

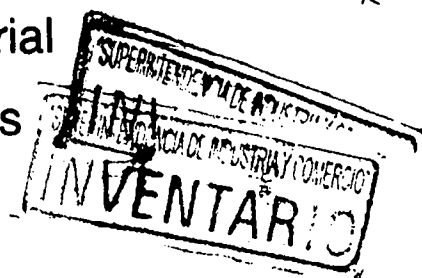


Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



NOV 5

7 8 10 12

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

00-63457

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

Las Rutas Sintéticas Eficientes
Para la Preparación de los Inhaladores

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D³⁰⁷/12, C07D³⁰⁷/10,
A61K³¹/2(5)

71. SOLICITANTE

Agouron Pharmaceutica

DOMICILIO

La Jolla, Estado California, USA

74. APODERADO

Carlos R. Olarte

22. BOGOTÁ, D. C.,

Agosto 24, 2000

202038



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) _____

País de Domicilio ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado LA JOLLA, ESTADO DE CALIFORNIA

Dirección _____

Ciudad _____ Teléfono _____

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre CARLOS R. OLARTE

Dirección CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es) QINGPING TIAN, NARESH K. NAYYAR, SRINIVASAN BABU, JUNHUA TAO,
TERENCE JAROLD MORAN, RAYMONF DAGNINO, TRAVIS PAUL REMARCHUK,
MICHAEL JOSEPH MELNICK, LENNERT J. MITCHELL, STEVEN LEE BENDER.

Identificación _____

Dirección _____

Ciudad _____ Teléfono _____

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención LAS RUTAS SINTETICAS EFICIENTES PARA LA PREPARACION DE LOS
INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL RINOVIRUS Y LOS INTERMEDIOS CLAVES.

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

(33) País US (32) Fecha Agosto 24, 1999 (31) No. Solicitud 60/150,358

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K³¹/215, C07D³⁰⁷/12, 307/10

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

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 **Adjunto**

☒

Recibo de la tasa respectiva

☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de 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 y 6 x 6 cms

☒

Otros Documentos

☐

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

FIRMA



NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 45,625
FECHA : JULIO 24 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00063457 00000000 Folios: 85
Fecha (AMD): 2000-08-24 16:54:50
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2885674	27,860,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
		TOTAL : \$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

4

TRADUCCION OFICIAL No. 265/00 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 17 de agosto de 2000 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por AGOURON PHARMACEUTICALS, INC. para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Bonnie Acosta, Notario Público del Estado de California, y legalizaciones subsiguientes.

PODER

La abajo firmada, Agouron Pharmaceuticals, Inc., domiciliada en 10350 North Torrey Pines Road, La Jolla, California, 92037-1020, E.U.A., declara por el presente otorgar a ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS REINALDO OLARTE, poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular de protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01016
DE MINJUSTICIA

(Fdo.) Gary E. Friedman

Gary E. Friedman, Vicepresidente,
Secretario y Asesor General Corporativo

Estado de California)
) ss.
Condado de San Diego)

El día 19 de julio de 2000 ante mí, Bonnie Acosta, Notario Público, personalmente compareció Gary E. Friedman, a quien conozco personalmente como la persona cuyo nombre suscribe el instrumento adjunto y reconoció ante mí haber otorgado el mismo en su carácter autorizado, y que mediante su firma en el instrumento la persona o entidad a nombre de la cual él actuó, otorgó el instrumento.

EN CONSTANCIA firmo y coloco mi sello oficial.

(Fdo.) Bonnie Acosta
Firma del Notario Público

BONNIE ACOSTA
Comisión # 1115423
Notario Público - California
Condado de San Diego
Mi comisión expira el 6 de diciembre de 2000



OPCIONAL

Aunque la siguiente información no se requiere por ley, puede resultar valiosa para las personas que confíen en el documento y podría impedir la remoción fraudulenta y la reutilización de este formulario en otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder 0072-01-CO (Colombia)
Fecha del Documento: 7/19/00 Número de Páginas: una
Signatario(s) Distinto(s) del Anterior: ninguno

Calidad(es) Reclamada(s) por el(los) Signatario(s)

Nombre del Signatario: Friedman

- [] Individuo
- [x] Funcionario Social
- Cargo(s): Vicepresidente, Secretario y Asesor General Corporativo
- [] Socio [] Comanditario [] General
- [] Apoderado
- [] Fideicomisario
- [] Tutor o Curador
- [] Otro: _____

PULGAR DERECHO
DEL SIGNATARIO

El Signatario representa a:

Agouron Pharmaceuticals, Inc.

CONDADO DE SAN DIEGO

GREGORY J. SMITH
TASADOR/REGISTRADOR/SECRETARIO DEL CONDADO



El suscrito, GREGORY J. SMITH, Tasador/Registrador/Secretario del Condado de San Diego, Estado de California, legalmente provisto de Sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que:

BONNIE ACOSTA, cuyo nombre suscribe el juramento o Certificado de Prueba o Reconocimiento del instrumento adjunto y aparece allí escrito, era en el momento de recibir dicho juramento, o Prueba o Reconocimiento, una Notario Público, en y para dicho Condado, debidamente comisionada y juramentada y debidamente autorizada por las leyes de dicho Estado para recibir el mismo y para recibir juramentos y tomar los Reconocimientos y Pruebas de Escrituras y otros instrumentos escritos que deban registrarse en este Estado. Conozco la letra manuscrita de dicha Notario Público y considero que la firma en dicho juramento o Certificado de Prueba o Reconocimiento es auténtica. Y CERTIFICO ADEMÁS que bajo las leyes del Estado de California el citado juramento o Certificado de Prueba o Reconocimiento requiere darse bajo sello, pero la impresión de dicho sello no requiere según las leyes del Estado de California estar registrada en mi oficina o en cualquier otro lugar.

FECHADO: 07-26-00 Firmado en constancia

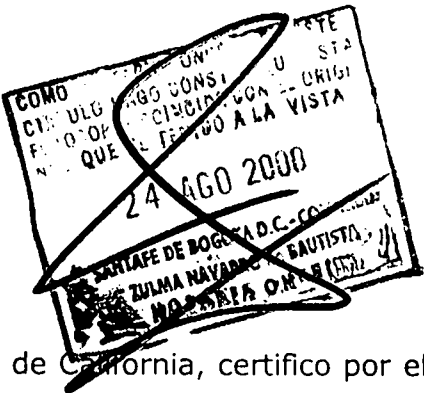
GREGORY J. SMITH, Tasador/Registrador/Secretario del Condado

Por:

(Fdo.) Karen J. Miller, Secretaria Principal

Estado de California

SECRETARÍA DE ESTADO



Yo, BILL JONES, Secretario de Estado del Estado de California, certifico por el presente:

NOTA: 265/00-2
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01018
DE MINJUSTIA

Que GREGORY J. SMITH, cuyo nombre aparece en el certificado adjunto, era, el 26 DE JULIO DE 2000, el TASADOR/REGISTRADOR/SECRETARIO debidamente elegido, calificado y en funciones del Condado de SAN DIEGO, en el antedicho Estado.

Que el sello allí estampado es el sello de dicho Condado; que la firma allí colocada aparenta ser la firma de GREGORY J. SMITH y que el certificado adjunto ha sido expedido en la debida forma y por el funcionario apropiado.

EN FE DE LO CUAL, firmo este certificado y estampo el Gran Sello del Estado de California a los 26 días del mes de julio de 2000.

(Fdo.) Bill Jones

BILL JONES
Secretario de Estado

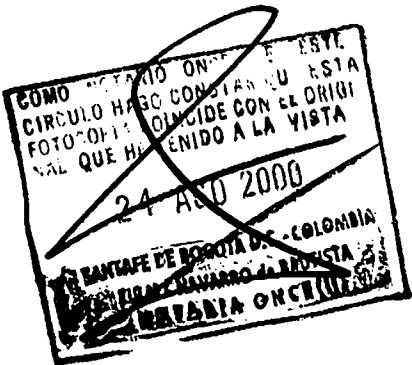
por: (Fdo.) Connie R. Christensen
Delegada

No. 00043249-1

Estados Unidos de América

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todo aquel que viere el presente, un Saludo:



Certifico Que el documento adjunto lleva el Sello del Estado de California y que a dicho sello se debe dar plena fe y crédito.*

HASTA 2003/09/02
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION NO. 0101
DE MINISTERIO

En testimonio de lo cual, yo, Madeleine K. Albright, Secretaria de Estado, he hecho estampar aquí el sello del Departamento de Estado y he hecho suscribir mi nombre por la Oficial de Autenticaciones Asistente del citado Departamento, en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, a los siete días del mes de agosto de 2000.

(Firmado) Madeleine K. Albright
Secretaria de Estado

(Firmado) Jacqueline Pridgen
Oficial de Autenticaciones Asistente,
Departamento de Estado

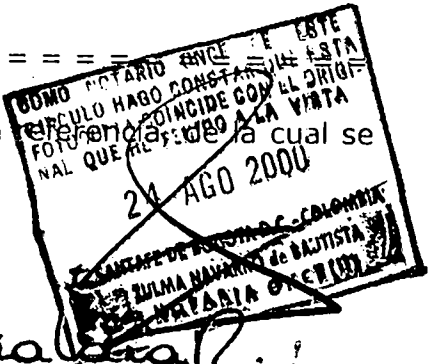
* Por el contenido del documento adjunto, el Departamento no asume responsabilidad

Este Certificado carece de validez si aparece borrado o alterado en cualquier forma.

EN ESPAÑOL: Autenticación de la firma de la Oficial de Autenticaciones del Departamento de Estado de los Estados Unidos por el Consulado de Colombia en Washington, D.C., bajo el No. 2034 de fecha 9 de agosto de 2000. Legalización de la firma de la Vicecónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el No. 515559 de fecha 17 de agosto de 2000.

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en
deja copia en este archivo para su confrontación.



Maria Teresa Lara R.
María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUC No. 01016
DE MIN. JUSTICIA

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

516507



10

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RURDA

Members of the Firm -

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 288-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

PODER

The undersigned.

La abajo firmada.

Agouron Pharmaceuticals, Inc.

located in

10350 North Torrey Pines Road

La Jolla, California 92037-1020, U.S.

declares that it hereby grants to

domiciliada en

declara por el presente otorgar a

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS REINALDO OLARTE

ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS REINALDO OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the
proper national officers and authorities for the issue of:

poder especial amplio y bastante para recabar de las
oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la
obtención de:

Letters Patent, mergers, changes of name,
assignments, filing and prosecution of oppositions,
changes of address

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas
autoridades, todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, formular descripciones,
protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos,
oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir
documentos y valores, desahitar y p[er]cibir. Se concede a
los expresados mandatarios poder bastante para
recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar
poderes a quienes vayan a representar a la compañía
judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a
todas las reclamaciones o demandas que por motivo
de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere
necesario, ante las autoridades administrativas o
judiciales de cualquier orden, dándose asimismo
facultad para sustituir el presente y en caso necesario
revocar dichas sustituciones.

to which end it empowers them to take all steps
necessary before said authorities for the objects stated,
to file petitions, prepare descriptions, make protests,
declarations, appeals and objections, pay imposts,
apply for certifications, receive documents and
securities, abandon applications and collect refunds.
To the said mandatory sufficient power is granted
hereby to receive notifications for and on behalf of the
Company, to confer powers on those who are to
represent the company judicially and extrajudicially, to
answer in court in the matter of all claims and demands
that may be presented in connection with the patents,
and to do everything that may be required, before
administrative or judicial officers of any class giving
them likewise power to substitute these presents and
revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in La Jolla, California USA

Dado y firmado en

On the 19th day of July 2000

A los

X02

Gary E. Friedman, Corporate Vice President,
Secretary and General Counsel

19





CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.



No. 2034

EL CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de JACQUELINE PRIDGEN.
quien el día 7 DE AGOSTO DEL 2000
desempeñaba las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES DEPARTAMENTO DE ESTADO.
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con PODER.

Dado en Washington, D.C. a los NUEVE (9)
AGOSTO.

del año dos mil (2000)

Pagado Impuesto de Timbre 7=

Pagado Derecho Consular 15=

Total 22=

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

JACQUELINE PRIDGEN
Vicecónsul



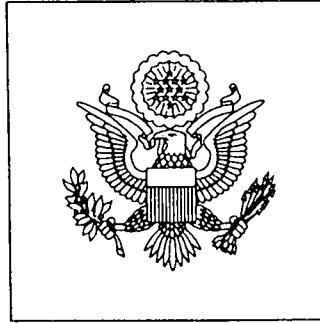
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERNALES
518550
CURIA FISCAL
RECEBE EN EL
BOGOTA
LAS 10:00 HORAS DEL DIA 17 DE AGOSTO DE 1960

Maria Teresa Lara R.
MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA
265/00

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 000 17
JEFE DE LEGALIZACIONES
518550

24
160 2080
DELEGADO DE LEGALIZACIONES
BOGOTA
ESTADO CIVIL
GRUPO
ESTR

United States of America



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

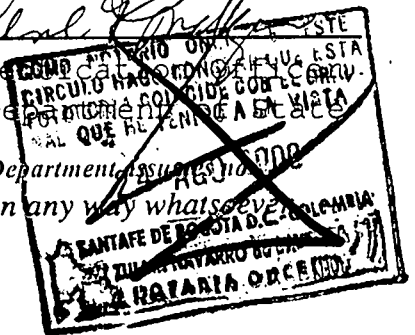
I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the State(s) of California, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit.*

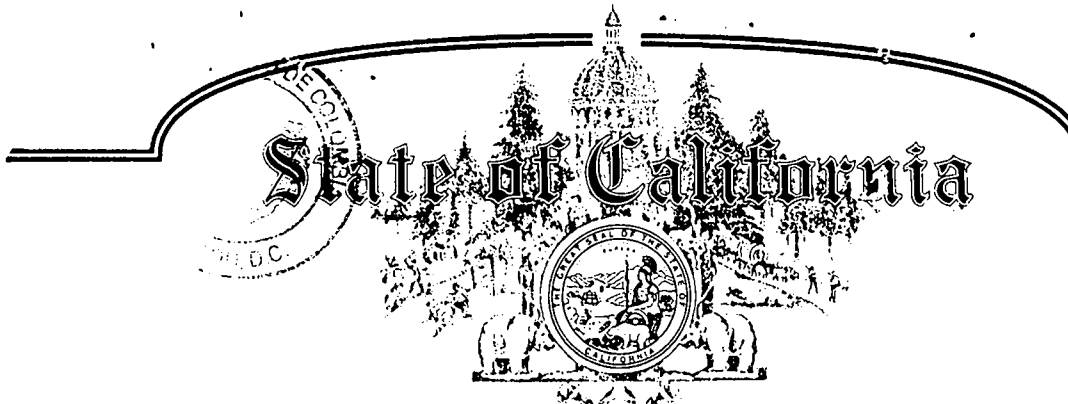
In testimony whereof, I, Madeleine K. Albright, Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this seventh day of August, 2000.

