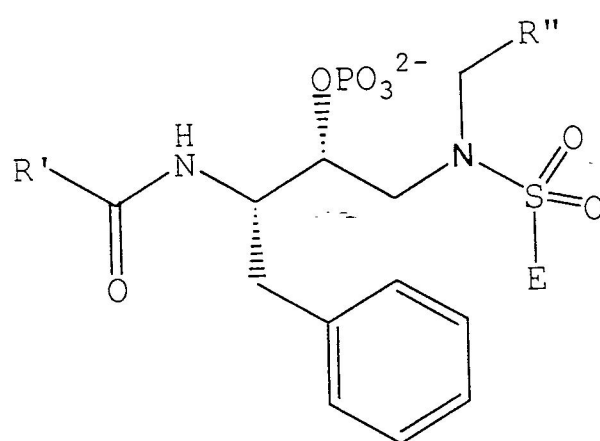
Compuestol	R'	E	N	R
299			3	
314			4	

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde dicho compuesto se selecciona a partir de uno cualquiera de los compuestos números: 16, 25, 42, 47, 100, en donde dichos números de compuestos tienen las siguientes estructuras:



en donde R⁷ es H; y

Compuesto	R'	R''	E
16			
25			
42			



Compuesto	R'	R''	E
100			
47			

~~826~~
817

23. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o sales farmacéuticamente aceptables de ellas en una cantidad suficiente para inhibir de manera detectable la actividad de aspartil proteasa en un paciente, y un portador farmacéuticamente aceptable.

24. La composición de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende adicionalmente un agente antiviral adicional diferente de un compuesto de la fórmula (I).

25. La composición de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho compuesto está formulado como una cápsula o tableta disponible oralmente farmacéuticamente aceptable.

26. Un método para tratar una infección del virus HIV en un humano que comprende la etapa de administrar a dicho humano una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 26, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un agente antiviral adicional diferente de un compuesto de fórmula I, en donde dicho agente antiviral adicional es administrado antes de, simultáneamente o después de la administración de dicha composición.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con una clase novedosa de amidas y sulfonamidas que son inhibidores del aspartil proteasa. En una modalidad, esta invención se relaciona con una clase novedosa de inhibidores de HIV aspartil proteasa caracterizados por características estructurales y fisicoquímicas específicas. Esta invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente bien adecuadas para inhibir la actividad de HIV-1 y HIV-2 proteasa y consecuentemente, pueden ser ventajosamente usadas como agentes antivirales contra los virus de HIV-1 y HIV-2. Esta invención también se relaciona con los métodos para inhibir la actividad del HIV aspartil proteasa usando los compuestos de la presente invención y los métodos para la selección de compuestos para la actividad anti-HIV.

Nota:

Los folios:

828.- Tarjeta Archivo de propietario

829-834 " " " " femeninos.

fueron retirados. Además el otro de 12 x 12 correspondiente al folio 839 se adjuntó al extracto para publicación.

Sep 3/02 Examinador. ^{QF} ~~220~~ 202045.

FORMATO DE DIGITALIZACION RELACION DE ANEXOS

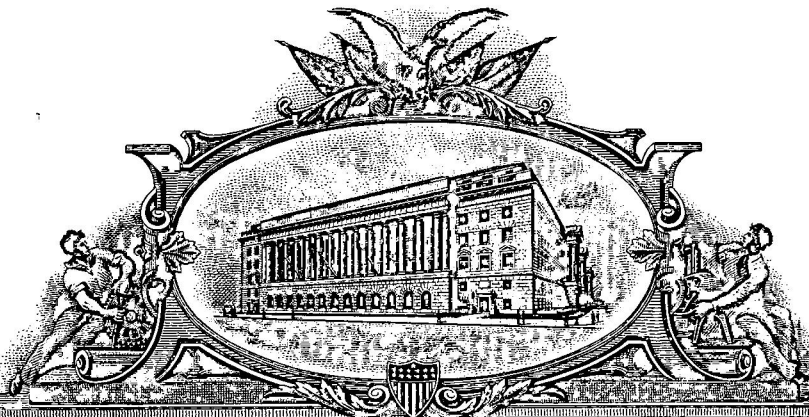
814

Expediente No		0000 8433	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene Arte final

PW 244994



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

May 05, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF:

DECISION GRANTING PETITIONS DATED APRIL 12, 2000.

SERIAL NUMBER: 60/120,047

FILING DATE: February 12, 1999



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer



821

COPY MAILED

ANDREW S MARKS
VERTEX PHARMACEUTICALS INC
130 WAVERLY STREET
CAMBRIDGE , MA 02139-4242

APR 12 2000

SPECIAL PROGRAMS OFFICE
DAC FOR PATENTS

In re Application of :
Michael R. Hale et al. :
Application No. 60/120,047 : DECISION GRANTING PETITIONS
Filed: February 12, 1999 :
Atty. Dkt. No. VPI99-100 PROV :

This is a decision on the "Petition to Correct Inventorship of Provisional Application under 37 CFR 1.48" filed on March 20, 2000. This is also a decision on the petition filed on March 20, 2000 under 37 CFR 1.182 to correct the spelling of certain named inventors.