Madeleine K. Albright
Secretary of State
By *Jacqueline L. Conley*
Assistant Authentication Officer

Issued pursuant to CHXIV, State of
Sept. 15, 1789. 1 Stat. 68-69; 22
USC 2657; 22 USC 2651a. 5 USC
301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC
1443(f); RULE 44 Federal Rules of
Civil Procedure.

*For the contents of the annexed document, the Department assumes responsibility.
This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever.





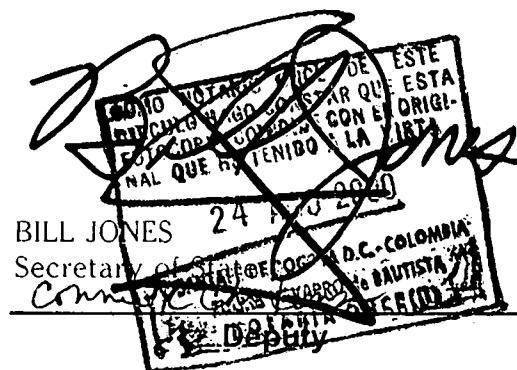
SECRETARY OF STATE

I, BILL JONES, Secretary of State of the State of California, hereby certify:

That GREGORY J. SMITH, whose name appears on the annexed certificate, was on JULY 26, 2000, the duly elected, qualified and acting ASSESSOR/RECORDER/CLERK of the County of SAN DIEGO, in said State.

That the seal affixed thereto is the seal of said County; that the signature thereon appears to be the signature of GREGORY J. SMITH and that the annexed certificate is in due form and by proper officer.

IN WITNESS WHEREOF, I execute this certificate and affix the Great Seal of the State of California this 26TH day of JULY, 2000.





Gregory J. Smith

COUNTY OF SAN DIEGO

ASSESSOR / RECORDER / COUNTY CLERK



ASSESSOR'S OFFICE

1600 Pacific Highway, Room 103
San Diego, CA 92101-2480
Tel. (619) 236-3771 • Fax (619) 557-4056

www.sdarcc.com

RECORDER/COUNTY CLERK'S OFFICE

1600 Pacific Highway, Room 260
P.O. Box 121750 • San Diego, CA 92112-1750
Tel. (619) 237-0502 • Fax (619) 557-4155

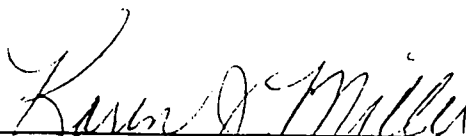
I, GREGORY J. SMITH, Assessor/Recorder/County Clerk of the County of San Diego, State of California, having by law a Seal, DO HEREBY CERTIFY that:

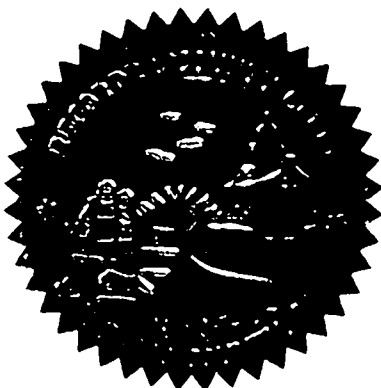
BONNIE ACCSTA whose name is subscribed to the oath or Certificate of Proof or Acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, was at the time of taking such oath, or Proof or Acknowledgment, a Notary Public, in and for said County, duly commissioned and sworn and duly authorized by the laws of said State to take the same and administer oaths and to take the Acknowledgments and Proofs of Deeds and other instruments in writing to be recorded in this State. I am acquainted with the handwriting of such Notary Public and believe that the signature to said oath or Certificate of Proof Acknowledgment is genuine. I further certify that under the laws of the State of California the said oath or Certificate of Proof or Acknowledgment is required to be under seal, but the impression of said seal is not required by the laws of the State of California to be filed in my office or in any other place.

DATED: 07-26-00 Witness by hand

GREGORY J. SMITH, County Assessor/Recorder/Clerk

By:


Karen J. Miller, Principal Clerk



COMO NOTARIO UNCE DE ESTE
CIRULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGI-
NAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 AGO 2000

Branch Offices Available To Serve YOU ARE DE BOGOTA D.C. - COLOMBIA

CHULA VISTA

344 "F" Street, Suite 200
Chula Vista, CA 91910-2646
(619) 498-2200

EL CAJON

198 West Main Street, Suite 101
El Cajon, CA 92020-3316
(619) 401-5700

KEARNY VILLA ROAD

5473 Kearny Villa Road, 3rd Floor
San Diego, CA 92123-1142
(858) 505-6262

SAN MARCOS

334 Via Vera Cruz, Suite 15
San Marcos, CA 92069-2631
(760) 940-6868

ALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Diego

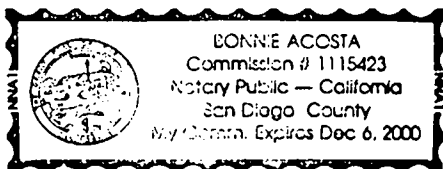
SS.

On 19 July 2000, before me, Bonnie Acosta, Notary Public
Date Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared Gary E. Friedman
Name(s) of Signer(s)

- ☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



Place Notary Seal Above

WITNESS my hand and official seal.

Bonnie Acosta
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney 0072-01-CO (Columbia)

Document Date: 7/19/00 Number of Pages: one

Signer(s) Other Than Named Above: none

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: Friedman

- ☐ Individual
☒ Corporate Officer — Title(s): Corporate Vice President, Secretary
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General and General Counsel
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: Agouron Pharmaceuticals, Inc.

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

COMO NOTARIO UNCE LE ESTE
CIRCULO HAY CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

24 AGO 2000

21

**Las rutas sintéticas eficientes para la preparación de los inhibidores de la
proteasa del rinovirus y los intermedios claves**

LOS DATOS DE APLICACIÓN RELACIONADOS:

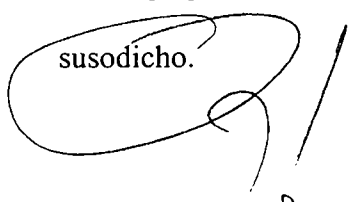
5 Esta aplicación está relacionada a la Aplicación de la Patente Provisional de los EE.UU., Número de Serie 60/150,358, registrado el 24 de agosto, 1999.

 Esta aplicación también está relacionada con la Aplicación de la Patente Provisional de los EE.UU., Número de Serie 60/150,365 (Registro de Abogado No. 0125.0027), también registrado el 24 de agosto, 1999, intitulado “Los métodos
10 eficientes para la preparación de los inhibidores de la proteasa del rinovirus, los intermedios claves y un reactor de membrana continua útil para la preparación del mismo” nombrados como inventores: J. Tao, S. Babu, R. Dagnino, Jr., Q. Tian, T. Remarchuk, K. McGee, N. Nayyar, y T. Moran. La aplicación susodicha también está relacionada con las rutas sintéticas para la preparación de los inhibidores de la proteasa
15 del rinovirus, así como también los intermedios claves útiles para su preparación. Las aplicaciones susodichas dependen y están aquí incorporadas como referencia.

EL CAMPO TÉCNICO Y LA APLICACIÓN INDUSTRIAL DE LA INVENCION:

 La presente invención está relacionada a un proceso mejorado para la preparación de etilo-3-{{(5'-metilsoxazol-3'-carbonil)-L-ValΨ(COCH₂)-L-(4-F-Phe)-
20 L-((S)-Pirrol-Ala)}}-E-propanoato, (también referido como AG7088), sus análogos y sus sales farmacéuticamente aceptadas. La presente invención también incluye un nuevo grupo de compuestos intermedios claves para ser utilizados en el proceso

susodicho.



9

LOS ANTECEDENTES DE LA INVENCION:

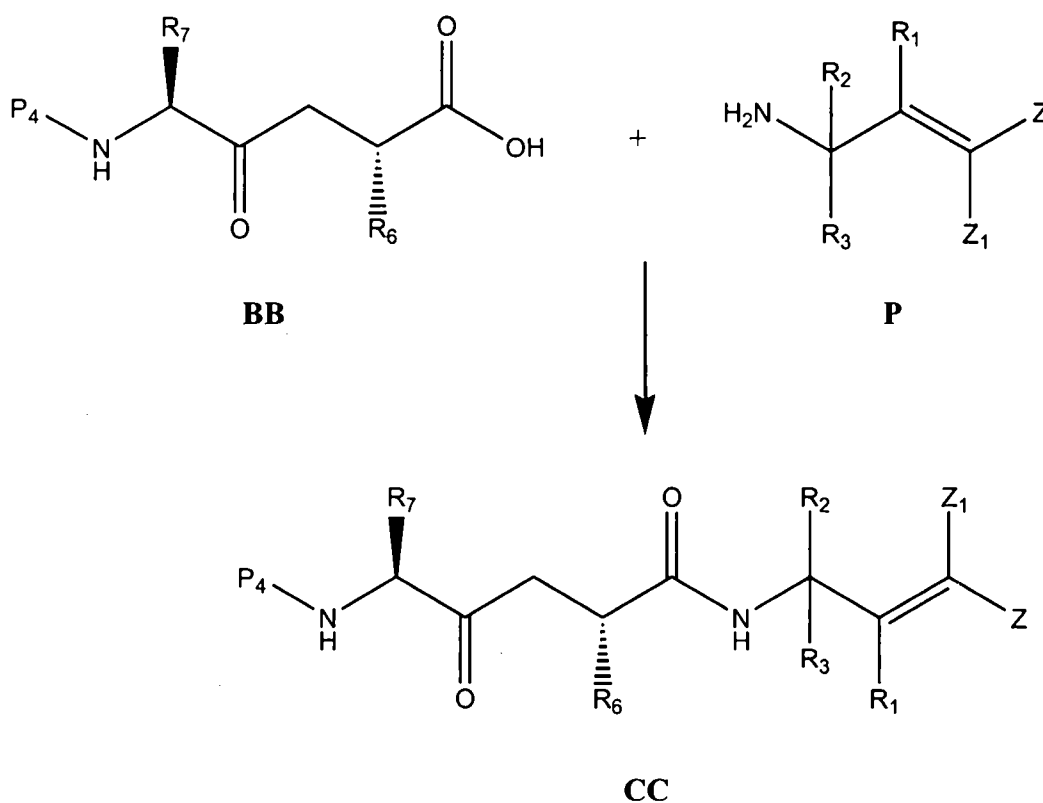
Los picornavirus son una familia de pequeños virus sin envoltura, de cadena positiva y el cual contiene ARN que infectan seres humanos y otros animales. Estos virus incluyen los rinovirus humanos, los poliovirus humanos, los coxsackievirus humanos, los ecovirus humanos, los enterovirus en seres humanos y bovinas, los virus de encéfalo miocarditis, los virus de meningitis, los virus del pie y la boca, el virus de Hepatitis A y otros. Los rinovirus humanos son una de las causas principales del resfrío común.

Los enzimas proteolíticos 3C son requeridos para la maduración natural de los picornavirus. De tal manera, inhibiendo la actividad de estos enzimas proteolíticos 3C representaría un paso importante y útil para el tratamiento y la cura de infecciones virales de esta naturaleza, incluyendo el resfrío común.

Algunos de los inhibidores de moléculas pequeñas de la actividad enzimática de la proteasa 3C picornaviral (i.e., compuestos contra el picornavirus) han sido recientemente descubiertos. Véase, por ejemplo: la Aplicación para la Patente de EE.UU. No. 08/850,398, registrada el 2 de mayo, 1997 por Webber et al.; la Aplicación para la Patente de EE.UU. No. 08/991,282, registrada el 16 de diciembre, 1997, por Dragovich et al.; y la Aplicación para la Patente de EE.UU. No. 08/991,739, registrada el 16 de diciembre, 1997, por Webber et al. Estas aplicaciones para las patentes de EE.UU., la divulgación de éstas, las cuales están incorporadas aquí como referencia, describen ciertos compuestos contra el picornavirus y los métodos para su síntesis.

Más recientemente, un grupo de agentes específicamente potentes ha sido descubierto como está indicado en la Aplicación para la Patente de EE.UU. No.

60/098,354, (la aplicación '354) registrada el 28 de agosto, 1998, por Dragovich et al., la cual está incorporada aquí como referencia. Esta aplicación releva, inter alias, un grupo de agentes contra el picornavirus de la fórmula general I. Un compuesto particularmente prometedor, el AG7088, el cual cae dentro del campo de este grupo, exhibe excelentes propiedades antivirales contra una plétora de serotipos Rinovirales y está actualmente siendo sometido a experimentos clínicos en seres humanos. La aplicación '354 también divulga los métodos e intermedios útiles para sintetizar estos compuestos. Por ejemplo, el Método General V divulga un método general para sintetizar los compuestos de la fórmula I el cual incluye el someter un ácido carboxílico de la fórmula general BB a una reacción para la formación de amida con una amina de la fórmula general P para dar un producto final CC, como se muestra abajo.



La aplicación '354 además divulga los métodos para sintetizar los intermedios de las fórmulas generales BB y P, y enseña los métodos para efectuar la reacción para la formación de amida referida arriba. De esta manera, la aplicación '354 enseña los métodos adecuados para sintetizar los compuestos de la fórmula general I partiendo del ácido carboxílico BB (dentro del campo de los compuestos de la fórmula general II referida abajo) y los compuestos de la fórmula general P (los mismos compuestos de la fórmula general III referida abajo). Similarmente, dos publicaciones recientes por Dragovich et al. revelan los agentes contra el picornavirus y los métodos adecuados para su síntesis. Véase *El Diseño basado sobre la Estructura, la Síntesis y la Evaluación Biológica de los Inhibidores de la Proteasa 3C del Rinovirus Humano*. 3. *Los Estudios de la Actividad de los Peptidomiméticos el cual contiene Cetometileno*, Dragovich et al., Journal of Medicinal Chemistry, ASAP, 1999; y *El Diseño basado sobre la Estructura, la Síntesis y la Evaluación Biológica de los Inhibidores de la Proteasa 3C del Rinovirus Humano*. 4. *La Incorporación de P₁ Fracciones de Lactama como Reemplazamientos de L-Glutamino*, Dragovich et al., Journal of Medicinal Chemistry, ASAP, 1999. Los artículos susodichos están incorporados aquí como referencias.

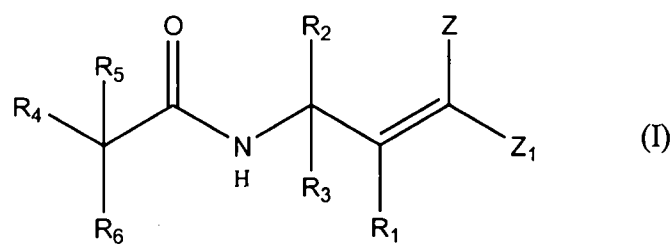
No obstante, todavía existe el deseo de descubrir mejores procesos, más eficaces y nuevos intermedios para utilizarlos en las síntesis de los compuestos del grupo de agentes contra el picornavirus. Particularmente, existe una necesidad de mejores métodos para sintetizar los compuestos de las fórmulas generales II y III.

EL SUMARIO DE LA INVENCION:

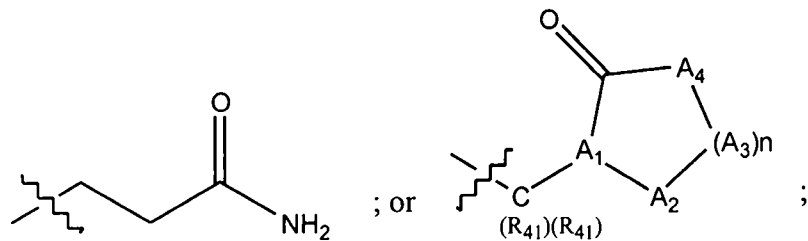
La presente invención está relacionada al descubrimiento de un proceso de costo efectivo y eficaz para la preparación de los agentes contra el picornavirus de la

fórmula I, tal como el compuesto AG7088, así como también los intermedios los cuales son útiles para esa síntesis.

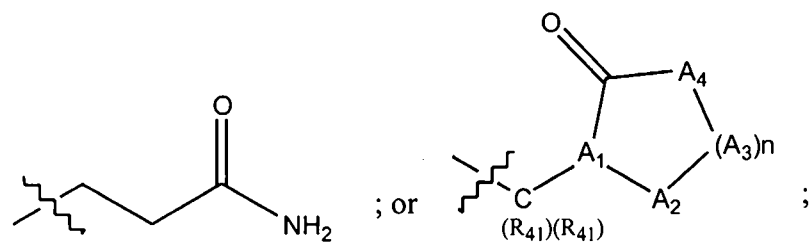
Los agentes contra el picornavirus de la fórmula I incluyen:



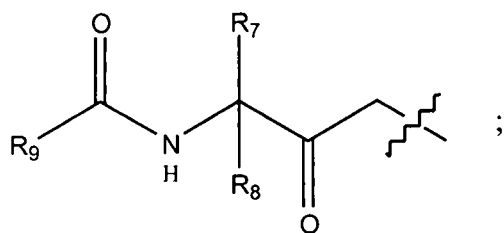
- 5 Donde R₁ es H, F, un grupo alquilo, OH, SH, o un grupo O-alquilo;
R₂ y R₃ son cada uno independientemente H;



- Donde n es un número entero de 0 a 5, A₁ es CH o N, A₂ y cada A₃ son independientemente seleccionados de C(R₄₁)(R₄₁), N(R₄₁), S, S(O), S(O)₂, y O, y A₄ es
- 10 NH o NR₄₁, donde cada R₄₁ es independientemente H o un alquilo inferior, siempre que no más de dos heteroátomos ocurran consecutivamente en el anillo ilustrado arriba formado por A₁, A₂, (A₃)_n, A₄ y C=O, y por lo menos uno de los R₂ y R₃ es



R₄ es



- R₅ y R₆ son cada uno independientemente H, F, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo;
- R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo,
- 5 un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, -OR₁₇, -SR₁₇, -NR₁₇R₁₈, -NR₁₉NR₁₇R₁₈, o -NR₁₇OR₁₈, donde R₁₇, R₁₈, y R₁₉ son cada uno independientemente H, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, o un grupo acilo, siempre que por lo menos uno de los R₇ y R₈ es un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo
- 10 heteroarilo, -OR₁₇, -SR₁₇, -NR₁₇R₁₈, -NR₁₉NR₁₇R₁₈, o -NR₁₇OR₁₈;
- R₉ es un heterociclo de cinco miembros el cual tiene de uno a tres heteroátomos seleccionado entre O, N, y S; y
- Z y Z₁ son cada uno independientemente H, F, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, -C(O)R₂₁, -CO₂R₂₁, -
- 15 CN, -C(O)NR₂₁R₂₂, -C(O)NR₂₁OR₂₂, -C(S)R₂₁, -C(S)NR₂₁R₂₂, -NO₂, -SOR₂₁, -SO₂R₂₁, -SO₂NR₂₁R₂₂, -SO(NR₂₁)(OR₂₂), -SONR₂₁, -SO₃R₂₁, -PO(OR₂₁)₂, -PO(R₂₁)(R₂₂), -PO(NR₂₁R₂₂)(OR₂₃), -PO(NR₂₁R₂₂)(NR₂₃R₂₄), -C(O)NR₂₁NR₂₂R₂₃, o -C(S)NR₂₁NR₂₂R₂₃, donde R₂₁, R₂₂, R₂₃, y R₂₄ son cada uno independientemente H, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un
- 20 grupo heteroarilo, un grupo acilo o un grupo tioacilo o donde cualquiera de dos de R₂₁,

- R_{22} , R_{23} , y R_{24} , junto con el (los) átomo(s) al cual (a los cuales) están enlazados, forman un grupo heterocicloalquilo, siempre que Z y Z_1 no sean ambos H;
- o Z_1 y R_1 , junto con los átomos a los cuales están enlazados, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, donde Z_1 y R_1 son definidos como arriba con la
- 5 excepción de las fracciones que no pueden formar el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- o Z y Z_1 , juntos con los átomos a los cuales están enlazados, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, donde Z y Z_1 son definidos como arriba con la
- 10 excepción de las fracciones que no pueden formar el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo.

- Como está discutido abajo, estos agentes contra el picornavirus de la fórmula I pueden ser sintetizados sometiendo un compuesto de la fórmula general II junto con un compuesto de la fórmula general III a una reacción adecuada para la formación de amida. El proceso de la presente invención no sólo reduce el numero de pasos
- 15 requeridos para sintetizar los compuestos de la fórmula III, pero más importe aún, también emplea materiales de inicio y reactivos menos costosos.

Estos objetos, ventajas y características de la presente invención serán más apreciadas y mejor entendidos como referencia a la especificación escrita.

- LA DESCRIPCIÓN DETALLADA DE UNA INCORPORACIÓN PREFERIDA DE
- 20 LA INVENCION:

Como ha sido utilizada en la presente aplicación, las siguientes definiciones son aplicables:

- 25 De acuerdo con la convención de uso en el arte,

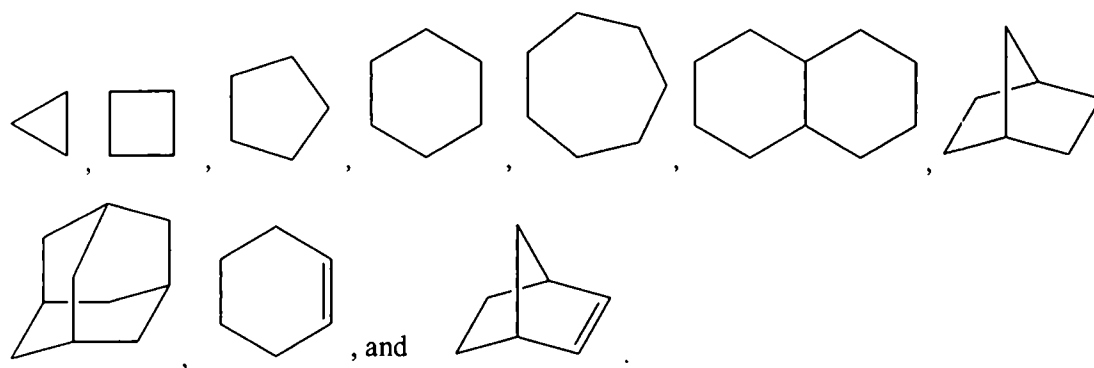


es utilizada en la presente para las fórmulas estructurales para representar el enlace el cual es el punto de unión de la fracción o el substituyente al núcleo o a la estructura de base.

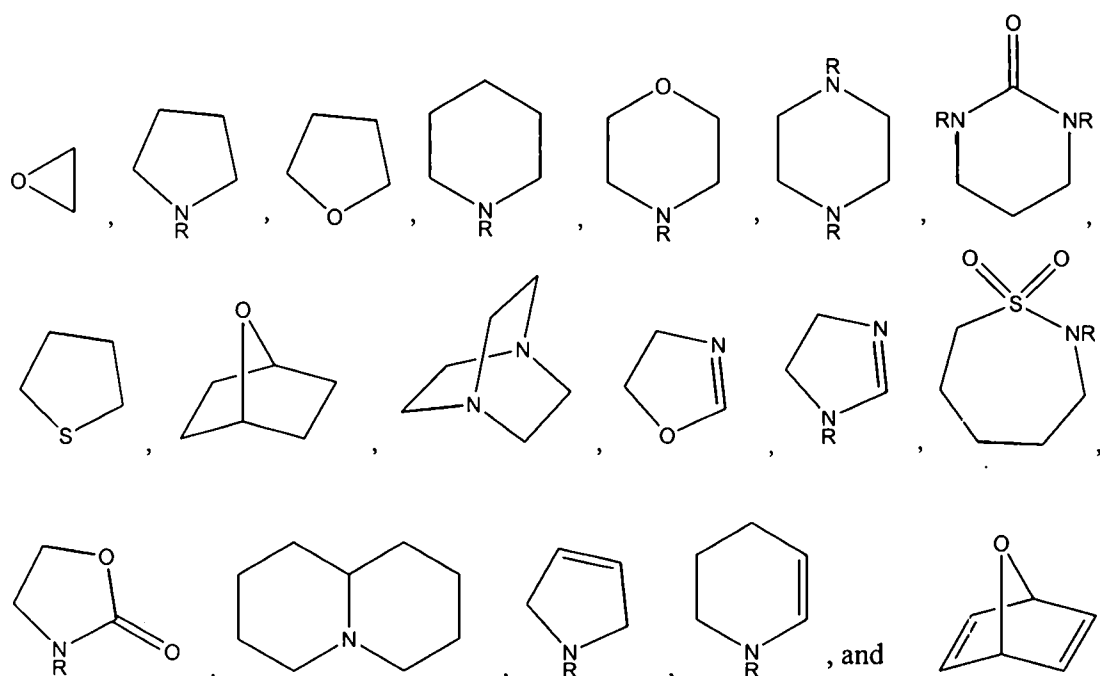
Ambas formas estereoisoméricas son intencionalmente incluidas en donde
5 carbonos de quiral están incluidos en las estructuras químicas, a menos que una orientación específica esté representada.

Por un “grupo alquilo” se entiende un radical monovalente de cadena derecha o ramificada de átomos de carbono saturados y/o no saturados y átomos de hidrógeno, tal como metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo, butilo (Bu), isobutilo, t-butilo (t-
10 Bu), etenilo, pentenilo, butenilo, propenilo, etinilo, butinilo, propinilo, pentinilo, hexinilo y otros similares, los cuales no pueden ser substituidos (i.e., el cual contiene sólo carbono e hidrógeno) o pueden ser substituidos por uno o más substituyentes adecuados tal como está definido abajo (ejemplo: uno o más halógenos, tal como F, Cl, Br, o I, con F y Cl siendo los preferidos). Por un “grupo alquilo inferior” se entiende
15 un grupo alquilo el cual tiene de 1 a 4 átomos carbonos en su cadena.