Petitioners request expedited action on both the petition to correct inventorship and the petition to correct the spelling of named inventors. In view of the reasons set forth in the request and receipt of the required \$130.00 fee, the actions on the petitions have been expedited as requested.

The "Petition to Correct Inventorship of Provisional Application under 37 CFR 1.48" requests (1) that the names of omitted inventors be added as inventors pursuant to 37 CFR 1.48(d), and (2) that the name of an erroneously named inventor be deleted pursuant to 37 CFR 1.48(e). A separate petition fee of \$50.00 is required for each of these two requests. A petition fee of \$130.00 is required for the request under 37 CFR 1.182 to correct the spelling of certain named inventors.

I. Request to Add Inventor Names

Pursuant to 37 CFR 1.48(d), petitioners request that the following four names be added as inventors in the above-identified provisional application:

1. Francois Maltais
2. Clarence Webster Andrews III
3. John Franklin Miller
4. Vincente Samano

The request is accompanied by a statement signed by a registered practitioner that these four names were originally omitted in the application without any deceptive intent on the part of the inventors. On petition under 37 CFR 1.48(d), the request is granted. After mailing of this decision, the required \$50.00 petition fee will be charged to deposit account No. 06-1075 as authorized in the petition.

842
822II. Request to Delete an Inventor Name

Pursuant to 37 CFR 1.48(e), petitioners request that the name of "Greg Lowell" be deleted as an inventor in the above-identified provisional application. Petitioners explain that Gregory Thomas Lowen was misidentified as "Greg Lowell" in the original application papers, and in addition, Gregory Thomas Lowen is not an inventor in the application. The request is accompanied by a statement signed by Gregory Thomas Lowen that the inventorship error occurred without any deceptive intention on his part. On petition under 37 CFR 1.48(e), the request is granted. After mailing of this decision, the required \$50.00 petition fee will be charged to deposit account No. 06-1075 as authorized in the petition.

III. Request to Correct the Spelling of Named Inventors

Pursuant to 37 CFR 1.182, petitioners request, inter alia, that the name "Timothy A. Brampton" be replaced with Timothy A. Stammers, and that the name "Ronald G. Sherril" be replaced with Ronald G. Sherrill. On petition under 37 CFR 1.182, the request is granted. After mailing of this decision, the required \$130.00 petition fee will be charged to deposit account No. 06-1075 as authorized in the petition.

The application is being returned to the Office of Initial Patent Examination for correction of Office records to indicate that the correct inventors in the application are: Michael R. Hale, Chris T. Baker, Timothy A. Stammers, Ronald G. Sherrill, Andrew Spaltenstein, Eric Furfine, Francois Maltais, Clarence Webster Andrews III, John Franklin Miller, and Vincente Samano.

Thereafter, the application will be forwarded to the Files Repository.

Any inquiries related to this decision should be directed to Legal Advisor James Engel at (703) 308-5106.



Karin Tyson
Senior Legal Advisor
Office of Patent Legal Administration
Office of the Deputy Assistant Commissioner
for Patent Policy and Projects

849
823

TRADUCCIÓN realizada por MARIA ELVIRA MARTELO, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A QUIENES LOS PRESENTES LLEGAREN:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS

Oficina de Marcas y Patentes de Estados Unidos

5 de mayo de 2000

POR EL PRESENTE SE CERTIFICA QUE LA ADJUNTA ES UNA COPIA FIEL, TOMADA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA, DE:
DECISIÓN DE OTORGAMIENTO DE PETICIONES DE FECHA 12 DE ABRIL DE 2000

NÚMERO DE SERIE: 60/120,047

FECHA DE PRESENTACIÓN: 12 de febrero de 1999

Por autorización de

EL COMISIONADO DE MARCAS Y PATENTES

(Firma), L. EDELEN, Funcionario de Autenticaciones.

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS

Oficina de Marcas y Patentes

SECRETARIO ASISTENTE Y COMISIONADO

DE MARCAS Y PATENTES

Washington, D.C., 20231

(Ilegible) S MARKS

(Ilegible) PHARMACEUTICALS INC

130 WAVERLY STREET

CAMBRIDGE, MA 02139-4242

COPIA ENVIADA POR CORREO

12 de abril de 2000

Oficina de Programas Especiales

CAP para patentes

845
824

En referencia a la Solicitud de :
Michael R. Hale y otros :
Solicitud No. 60/120,047 : DECISIÓN OTORGAMIENTO PETICIONES
Presentado el: Febrero 12, 1999 :
No. Listado Casos VPI99-100 PROV :

Esta es una decisión sobre la "Petición para corregir la autoría de la invención de una solicitud provisional bajo el 37 CFR 1.48" presentada el 20 de marzo de 2000. Esta es también una decisión sobre la petición presentada el 20 de marzo de 2000 bajo el 37 CFR 1.182 para corregir la ortografía de los nombres de ciertos inventores.