Por un “grupo cicloalquilo” se entiende un radical monovalente, no-aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico el cual contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 átomos con anillos de carbono, cada uno de estos pueden ser saturados o no saturados, y los cuales pueden ser no substituidos o substituidos por uno o más
20 adecuados substituyentes como está definido abajo, y a los cuales puede ser fundido con uno o más grupos heterocicloalquilos, grupos arilos, o grupos heteroarilos, los cuales pueden ser no substituidos o substituidos por uno o más substituyentes. Los ejemplos ilustrativos de los grupos cicloalquilos incluyen las siguientes fracciones:

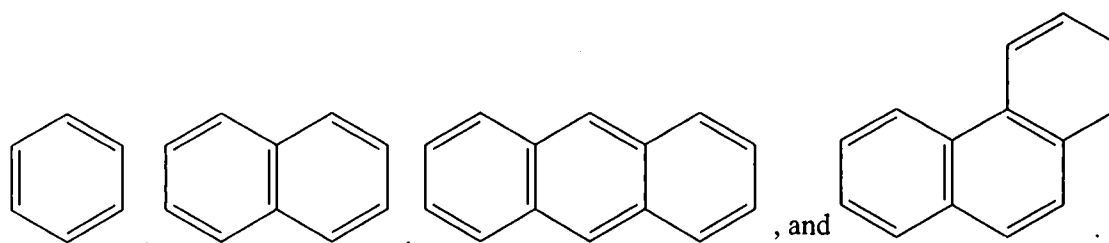


Por un “grupo heterocicloalquilo” se entiende un radical monovalente, no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, el cual está saturado o no saturado, el cual contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o 18 átomos en anillos, el cual incluye 1, 2, 3, 4, o 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el radical es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes adecuados como está definido abajo, y al cual puede ser fundido con uno o más grupos cicloalquilos, grupos arilos, o grupos heteroarilos, los cuales pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes adecuados. Los ejemplos ilustrativos de los grupos heterocicloalquilos incluyen las siguientes fracciones:



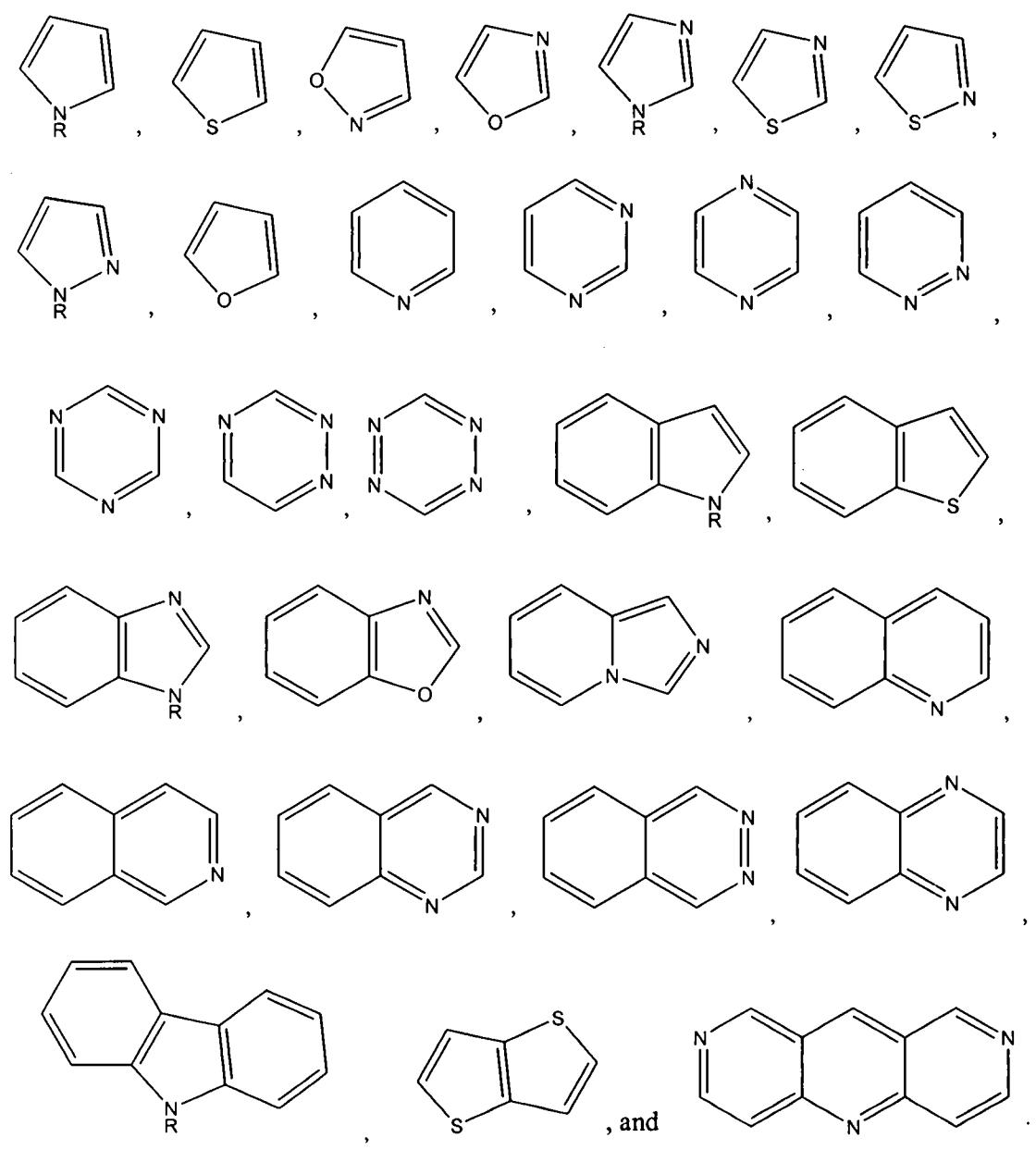
Por un “grupo arilo” se entiende un radical monovalente, no-aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico el cual contiene 6, 10, 14 o 18 átomos en anillos de carbono, que puede ser no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes

- 5 adecuados como está definido abajo, y al cual puede ser fundido con uno o más grupos cicloalquilos, grupos heterocicloalquilos, o grupos heteroarilos, los cuales pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes adecuados. Los ejemplos ilustrativos de los grupos arilos incluyen las siguientes fracciones:



- 10 Por un “grupo heteroarilo” se entiende un radical monovalente, no-aromático, monocíclico, bicíclico, o tricíclico el cual contiene 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o 18 átomos en anillos, incluyendo 1, 2, 3, 4, o 5 heteroátomos

seleccionados entre el nitrógeno, oxígeno, y el azufre, el cual puede ser no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes adecuados como está definido abajo, y el cual puede ser fundido con uno o más grupos cicloalquilos, grupos heterocicloalquilos, o grupos arilos, los cuales pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes adecuados. Los ejemplos ilustrativos de los grupos heteroarilos incluyen las siguientes fracciones:



Por un “heterociclo” se entiende un heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo (cada uno de los cuales, como está descrito arriba, son substituidos opcionalmente).

Por un “grupo acilo” se entiende un $-C(O)-R$ radical, donde R es un sustituyente como está definido abajo.

- 5 Por un “grupo tioacilo” se entiende un $-C(S)-R$ radical, donde R es un sustituyente como está definido abajo.

Por un “grupo sulfonilo” se entiende un $-SO_2R$ radical, donde R es un sustituyente como está descrito abajo.

Por un “grupo hidroxilo” se entiende el radical $-OH$.

- 10 Por un “grupo amino” se entiende el radical $-NH_2$.

Por un “grupo alquiloamino” se entiende el radical $-NHR_a$, donde R_a es un grupo alquilo.

Por un “grupo dialquiloamino ” se entiende el radical $-NR_aR_b$, donde R_a y R_b son cada uno independientemente un grupo alquilo.

- 15 Por un “grupo alcoxi” se entiende el radical $-OR_a$, donde R_a es un grupo alquilo. Los ejemplares de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, y otros similares.

Por un “grupo alcoxycarbonilo” se entiende el radical $-C(O)OR_a$, donde R_a es un grupo alquilo.

- 20 Por un “grupo alquilosulfonilo” se entiende el radical $-SO_2R_a$, donde R_a es un grupo alquilo.

Por un “grupo alquiloaminocarbonilo” se entiende el radical $-C(O)NHR_a$, donde R_a es un grupo alquilo.

Por un “grupo dialquiloaminocarbonilo” se entiende el radical $-C(O)NR_aR_b$, donde R_a y R_b son cada uno independientemente un grupo alquilo.

Por un “grupo mercapto” se entiende el radical $-SH$.

5 Por un “grupo alquilotio” se entiende el radical $-SR_a$, donde R_a es un grupo alquilo.

Por un “grupo carboxi” se entiende el radical $-C(O)OH$.

Por un “grupo carbamoilo” se entiende el radical $-C(O)NH_2$.

Por un “grupo arilooxi” se entiende el radical $-OR_c$, donde R_c es un grupo arilo.

10 Por un “grupo heteroarilooxi” se entiende el radical $-OR_d$, donde R_d es un grupo heteroarilo.

Por un “grupo arilotio” se entiende el radical $-SR_c$, donde R_c es un grupo arilo.

Por un “grupo heteroarilotio” se entiende el radical $-SR_d$, donde R_d es un grupo heteroarilo.

15 Por un “grupo de salida” (L_v) se entiende cualquier grupo adecuado que será desplazado por una reacción de sustitución. Alguien de competencia común en el arte sabe que cualquier base conjugada de un ácido fuerte puede actuar como un grupo de salida. Los ejemplos ilustrativos de los grupos de salida adecuados incluyen, pero no están limitados a, $-F$, $-Cl$, $-Br$, cloruros de alquilo, bromuros de alquilo, yoduros de alquilo, sulfonatos de alquilo, bencenosulfonatos de alquilo, p-toluenosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo, triflato y cualquier otro grupo que tenga un bisulfato, sulfato de metilo o sulfonato ion.

20

Los típicos grupos protectores, reactivos y solventes tal como, pero no limitados a, aquellos listados abajo en la Tabla 1 tienen las siguientes abreviaciones

como son utilizadas aquí y en las afirmaciones. Alguien con experiencia en el arte puede comprender que los compuestos listados dentro de cada grupo pueden ser utilizados de modo intercambiable; por ejemplo, un compuesto listado bajo "reactivos y solventes " puede ser utilizado como un grupo protector, y así sucesivamente.

5 Ulteriormente, alguien competente en el arte conoce otros grupos protectivos posibles, los reactivos y solventes; éstos han sido puestos a propósito dentro de la esfera de esta invención.

10

Tabla 1	
	Grupos Protectivos
	Ada Adamantano acetilo
	Alloc Aliloxicarbonilo
	Allyl Ester alílico
15	Boc tert-butiloxicarbonilo
	Bzl Bencilo
	Cbz Benciloxicarbonilo
	Fmoc Fluorenilmetiloxicarbonilo
	OBzl Ester bencílico
20	OEt Ester etílico
	OMe Ester metílico
	Tos (Tosyl) p-Toluenosulfonilo
	Trt Trifenilmetilo
	Reactivos y Solventes
25	ACN Acetonitrilo
	AcOH Ácido acético
	Ac.sub.2 O Anhídrido de ácido acético
	AdacOH Ácido acético adamantano
	AIBN 2,2-azobisisobutironitrilo
30	Alloc-Cl Cloruro aliloxicarbonilo
	BHT 2,6-di-tert-butil-4-metilfenol
	Boc.sub.2 O Di-tert butil dicarbonato
	CDI 1,1'-carbonildiimidazol
	DIEA Diisopropiletilamina
35	DIPEA N,N-diisopropiletilamina
	DMA Dimetilacetamida
	DMF N,N-dimetilformamida
	DMSO Sulfóxido de dimetilo
	EDTA Ácido etilenodiaminatetraacético

	Et.sub.3 N	Trietilamina
	EtOAc	Acetato de etilo
	FDH	formato deshidrogenasa
	FmocOSu	9-fluorenilmetiloxi carbonilo
5		N-hidroxisuccinimida éster
	HATU	N-[(dimetilamino)-1H-1, 2, 3-triazol [4, 5-b] piridiilmetileno]-N-metilmetanaminium hexafluorofosfato N-óxido
	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
	HF	Ácido fluorhídrico
10	LDH	Lactato deshidrogenasa
	LiHMDS	Bistrimetilsililamida de litio
	MeOH	Metanol
	Mes (Mesyl)	Metanosulfonilo
	MTBE	t-butilo metilo éter
15	NAD	Nicotinamida adenina dinucleótido
	NADH	Hidrógeno-peróxido oxidorreductasa
	NaHMDS	bistrimetilsililamida sódico
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
	nin.	Ninhidrina
20	i-PrOH	Iso-propanol
	Pip	Piperidina
	PPL	Lipasa
	pTSA	Monohidrato de ácido p-toluensulfónico
	Pyr	Piridina
25	TEA	Trietilamina
	TET	trietilonetetraamina
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofuran
	Triflate (Tf)	Trifluorometanosulfonilo
30		

El término “fracción orgánica adecuada” se refiere a cualquier fracción orgánica reconocible, tal como por pruebas rutinarias, a aquellas personas competentes en el arte, de tal manera de no afectar desfavorablemente la actividad inhibitoria de los compuestos inventivos. Los ejemplos ilustrativos de las fracciones orgánicas adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, los grupos hidroxilos, grupos alquilos, grupos oxos, grupos cicloalquilos, grupos heterocicloalquilos, grupos arilos, grupos heteroarilos, grupos acilos, grupos sulfonilos, grupos mercaptos, grupos alquilotios, grupos alcoxis, grupos carboxis, grupos aminos, grupos alquiloaminos, grupos

16
dialquiloaminos, grupos carbamoilos, grupos arilotios, grupos heteroarilotios, y otros similares.

El término “sustituyente” o “sustituyente adecuado” se refiere a cualquier sustituyente adecuado que pueda ser reconocido o seleccionado, sea por pruebas
5 rutinarias, por aquellas personas competentes en el arte. Los ejemplos ilustrativos de los sustituyentes adecuados incluyen los grupos hidroxis, grupos halógenos, grupos oxos, grupos alquilos, grupos acilos, grupos sulfonilos, grupos de mercaptos, grupos alquilotios, grupos alquiloxis, grupos cicloalquilos, grupos heterocicloalquilos, grupos arilos, grupos heteroarilos, grupos carboxis, grupos aminos, grupos alquiloaminos,
10 grupos dialquiloaminos, grupos carbamoilos, grupos ariloxis, grupos heteroariloxis, grupos arilotios, grupos heteroarilotios y otros similares.

El término “substituido opcionalmente” se refiere a la indicación que el grupo específico es no substituido o substituido por uno o más sustituyentes adecuados, a menos que los sustituyentes opcionales sean especificados explícitamente, en el caso
15 del cual el término indica que el grupo es no substituido o substituido con los sustituyentes especificados. Como está definido arriba, los varios grupos pueden ser no substituidos o substituidos (i.e., son substituidos opcionalmente) a menos que sea indicado de otra manera aquí (ejemplo, indicando que el grupo específico es no substituido).

20 Por un “prodrug” se entiende un compuesto que es convertido bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis o convertido metabólicamente a un compuesto específico el cual es activo farmacéuticamente.

Por un “metabolito activo farmacéuticamente” se entiende un producto activo farmacológicamente producido mediante el metabolismo en el cuerpo de un compuesto específico.

5 Por un “solvato” se entiende una forma de solvato farmacéuticamente aceptable de un específico compuesto que retiene la efectividad biológica de tal compuesto. Los ejemplos de los solvatos incluyen los compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

10 Por una “sal farmacéuticamente aceptable” se entiende una sal que retiene la efectividad biológica de los ácidos libres y las bases del compuesto especificado el cual no es biológicamente o de otro modo indeseable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los sulfatos, piosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenfosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetátos, propionatos, decanoatos, 15 caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butyno-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, filacetatos, fenilpropionatos, filbutiratos, citratos, lactatos, - 20 hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

La presente invención además provee los métodos sintéticos que incluyen uno de los pasos sintéticos presentados en esta revelación. Un método sintético consiste de un paso sintético cuando el paso sintético es por lo menos parte del método sintético

final. De este modo, el método sintético puede ser sólo un paso sintético o puede tener pasos sintéticos adicionales con los cuales puede ser asociado. Este método sintético puede tener algunos pasos sintéticos adicionales o puede tener varios pasos sintéticos adicionales.

5 Si el agente contra el picornavirus de la fórmula I formado por el proceso de la presente invención es una base, una sal deseada puede ser preparada por cualquier método adecuado conocido en el arte, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como el ácido hidróclórico; el ácido bromhídrico; el ácido sulfúrico; el ácido nítrico; el ácido fosfórico y otros similares, o con un ácido orgánico, 10 tal como el ácido acético; el ácido maleico; el ácido succínico; el ácido mandélico; el ácido fumárico; el ácido malónico; el ácido pirúvico; el ácido oxálico; el ácido glicólico; el ácido salicílico; el ácido piranosidil, tal como el ácido glucurónico o el ácido galacturónico; el ácido alfa-hidroxi, tal como el ácido cítrico o el ácido tartárico; el aminoácido, tal como el ácido aspártico o el ácido glutámico; el ácido aromático, tal 15 como el ácido benzoico o el ácido cinámico; el ácido sulfónico, tal como el ácido p-toluenosulfónico o el ácido etanosulfónico; u otros similares.

Si el agente contra el picornavirus de la fórmula I formado por el proceso de la presente invención es un ácido, una sal deseada puede ser preparada por cualquier método adecuado conocido en el arte, incluyendo el tratamiento del ácido libre con 20 una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria, o terciaria); un metal álcali o hidróxido alcalinotérreo; u otros similares. Los ejemplos ilustrativos de las sales apropiadas incluyen las sales orgánicas derivadas de aminoácidos tal como la glicina y la arginina; el amoníaco; las aminas primarias, secundarias y terciarias; y las aminas cíclicas, tal como la piperidina, la morfina y la piperazina; así como

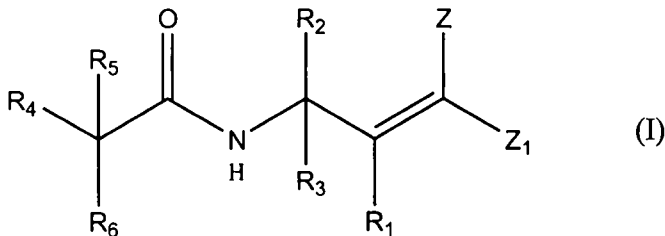
11
también las sales inorgánicas derivadas del sodio, calcio, potasio, magnesio, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

En el caso de los compuestos, las sales o los solvatos sólidos, es sabido por aquellos competentes en el arte que los compuestos de la fórmula I y los intermedios
5 utilizados en el proceso de la presente invención, las sales y los solvatos de éstos, pueden existir en distintas formas de cristales, todas las cuales están a propósito dentro del campo de la presente invención y de las fórmulas específicas.

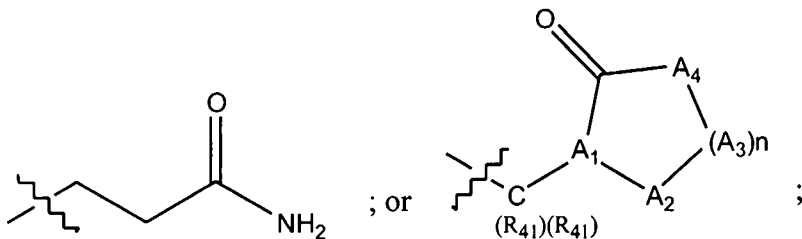
Los agentes contra el picornavirus de la fórmula I y los intermedios utilizados en el proceso de la presente invención, pueden existir como estereoisómeros
10 individuales, racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros. Todos estos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de éstos están a propósito dentro del amplio campo de la presente invención. No obstante, preferiblemente los compuestos intermedios utilizados en el proceso de la presente invención son utilizados en forma ópticamente pura.

15 Como es generalmente entendido por aquellos competentes en el arte, un compuesto ópticamente puro es uno que es enantioméricamente puro. En la manera que está utilizado aquí, el término “ópticamente puro” quiere decir un compuesto incluyendo por lo menos una cantidad suficiente de un enantiómero individual para producir un compuesto el cual contiene la deseada actividad farmacológica.
20 Preferiblemente, “ópticamente puro” significa un compuesto que incluye por lo menos 90% de un isómero individual (80% de exceso enantiomérico (de aquí en adelante “e.e.”)), sería más preferible por lo menos 95% (90% e.e.), sería más preferible aún por lo menos 97.5% (95% e.e.) y sería lo máximo preferible por lo menos 99% (98%

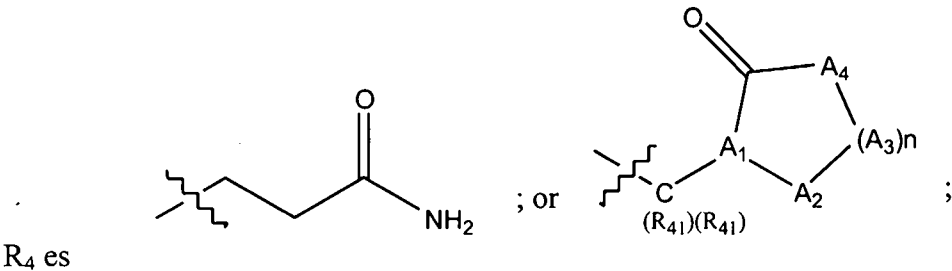
e.e.) Preferiblemente, los agentes contra el picornavirus de la fórmula I
 formados por el proceso de la presente invención son ópticamente puros.
 La presente invención está relacionada a un proceso de la preparación de los
 agentes contra el picornavirus de la fórmula I:

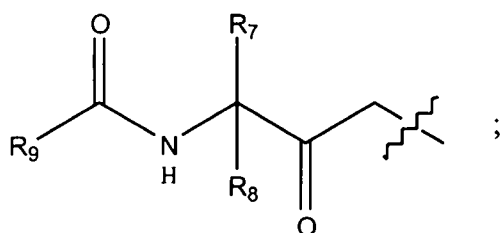


5 en donde R₁ es H, F, un grupo alquilo, OH, SH, o un grupo O-alquilo;
 R₂ y R₃ son cada uno independientemente H;



donde n es un número entero de 0 a 5, A₁ es CH o N, A₂ y cada A₃ son
 independientemente seleccionados de C(R₄₁)(R₄₁), N(R₄₁), S, S(O), S(O)₂ y O, y A₄ es
 10 NH o NR₄₁, donde cada R₄₁ es independientemente H o alquilo inferior, siempre que
 no más de dos heteroátomos ocurran consecutivamente en el anillo, representado
 arriba, formado por A₁, A₂, (A₃)_n, A₄ y C=O, y por lo menos uno de R₂ y R₃ es





- R_5 y R_6 son cada uno independientemente H, F, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo;
- R_7 y R_8 son cada uno independientemente H, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo,
- 5 un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, $-OR_{17}$, $-SR_{17}$, $-NR_{17}R_{18}$, $-NR_{19}NR_{17}R_{18}$, or $-NR_{17}OR_{18}$, donde R_{17} , R_{18} , y R_{19} son cada uno independientemente H, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo acilo, siempre que por lo menos uno de R_7 y R_8 es un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo,
- 10 $-OR_{17}$, $-SR_{17}$, $-NR_{17}R_{18}$, $-NR_{19}NR_{17}R_{18}$, o $-NR_{17}OR_{18}$;
- R_9 es un heterociclo de cinco miembros el cual contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, N, y S; y Z y Z_1 son cada uno independientemente H, F, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, $-C(O)R_{21}$, $-CO_2R_{21}$, CN, $-C(O)NR_{21}R_{22}$, $-C(O)NR_{21}OR_{22}$, $-C(S)R_{21}$,
- 15 $-C(S)NR_{21}R_{22}$, $-NO_2$, $-SOR_{21}$, $-SO_2R_{21}$, $-SO_2NR_{21}R_{22}$, $-SO(NR_{21})(OR_{22})$, $-SONR_{21}$, $-SO_3R_{21}$, $-PO(OR_{21})_2$, $-PO(R_{21})(R_{22})$, $-PO(NR_{21}R_{22})(OR_{23})$, $-PO(NR_{21}R_{22})(NR_{23}R_{24})$, $-C(O)NR_{21}NR_{22}R_{23}$, o $-C(S)NR_{21}NR_{22}R_{23}$, donde R_{21} , R_{22} , R_{23} , y R_{24} son cada uno independientemente H, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo acilo o un grupo
- 20 tioacilo o donde cualquiera de los dos de R_{21} , R_{22} , R_{23} , y R_{24} , juntos con el (los) átomo

(s) al cual (a los cuales) están enlazados, forman un grupo heterocicloalquilo, siempre que Z y Z₁ no sean ambos H;

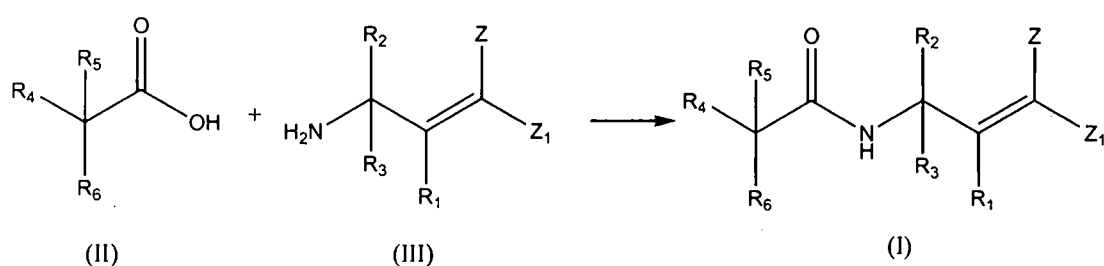
o Z₁ y R₁, juntos con los átomos a los cuales están enlazados, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, donde Z₁ y R₁ son como está definido arriba con la

5 excepción de las fracciones que no pueden formar el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o Z y Z₁, juntos con los átomos a los cuales están enlazados, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, donde Z y Z₁ son como está descrito arriba con la excepción de las fracciones que no pueden formar el grupo cicloalquilo o

10 heterocicloalquilo.

La presente invención divulga que un compuesto de la fórmula I puede ser preparado sometiendo un compuesto de la fórmula II y un compuesto de la fórmula III a una reacción para la formación de amida:



15 La reacción para la formación de amida puede ser realizada por cualquier método adecuado, reactivos y condiciones de reacción. Preferiblemente, cualquiera de los métodos revelados en la aplicación '354 es utilizada. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula II puede ser reaccionada con un compuesto de la fórmula III en la presencia de HATU, DIPEA, CH₃CN y H₂O para producir el compuesto deseado de la fórmula I.

Cualquier método adecuado de purificación puede ser utilizado para purificar aún más el compuesto de la fórmula I.

Más preferible, el compuesto de la fórmula I estaría preparado por una reacción para la formación de amida incluyendo los pasos:

- 5 (a) La reacción del compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula IIIA en la presencia de N-metilmorfolina para formar una mezcla de reacción; y

Error! Objects cannot be created from editing field codes.

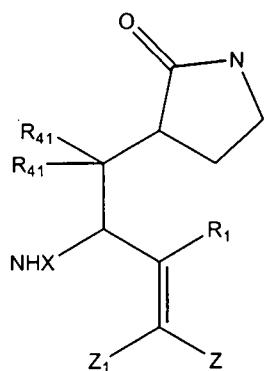
- (b) La adición de un compuesto de la fórmula Lv-X a la mezcla de reacción para formar un compuesto de la fórmula I, en donde X es cualquier haluro adecuado.

- 10 Preferiblemente, el método para preparar el compuesto de la fórmula I utilizando la reacción para la formación de amida, utilizaría parte o el total de los reactivos y las condiciones de reacción reveladas abajo. De tal manera, preferiblemente, el compuesto de la fórmula II y el compuesto de la fórmula IIIA en DMF serían combinados en cualquier recipiente adecuado. El recipiente adecuado es
- 15 preferible que sea un matraz de cuello sencillo el cual es cubierto con cualquier septo adecuado y luego es cubierto con una sonda de temperatura. El gas de nitrógeno es utilizado para limpiar el recipiente adecuado antes de agregar la N-metilmorfolina a la mezcla de reacción. Más preferible, la N-metilmorfolina sería agregada mediante una jeringa en una porción sola y la mezcla de reacción sería enfriada entre -5°C y 5°C .
- 20 Más preferible aún, la mezcla de reacción sería enfriada a 0°C . Luego una solución del compuesto de la fórmula Lv-X sería agregada a la mezcla de reacción.

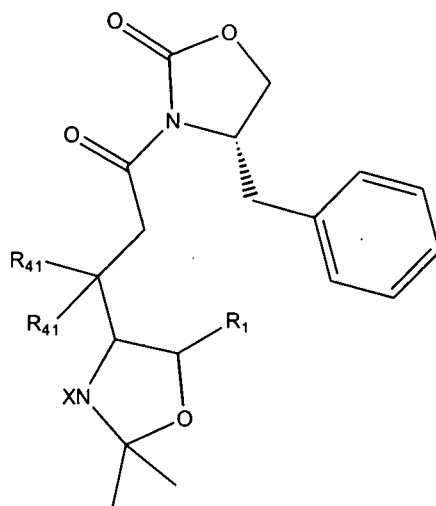
Preferiblemente, la solución del compuesto de la fórmula Lv-X sería una solución del compuesto de la fórmula Lv-X en DMF. Aún más preferible, el compuesto de la fórmula Lv-X sería CDMT. La solución del compuesto de la fórmula Lv-X es agregada a la mezcla de reacción por cualquier método adecuado de modo de mantener la mezcla de reacción a una temperatura constante. Por ejemplo, la solución del compuesto de la fórmula Lv-X puede ser agregada a la mezcla de reacción en gotas utilizando una jeringa. Al terminar de agregar la solución del compuesto de Lv-X, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiental. El progreso de la reacción puede ser seguida controlando la desaparición del compuesto de la fórmula II mediante la cromatografía por capas finas (de aquí en adelante referida como "TLC"). Cuando la reacción está a lo mínimo substancialmente completada, el compuesto de la fórmula I puede ser precipitado fuera de la solución para formar una suspensión acuosa agregando agua lentamente a la mezcla de reacción. El compuesto de la fórmula I entonces puede ser removido de la suspensión acuosa mediante cualquier método apropiado conocido por alguien con experiencia común en esta arte. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula I puede ser removido de la suspensión acuosa mediante la filtración. Cualquier método de purificación, conocido por alguien de conocimiento común en el arte, puede ser utilizado para purificar el compuesto de la fórmula I. Más preferible, el compuesto de la fórmula I sería purificado por la recrystalización.