Los peticionarios solicitan se agilice la acción en cuanto a la petición de corregir la autoría de la invención y la petición de corregir la ortografía de los nombres de los inventores. En consideración a las razones expuestas en la solicitud y al recibo del derecho por US \$130,00, las acciones relacionadas con la peticiones han sido agilizadas tal como se ha solicitado.

"La petición de corrección de la autoría de la invención de la solicitud provisional bajo el 37 CFR 1.48" solicita (1) que los nombres de los inventores omitidos se agreguen como inventores de acuerdo con el 37 CFR 1.48(d) y (2) que el nombre de un inventor mencionado por equivocación sea eliminado según 37 CFR 1.48(e). Se requiere el pago de un derecho adicional de US \$50,00 por cada una de estas dos solicitudes. Se requiere el pago de un derecho de petición de US \$130,00 para la solicitud bajo el 37 CFR 1.182 para corregir la ortografía de los nombres de ciertos inventores mencionados.

I. Solicitud de agregar nombres de inventores

De acuerdo con el 37 CFR 1.48(d), los peticionarios solicitan que se agreguen los siguientes cuatro nombres como inventores en la solicitud provisional arriba identificada:

846
825

1. Francois Maltais
2. Clarence Webster Andrews III
3. John Franklin Miller
4. Vincente Samano

Los solicitud va acompañada por una declaración firmada por un funcionario registrado en cuanto a que estos cuatro nombres fueron omitidos originalmente en la solicitud sin intención de engaño por parte de los inventores. A petición bajo el 37 CFR 1.48(d), se otorga la petición. Después del envío de esta decisión por correo, se cargará el derecho de petición por US \$50,00 a la cuenta corriente No. 06-1075, de acuerdo con lo autorizado en la petición.

II. Solicitud de eliminar el nombre de un inventor

De acuerdo con el 37 CFR 1.48(e), los peticionarios solicitan que el nombre de "Greg Lowell" se elimine como inventor de la solicitud provisional arriba identificada. Los peticionarios explican que Gregory Thomas Lowen fue confundido con "Greg Lowell" en los documentos originales de solicitud, y que además, Gregory Thomas Lowen no es un inventor en esta solicitud. La solicitud está acompañada por una declaración firmada por Gregory Thomas Lowen en cuanto a que el error sobre la autoría de la invención ocurrió sin intención de su parte. A petición bajo el 37 CFR 1.48(e), se otorga la solicitud. Después del envío de esta decisión por correo, se cargará el derecho de petición por US \$50,00 a la cuenta corriente No. 06-1075, de acuerdo con lo autorizado en la petición.

III. Solicitud de corregir la ortografía de los nombres de inventores mencionados

De acuerdo con el 37 CFR 1.182, los peticionarios solicitan, entre otros, que el nombre "Timothy A. Brampton" sea reemplazado por Timothy A. Stammers, y que el nombre "Ronald G. Sherril" sea reemplazado por Ronald G. Sherrill. A petición bajo el 37 CFR 1.182, se otorga la solicitud. Después del envío de esta decisión

826
826

por correo, se cargará el derecho de petición por US \$130,00 a la cuenta corriente No. 06-1075, de acuerdo con lo autorizado en la petición.

La solicitud se devolverá a la Oficina de Examen Inicial de Patentes para corrección de los registros de la Oficina, de manera que indiquen que los inventores correctos de la solicitud son: Michael R. Hale, Chris T. Baker, Timothy A. Stammers, Ronald G. Sherrill, Andrew Spaltenstein, Eric Furfine, Francois Maltais, Clarence Webster Andrews III, John Franklin Miller y Vincente Samano.

La solicitud se enviará luego al Depósito de Archivos.

Cualquier inquietud relacionada con esta decisión deberá dirigirse al Asesor Legal James Engel al (703) 308-5106.

(Firma ilegible) Karin Tyson, Asesor Legal Principal, Oficina de Administración Legal de Patentes, Oficina del Comisionado Asistente Suplente de Políticas y Proyectos de Patentes.

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

COLO 08117-801-015-3

ID 141

JUN 13/00

Maria E. Martelo
TRADUCCION No. 2
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

[Handwritten signature]

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA.