La presente invención también revela dos procesos alternativos para la síntesis del compuesto de la fórmula III y las sales de adición ácidas en éstos. De estas dos rutas, el segundo proceso es actualmente el preferido ya que ofrece más eficacia en costos al nivel comercial.

El primero de estos dos procesos es para la preparación del compuesto de la fórmula IV y sus sales de adición ácidas partiendo de un compuesto de la fórmula V.



(IV)



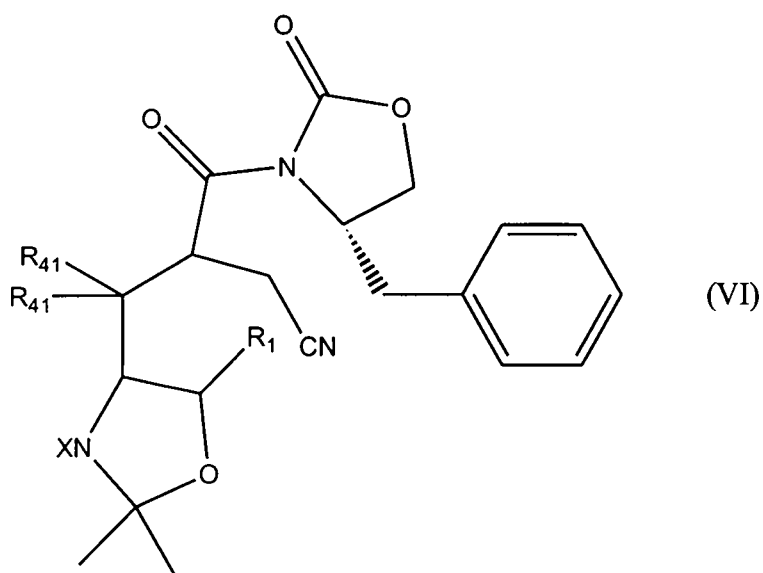
(V)

Alguien con habilidad común reconocerá que los compuestos de la fórmula IV son un subgénero de aquellos de la fórmula III.

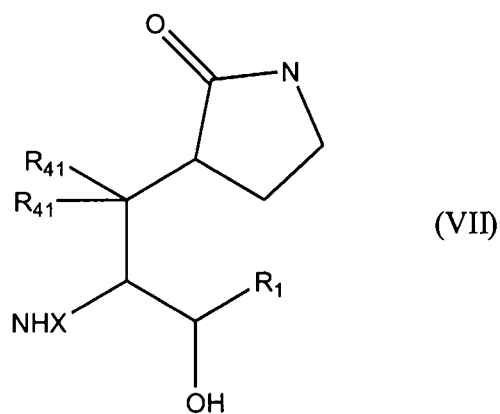
El compuesto de la fórmula V puede ser preparado de N-Boc L ácido glutámico γ -éster bencílico. Cualquier método adecuado puede ser utilizado para preparar el compuesto de la fórmula V. Preferiblemente, el método divulgado en la Aplicación para la Patente de los EE.UU. , No. 08/991,739 sería utilizada. La Aplicación para la Patente de los EE.UU., No. 08/991,739 está enteramente incorporada en ésta como referencia.

El proceso de la presente invención incluye los pasos de:

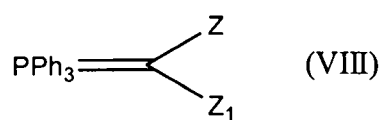
(a) La cianometilación del compuesto de la fórmula V utilizando bis(trimetisili)amida y bromoacetonitrilo para producir un compuesto de la fórmula VI;



(b) La reducción, la ciclización y la desprotección del compuesto de la fórmula VI en el orden respectivo para producir un compuesto de la fórmula VII; y



(c) La oxidación y la olefinación del compuesto de la fórmula VII mediante la
 5 reacción del compuesto con un complejo de SO₃-piridina para producir un mezcla de
 reacción y reaccionando la mezcla de reacción con un fosforano de la fórmula VIII.



Según la presente invención, y como está descrito arriba, la preparación del compuesto de la fórmula V de N-Boc ácido glutámico γ -éster bencílico puede ser efectuado por cualquier método conocido en el arte.

Además, la cianometilación del compuesto de la fórmula V puede ser efectuada
5 utilizando cualquier método, reactivos y condiciones de reacción adecuados. Preferiblemente, el método divulgado abajo y el uso del total o una parte de los reactivos y las condiciones de reacción serían utilizados. Por lo tanto, es preferible que el compuesto de la fórmula V sea agregado por gotas a una solución agitada de NaHMDS en THF a -70°C en una atmósfera de nitrógeno durante un periodo de por lo
10 menos 5 horas antes de ser mezclada con bromoacetonitrilo.

Esta cianometilación del compuesto de la fórmula V utilizando bis(trimetilsililo)amida y bromoacetonitrilo pone el compuesto de la VI junto con su epímero en una relación de 5:1. No obstante, el compuesto puede ser purificado por cualquier método adecuado. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula VI sería
15 purificado mediante la filtración y cromatografía, seguido por la valoración. Bajo estas condiciones preferidas, el 60% total de rendimiento de un compuesto de la fórmula VI es realizable obteniendo >99% de pureza diastereoisomérica.

La reducción de los tres pasos, la ciclización y la reacción de desprotección del paso (b) para convertir el compuesto de la fórmula VI al compuesto de la fórmula VII
20 pueden ser efectuados utilizando cualquier reactivo y condición de reacción adecuados. Preferiblemente, sería utilizado el método revelado abajo, utilizando el total o una parte de los reactivos y condiciones de reacción. Por lo tanto, preferiblemente, el compuesto de la fórmula VI sería reducido agregando una solución de cobalto (II) cloruro de hexahidrato a una solución del compuesto de la fórmula VI

en tetrahidrofurano en metanol. La solución resultante es enfriada a aproximadamente 0° C antes de agregar el borohidruro en porciones durante un periodo de por lo menos 7 horas. Luego, *p*-ácido toluensulfónico monohidrato es agregado a la solución de material bruto en metanol y es dejado para reaccionar por lo menos por 18 horas a temperatura ambiental. Después de remover el solvente, el residuo es disuelto en acetato de etilo y lavado. Cualquier agente de lavado adecuado puede ser utilizado. Sería más preferible utilizar el agente de lavado de bicarbonato sódico saturado. El producto bruto luego es cargado con una solución de metanol en agua. Sería más preferible utilizar una solución de 2.5% de metanol. El producto bruto puede ser removido de la solución por cualquier método adecuado. Por ejemplo, el producto bruto puede ser removido por filtración y el filtrado puede ser concentrado en un evaporador rotatorio. Luego el producto es disuelto en acetato de etilo, secado, filtrado y concentrado al producto bruto del compuesto de la fórmula VII. Sería más preferible secar el producto en presencia de MgSO₄. El compuesto bruto de la fórmula VII puede ser aún más purificado mediante cualquier proceso purificador adecuado. Preferiblemente, el compuesto bruto de la fórmula VII sería purificado por medio de un proceso de valoración utilizando acetato de etilo y hexanos 1:1.

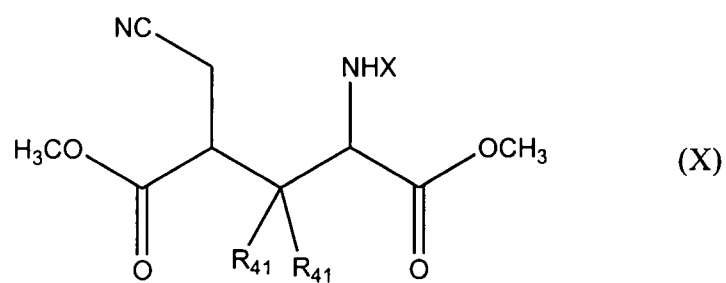
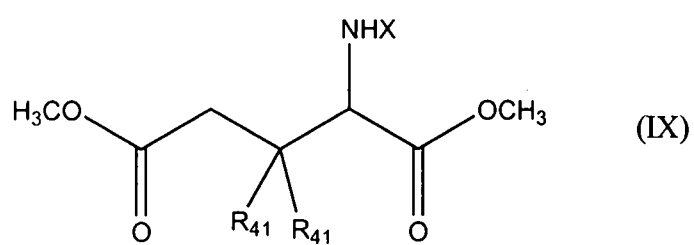
Un rendimiento total de por lo menos un 95% del compuesto puro de la fórmula VII es alcanzable si la reducción de los tres pasos, la ciclización y la reacción de desprotección preferidas son utilizados como está divulgado arriba. Cualquier método, reactivos y condiciones de reacción adecuados pueden ser utilizados para la subsecuente oxidación y la olefinación empleando un complejo de SO₃-piridina y el fosforano de la fórmula VIII para producir el compuesto de la fórmula IV. Preferiblemente, el método revelado abajo y el total o una parte de los reactivos y las

condiciones de reacción serían utilizados. Por consiguiente, preferiblemente serían agregados a la solución del compuesto de la fórmula VIII trietilamina y metilsulfóxido. La solución resultante es enfriada a aproximadamente 5° C, seguido por la adición de un complejo de trióxido de azufre-piridina. La reacción es agitada a aproximadamente 5° C por un tiempo de por lo menos 15 minutos. Después de remover la fuente empleada para enfriar la solución a aproximadamente 5°C, la reacción es agitada por lo menos por 1 hora adicional. Luego (Carboetooximetilenotriphenilo) - fosforano es agregado a la mezcla de reacción a temperatura ambiental por lo menos por 3 horas. Luego, la reacción es apagada y extraída con acetato de etilo. Sería más preferible apagar la reacción agregando salmuera saturada. Las fases orgánicas combinadas entonces son lavadas, secadas, filtradas y concentradas para producir un compuesto bruto de la fórmula IV. Más preferible, las fases orgánicas combinadas serían lavadas con salmuera saturada y secadas en presencia de MgSO₄.

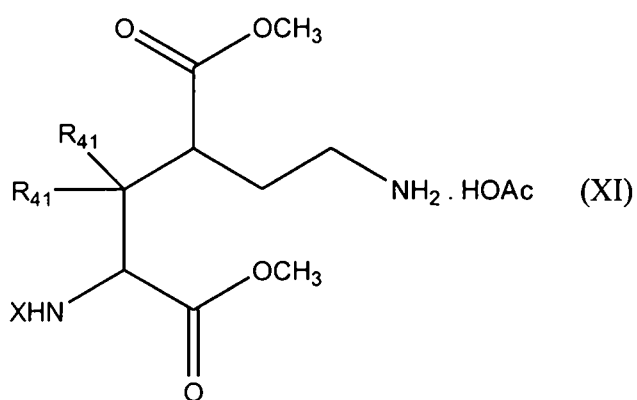
El compuesto de la fórmula IV puede ser purificado mediante cualquier método adecuado. Preferiblemente, serían utilizadas las técnicas de cromatografía de purificación y valoración Si la técnica preferida de purificación es utilizada, los rendimientos alcanzables variarían entre el 55% al 60%.

El segundo proceso para preparar el compuesto de la fórmula IV, y sus sales de adición ácidas, revelado en la presente invención incluyen los pasos de:

(a) la alquilación dianiónica del compuesto de la fórmula IX utilizando bromoacetónitrilo para producir un compuesto de la fórmula X;

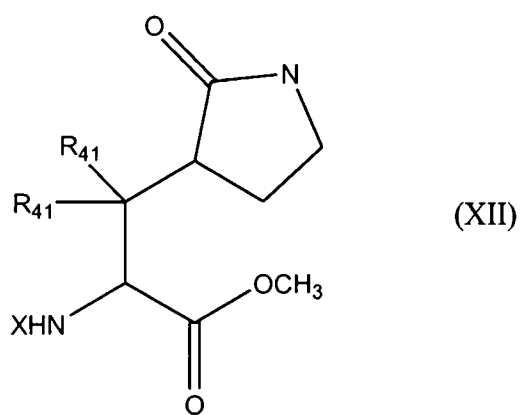


(b) la hidrogenación del compuesto de la fórmula X para producir un amina de la fórmula XI;

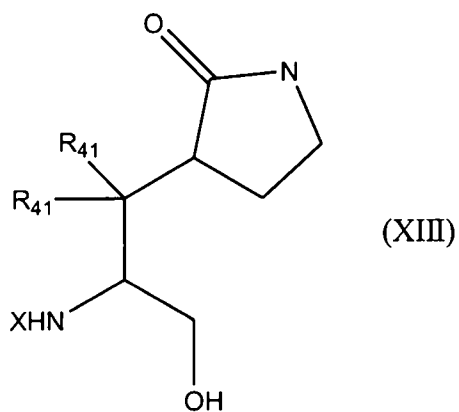


5

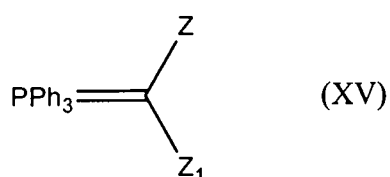
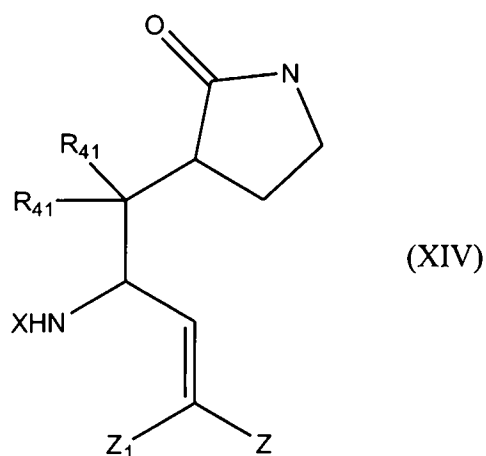
(c) la reacción de la amina de la fórmula XI con ET_3N para producir un éster de lactama de la fórmula XII;



(d) la reducción del éster de lactama de la fórmula XII mediante un proceso de reducción adecuado para producir un compuesto de la fórmula XIII;



- 5 (e) la oxidación y olefinación del compuesto de la fórmula XIII para producir un compuesto de la fórmula XIV reaccionándolo con un compuesto de la fórmula XV; y



(f) la conversión del compuesto de la fórmula XIV al compuesto de la fórmula IV.

5 Además, alguien de habilidad ordinaria en el arte, se dará cuenta que el método revelado arriba puede ser utilizado para preparar el compuesto de la fórmula XIV.

Específicamente, los pasos

(a)-(e) revelan un proceso para preparar el compuesto de la fórmula XIV.

El compuesto de la fórmula IX puede ser preparado por cualquier método

10 adecuado conocido en el arte. Por ejemplo, N-Boc L-(+)-ácido glutámico éter de dimetilo puede ser preparado partiendo de L-ácido glutámico éster de dimetilo comercialmente disponible o de L-ácido glutámico 5-éster metílico comercialmente disponible, según los procedimientos en la literatura. Véase, por ejemplo, Shimamoto et al, J. Org. Chem. 1991, 56, 4167 and Duralski et al, Tetrahedron Lett. 1998, 30,

15 3585. Estas referencias están incorporadas aquí en su totalidad como referencias.

Preferiblemente, la reacción de la alquilación dianiónica sería efectuada utilizando el método y el total o una parte de los reactivos y las condiciones de reacción divulgadas abajo. Por lo tanto, preferiblemente, el compuesto de la fórmula IX sería primeramente disuelto en THF para formar una solución a la cual una solución

5 agitada de LiHMDS sería agregada por gotas a -78°C en una atmósfera de Argón. La mezcla resultante luego es agitada a aproximadamente -78°C por 2 horas antes de agregar gotas de bromoacetonitrilo recién destilado durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción es agitada a aproximadamente -78°C por 2 horas adicionales. La reacción sería entonces apagada. Sería más preferible si la reacción fuese apagada

10 agregando 0.5 M HCl y H_2O . La capa acuosa resultante es separada y extraída aún más con metilo-*tert*-butilo éter. El extracto orgánico combinado es lavado, secado y filtrado. Sería más preferible que el extracto orgánico fuera lavado con NaHCO_3 saturado y salmuera y secado en presencia de MgSO_4 . El solvente es evaporado bajo presión reducida.

15 El compuesto de la IX puede ser hidrogenado a la amina de la fórmula XI mediante cualquier método adecuado conocido en el arte. Preferiblemente, la hidrogenación sería efectuada en la presencia de 5% Pd/C. Sería más preferible si la reacción de hidrogenación fuera efectuada según el método, utilizando una parte o el total de los reactivos y las condiciones de reacción reveladas abajo. Según este método

20 de hidrogenación preferido, el compuesto de la fórmula IX es disuelto en HOAc y batido con 5% Pd en C bajo gas H_2 , a 50 psi de presión por 3 días.. La mezcla es luego filtrada por Celite. El filtrado puede entonces ser evaporado bajo presión reducida y el residuo evaporado repetidamente partiendo de metilo *tert*-butilo éter.

- La reacción de amina de la fórmula XI con Et_3N puede ser lograda utilizando cualquier condición adecuada. Preferiblemente, serían utilizados el método y el total o una parte de los reactivos y las condiciones de reacción revelados abajo. Por consiguiente, preferiblemente, la amina de la fórmula XI es disuelta en 1:1
- 5 MeOH/THF, antes de agregar Et_3N a la solución. La mezcla resultante es agitada a aproximadamente 45°C por aproximadamente 10 horas o hasta que el material de inicio haya desaparecido. La presencia del material de inicio puede ser controlada mediante ^1H NMR. Después de eliminar el solvente, metilo *tert*-butilo éter es agregado. El precipitado es filtrado en ese momento y 0.5 M HCl es agregado al
- 10 filtrado diluido con H_2O . Después de dividir las fases, la fase acuosa puede ser extraída con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas son lavadas, secadas, filtradas y concentradas. Sería más preferible si las fases orgánicas combinadas fuesen lavadas con salmuera y secadas en la presencia de MgSO_4 . Las fases pueden ser concentradas en un rotovapor. La cromatografía flash provee el éster de lactama de la
- 15 fórmula XII.

- Cualquier método de reducción adecuado puede ser utilizado para convertir el éster de lactama de la fórmula XII al compuesto de la fórmula XIII. Preferiblemente, LiBH_4 sería utilizado como el agente reductor. Sería más preferible utilizar el método, o cualquier parte de éste, y una parte o el total de los reactivos y las condiciones de
- 20 reacción divulgados abajo. De esta manera, preferiblemente, LiBH_4 es agregado a una solución agitada de éster de lactama de la fórmula XII en THF. El LiBH_4 es agregado en varias porciones a 0°C en una atmósfera de Argón. La mezcla de reacción es agitada a 0°C por 10 minutos, antes de ser permitida de calentarse a temperatura ambiental y de ser agitada por 2 horas adicionales. Luego, la reacción es apagada. Aún

más preferible sería apagar la reacción agregando 0.5 M HCl en gotas durante el tiempo de enfriamiento utilizando un baño de hielo. La solución es diluida con acetato de etilo y H₂O. Después de dividir las fases, la fase acuosa puede ser extraída con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas son lavadas, secadas, filtradas y concentradas. Aún más preferible sería si las fases orgánicas combinadas fueran lavadas con salmuera y secadas en la presencia de MgSO₄. Las fases pueden ser concentradas en un rotovapor. La cromatografía flash provee el compuesto de la fórmula XII.

Cualquier método adecuado de oxidación y olefinación puede ser utilizado para preparar el compuesto de la fórmula XIV partiendo del compuesto de la fórmula XIII. Preferiblemente, podrían ser utilizados el método, o cualquier parte de éste, y el total o una parte de los reactivos y las condiciones de reacción descritas abajo. De esta manera, según la presente invención, el ácido benzoico, (carboetoximetilenotrifenilo) fosforano y DMSO son agregados a la solución del compuesto de la fórmula XIII en CH₂Cl₂. El periodinane de Dess-Martin es agregado a la solución en varias porciones, y la mezcla de reacción es luego agitada por lo menos por 5 horas a temperatura ambiental hasta que el compuesto de la fórmula XIII desaparezca substancialmente. La presencia del compuesto de la fórmula XIII puede ser controlada mediante ¹H NMR. Una solución de NaHCO₃ saturado es agregada antes de que la mezcla sea agitada por 30 minutos para producir un precipitado. El precipitado es filtrado antes de que la fase orgánica sea separada, lavada y concentrada para producir el compuesto bruto de la fórmula XIV. Sería más preferible lavar el filtrado con salmuera y concentrarlo en un rotovapor. Cualquier método adecuado puede ser utilizado para purificar el compuesto bruto de la fórmula XIV. Más preferible sería purificar el compuesto bruto de la

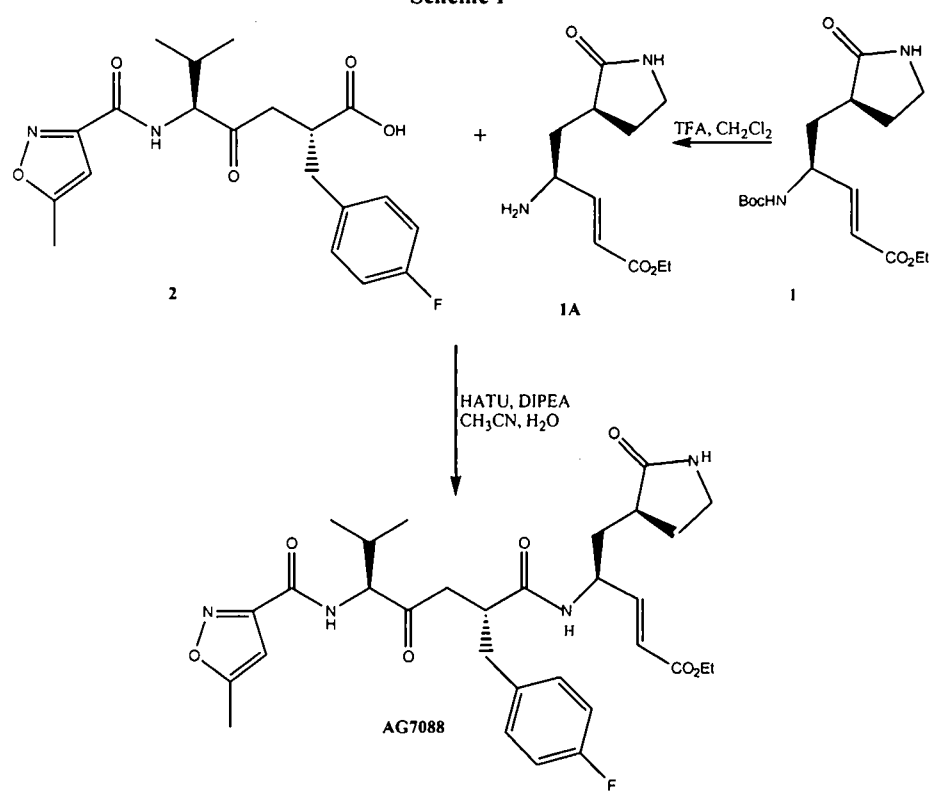
15
fórmula XIV por cromatografía flash, luego disolverlo en acetato de etilo. Los hexanos en exceso son agregados gradualmente a la solución agitada para producir un precipitado. El precipitado es filtrado y secado para producir el compuesto de la fórmula XIV. Sería más preferible secar el precipitado en un horno al vacío por lo
5 menos por 12 horas.

Los ejemplos siguientes son presentados sólo como propósitos ilustrativos de la presente invención y no deben ser tomados como una limitación del campo de protección de la presente invención, como está definido por las afirmaciones adjuntas.

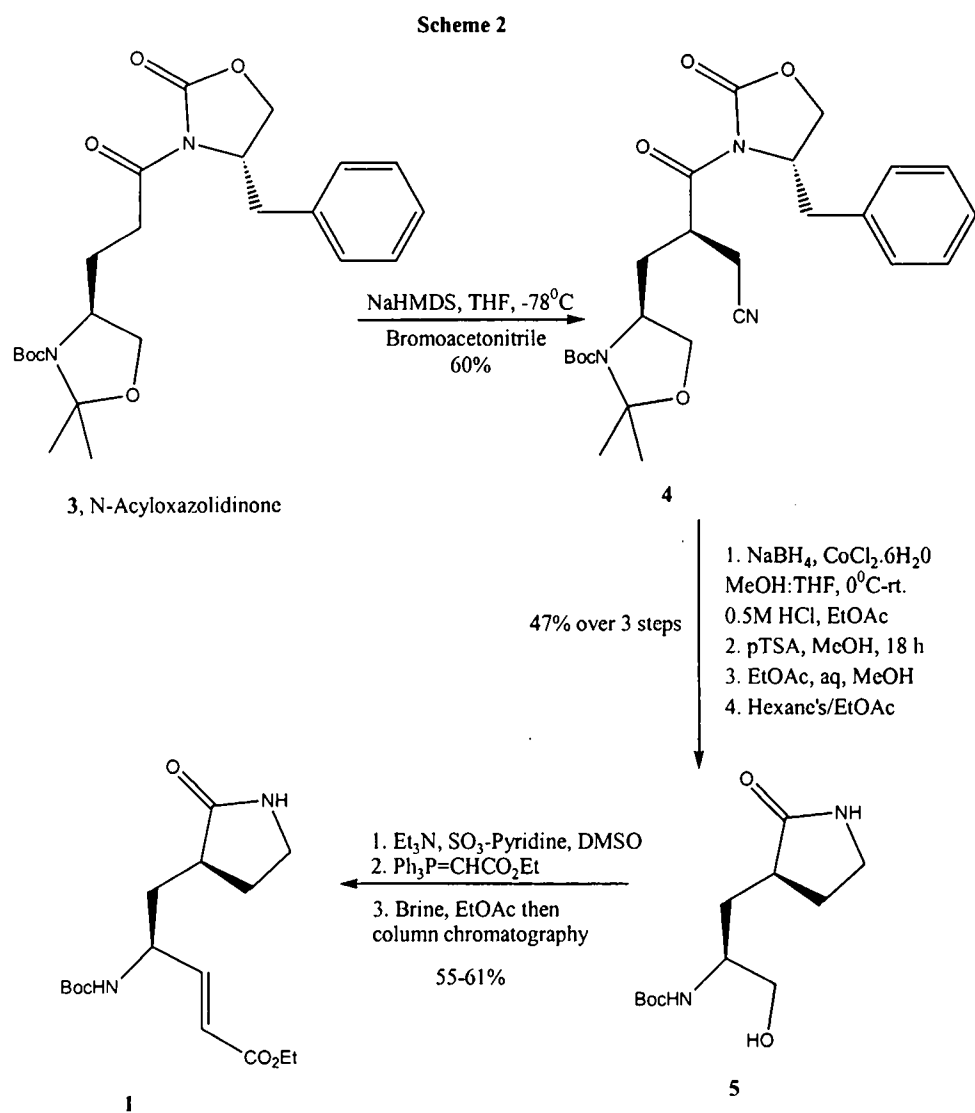
EJEMPLOS:

10 Lo siguiente ilustra un ejemplo de la reacción para la formación de amida entre dos compuestos los cuales caen dentro del campo de las fórmulas II y III para preparar un compuesto que cae dentro del campo de la fórmula I. Específicamente, este ejemplo, como está ilustrado abajo en el Proyecto 1, muestra la reacción de **1** con **2** para preparar la proteasa del inhibidor AG7088.