13 JUN 2000





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

848
827

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00003433 00000002
Fecha (AMD): 2000-06-16 17:23:51
Tramite: 802 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 114

VALOR OFICIAL DE CASH : 35,000
MONEDA : MONEDA DE 2000

***** CONDICIONADO *****

ASOCIANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTAS	CUENTA	Nº. PAGO	VAL. PAGO
AMELIER ARDABAS	CONDICIONADO	BANCO POPULAR	000000	000 00110-4	911170	20.800,500.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1. PAGOS DE SOL. DE PATENTE DE IN	300,000.00
TOTAL :	300,000.00

CONCEPTOS CON VAL. PAGO

RECEPCION : _____
VALOR DE CASH APLICADO : _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

849
828

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 2003/33 02030022
Fecha (R-3) : 2003-05-16 17:23:51
Trámite : 202 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia : 2020 DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 114

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 33,567
FECHA : MAYO 29 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

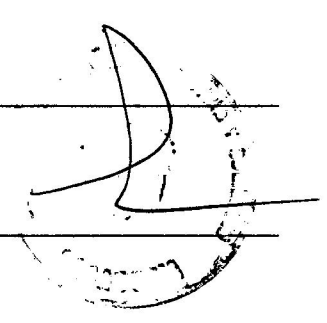
DEBITANTE	TIPO PASO	BANCO	ENCUENTRO	CUENTA	Nº. PASO	Vº. PASO
PAPELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00021-9	745477	25,747,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005 01 00	PROCESO DE TERMINOS	50,000.00
31	PROCESO DE TERMINOS	50,000.00
TOTAL :		50,000.00

CON: CINCUENTA MIL PESOS

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio: 850

Radicación no 00-8433

Concepto Técnico no ¹²²⁸1258 Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/18

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO
202045

Bogotá D. C., Septiembre 3 de 2002

Concepto tecnico: 1228

OBSERVACIONES:

- Se cambio el titulo de la invención, de acuerdo con lo solicitado con el primer examen de forma, el cual aparece en el folio 736.
- Los folios 2, 7, 9, 11, 12, 14, 21, 22, 23, 24, 27, 30, 32, 174, 184, 209, 210, 212, 218, 220, 221, 234, 235, 239, 242, 250, 252, 255, 259, 265, 282, 288, 291, 295, 311, 328, 330, 335, 337, 338, 340, 342, 343 347, 349, 378, 397, 402, 405, 406, 410; fueron cambiados por los folios 740 al 790 respectivamente.
- Se cambia el capitulo reivindicatorio correspondiente a los folios 420 al 437 por los folios 791 al 827, con los cambios solicitados en el primer examen de forma.

EXAMINADOR TECNICO:
202045

Bogotá D. C., Septiembre 3 de 2002

2020
Bogotá, D.C.

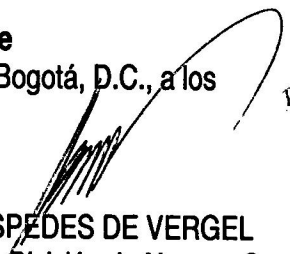
Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00 8433
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	1800
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase

Dado en Bogotá, D.C., a los


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 526 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha _____. El término hábil señalado por la ley expiró el ____ y SI ☐ NO ☐ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202045



INVENTARIO DOCUMENTAL



Royal
Technologies S.A.
Enterprise Content Management & BPM

RADICACIÓN	TIPO UNIDAD DE CONSERVACIÓN	FOLIOS	CONTENIDO						Cual
			CR	FB	C	F	DB	Otros Documentos	
0008433	PAPEL	831					2		

Convenciones: CR: Copias de Resoluciones FB: Formato Blanco C: Copias F: Fotocopias DB: Documento en Blanco

2007-09
416.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 00-008433

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **526** DE

FECHA **31 DE MARZO DE 2006** EL TERMINO HABIL EÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **01 DE JULIO DEL 2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐

NO ☒

Bogotá D.C, SEPTIEMBRE DE 2007

				de modelo Registro/deposito/concesion/deposito		de	Carmenza	
				de utilidad		devolucion	Cespedes	
							De Vergel	
5	05 089496	0	2005-09-03	4 Disenos 1	1	Pub Solicitud	Jesus	2007-09-
				industriales Registro/deposito/concesion/deposito		de	Fernel	
						devolucion	Garcia	
							Garcia	
Información adicional en la Oficina de Sistemas								

845

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-8433

EDICTO No. 19015

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 30615 de 24-SEP-2007**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención contenida en el expediente de la referencia.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Emilio Ferrero, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Vertex Pharmaceuticals Incorporated., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

24 SET. 2007

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIR RUBIO ESCOBAR

Doctor

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 09-OCT-2007

Este edicto se desfija hoy 23-OCT-2007 a las 4:30 p.m.

Secretaría General Ad-Hoc

EDICTO No. 19015