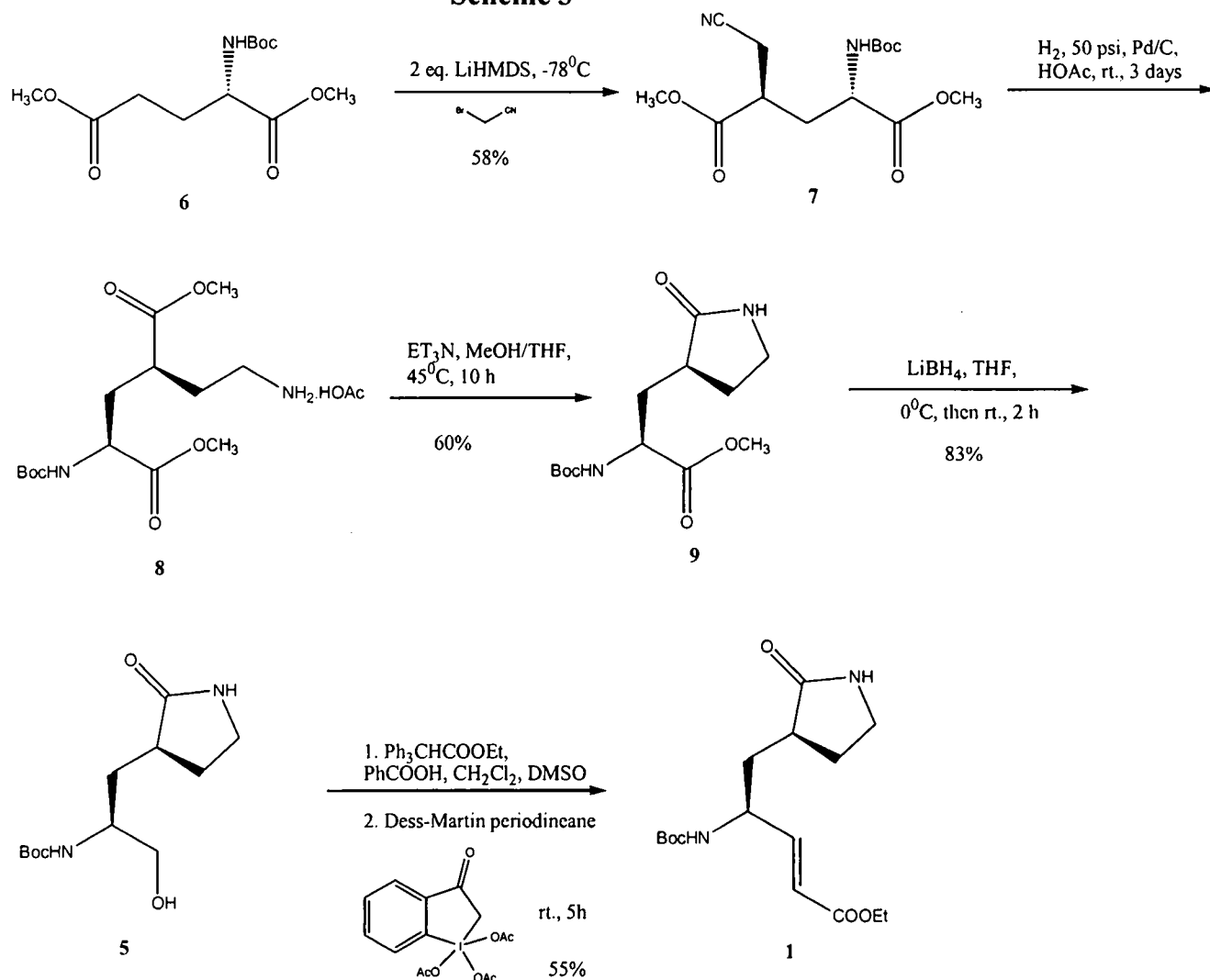
Scheme 1



Los ejemplos siguientes revelan la preparación del compuesto 1 que cae dentro del campo de la fórmula IV. El primer ejemplo, como está ilustrado abajo en el Proyecto 2, muestra el uso de la ruta de cianometilación descrita arriba. El segundo ejemplo, representado abajo en el Proyecto 3, ilustra la segunda ruta más preferida y de costo más efectivo para preparar el mismo compuesto.



Scheme 3



Preparación de 4 (Proyecto 2)

Una solución de 3 (1.0 kg, 2.34 mol, 1.0 equiv.) en THF (8.0 L) fue agregada por gotas a una solución agitada de NaHMDS en THF (1M en THF, 2.96 L, 1.28 equiv.) a -70°C en una atmósfera de nitrógeno durante un periodo de 5 horas. La solución resultante fue agitada a -70°C por 0.5 horas y bromoacetonitrilo (320 mL, 2.0 equiv.) recién destilado fue agregado en gotas durante un periodo de 25 minutos. La mezcla de reacción fue agitada a -70°C por 1 hora adicional hasta que el material de inicio 3 haya desaparecido. La reacción fue apagada agregando una solución de

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500

cloruro amónico saturado (7.0 L), y extraído con metilo-*tert*-butilo éter (24 L). La fase orgánica fue lavada con salmuera (3X6.0 L). El solvente fue removido bajo presión reducida produciendo un aceite marrón oscuro (1.5 kg). Este producto bruto fue disuelto en cloruro de metileno (8.0 L) y pasado por una capa de gel sílice (600 g) y carbón activado (250 g). Después de enjuagar la torta con cloruro de metileno (4.0 L), el filtrado fue concentrado en un evaporador rotatorio produciendo un aceite marrón claro (1,28 Kg), el cual fue disuelto en acetato de etilo (2.5 L). Fueron agregados los hexanos de exceso (14.5L) a la solución resultante bajo una vigorosa agitación y un sólido blanco precipitó en 30 minutos. La suspensión acuosa fue enfriada en un baño de agua helada y agitada por 4.5 horas, seguido por una filtración para producir el **4** en forma de un sólido marrón claro (662 g, 60%): ¹H NMR (CDCl₃) 1.46 (s, 3 H), 1.49 (s, 9 H), 1.59 (s, 3 H), 1.75-1.95 (m, 1 H), 2.15-2.31 (m, 1 H), 2.55-3.15 (m, 3 H), 3.36 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 3.62-4.10 (m, 3 H), 4.13-4.32 (m, 3 H), 4.70 (m, 1 H), 7.15-7.42 (m, 5 H).

Preparación de **6** (Proyecto 3)

El Compuesto **6** fue preparado a partir de Ácido L-glutámico éster de dimetilo clorhidrato (comercialmente disponible a través de Lancaster) o Ácido L-glutámico 5-éster metílico (comercialmente disponible a través de Aldrich) de acuerdo a los procedimientos del material publicado.

Preparación de **7** (Proyecto 3)

Una solución de N-Boc ácido L-(+)-glutámico éster de dimetilo (**6**, 10 g, 36.3 mmol, 1 equiv.) en THF (100 mL) fue agregada por gotas a una solución agitada de LiHMDS (77 mL, 1M en THF, 77.0 mmol, 2.1 equiv.) a -78°C en una atmósfera de

Ar. La mezcla oscura resultante fue agitada a -78°C por 2 horas, y después bromoacetonitrilo (13.1 g, 109.0 mmol, 3 equiv.) recién destilado fue agregado por gotas durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción fue agitada a -78°C por 2 horas más y la desaparición del material de inicio (**6**) se confirmó mediante el análisis de TLC. La reacción fue apagada al agregarse HCl (120 mL, 0.5 M) y H_2O (200 mL). Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue a su vez extraída con éter metílico de tert-butilo (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con NaHCO_3 (2 x 250 mL) saturado, salmuera (2 x 250 mL), secados en la presencia de MgSO_4 y filtrados. El solvente fue evaporado bajo presión reducida para producir un aceite marrón (15.2 g). La cromatografía flash de gel sílice (3: 1 hexanos/acetato de etilo) produjo un aceite sin color (**7**, 6.67 g, 10.8 mmol, 58%): ^1H NMR (CDCl_3) 1.46 (s, 9 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 2.77-2.82 (m, 2 H), 2.85-2.91 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.32-4.49 (m, 1 H), 5.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 19.4, 28.6, 34.3, 38.6, 49.8, 53.1, 80.9, 117.5, 155.9, 172.4, 172.8; HRMS m/z 314.1481 (calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, 314.1486).

Preparación de **8** (Proyecto 3)

El compuesto **7** (4.60 g, 14.6 mmol) fue disuelto en HOAc (120 mL) y batido con un 5% de Pd en C (20 g) bajo gas H_2 (50 psi) por 3 días. La mezcla fue filtrada en la presencia de Celite. El filtrado fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue evaporado repetidamente del éter metílico de tert-butilo para producir un sólido amarillo claro (**8**, 8.32 g), el cuál fue utilizado directamente en el siguiente paso. ^1H NMR (CD_3OD) 1.47 (s, 9 H), 1.85-2.10 (m, 4 H), 2.60-2.62 (m, 1 H), 2.92-2.96 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.22-4.26 (m, 1 H); Nota: Los experimentos

demonstraron que menos de un 5% de Pd en C puede llevar la reacción a su término, i.e., 1 g de 5% Pd en C fue eficiente para la reducción de 2 g de 7.

Preparación de 9 (Proyecto 3)

El crudo **8** fue disuelto en 1:1 MeOH/THF (40 mL), y Et₃N (7 mL) fue
 5 agregado a la solución. La mezcla resultante fue agitada a 45° C por 10 horas hasta llegar a la desaparición del material de inicio lo cual fue controlado mediante el ¹H NMR. Después de extraer el solvente en un rotovapor, éter metílico de tert-butilo (200 mL) fue agregado, y un sólido blanco precipitó. El sólido precipitado fue sacado mediante la filtración. El filtrante se diluyó con 200 mL de H₂O y a continuación se
 10 agregaron 0.5 M HCl (5 mL). Las fases fueron divididas y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (4 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (2x700 mL), secadas en la presencia de MgSO₄, filtradas y concentradas en un rotovapor para producir un aceite marrón claro. La cromatografía flash produjo un sólido blanco (**9**, 2.5 g, 8.74 mmol, 60%): ¹H NMR (CDCl₃) 1.37 (s, 9 H), 1.75-1.80
 15 (m, 2 H), 2.04-2.09 (m, 1 H), 2.39-2.42 (m, 2 H), 3.25-3.29 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 4.23-4.26 (m, 1 H), 5.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃) 28.5, 28.6, 34.5, 38.5, 40.7, 52.7, 52.8, 80.3, 156.1, 173.3, 180.0; HRMS *m/z* 286.1564 (calculado para C₁₃H₂₂N₂O₅, 286.1587).

Preparación de 5 partiendo de 4 (Proyecto 2)

20 A una solución de **4** (400 g, 0.85 mol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (3.0 L) le fue agregada una solución de cloruro de cobalto (II) hexohidratado (200 g, 0.85 mol, 1 equiv.) en metanol (3.0 L). La solución resultante fue enfriada a 0°C y hidruro
 sódico (130 g, 3.51 mol, 4.4 equiv.) fue agregado en porciones durante un periodo de 7 horas. Se dejó que la mezcla de reacción llegara a temperatura ambiente y fue agitada

por 20 horas mientras era controlada mediante el TLC, para la desaparición del material de inicio (4). La reacción fue enfriada a 0° C y apagada agregando 1.0 M HCl (14 L) y acetato de etilo (12 L). Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue cargada con 2.0 kg de cloruro de sodio y 4.0 L de acetato de etilo. Las fases fueron separadas, y las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera (1X3.0 L), y concentradas en un evaporador rotatorio para proporcionar un material crudo (440 g), el cual fue utilizado directamente en la siguiente reacción de hidrólisis. A una solución del material crudo (440 g, 1 equiv.) en metanol (800 mL) le fue agregado ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (4.0 g, 0.015 equiv.). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante una noche. El solvente fue separado en un evaporador rotatorio, fue disuelto en acetato de etilo (2.0 L), y fue lavado con bicarbonato sódico saturado (2X100 mL). Las fases acuosas combinadas fueron extraídas con acetato de etilo (2X200 mL). Todas las fases orgánicas fueron combinadas y concentradas en un evaporador rotatorio para producir 275 g del producto crudo, el cual fue cargado con una solución de 2.5% de metanol (20 mL) en agua (780 mL) y agitado a temperatura ambiente durante una noche. El sólido granulado (quiral auxiliar) fue sacado mediante la filtración y el filtrado fue concentrado en un evaporador rotatorio. El residuo fue disuelto en acetato de etilo (1.5L), secado en la presencia de MgSO₄, filtrado y concentrado para producir un aceite viscoso. El aceite fue purificado aún más mediante un proceso de valoración utilizando 1: 1 de acetato de etilo (1 L) y de hexanos (1 L) para producir el 5 en forma de un sólido blanco (104 g, un 47% de rendimiento total del 4).

Preparación de 5 partiendo de 9 (Proyecto 3)

A una solución agitada de **9** (1.75 g, 6.10 mmol) en THF (40 mL) se le agregó LiBH₄ (270 mg, 12.2 mmol, 2 equiv.) en varias porciones a 0° C en una atmósfera de Argon. La mezcla de reacción fue agitada a 0° C por 10 minutos, y después fue llevada a temperatura ambiente por 2 horas más. La reacción fue apagada al ser agregado por

5 gotas 0.5 M HCl (24 mL), y al enfriarse en un baño de hielo (Nota: se observó una formación de gases). La solución fue diluida con acetato de etilo (100 mL) y H₂O (50 mL). Las fases fueron separadas, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (6 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas en la presencia de MgSO₄, fueron filtradas y concentradas en un rotovapor para producir un aceite marrón claro.

10 La cromatografía flash produjo un sólido blanco (**5**, 1.308 g, 5.06 mmol, 83%): ¹H NMR (CDCl₃) 1.46 (s, 9 H), 1.61-1.67 (m, 1 H), 1.82-1.91 (m, 1 H), 1.94-2.00 (m, 1 H), 2.43-2.48 (m, 1 H), 2.49-2.55 (m, 1 H), 3.32-3.34 (m, 3 H), 3.58-3.66 (m, 2 H), 3.68-3.79 (m, 2 H), 5.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 6.24 (s, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃) 28.8, 32.9, 38.4, 40.8, 51.5, 66.3, 79.8, 157.0, 181.3; HRMS *m/z* 258.1652 (calculado para

15 C₁₃H₂₂N₂O₅, 258.1650).

Preparación de **1** partiendo de **5**

Procedimiento A (Proyecto 2)

A una solución del **5** (50.0 g, 0.184 mol, 1 equiv.) metilsulfóxido (500 mL) le fue agregado trietilamina (116 mL). La solución resultante fue enfriada a 5° C

20 mediante un baño de hielo, y a continuación le fue agregado el complejo trióxido de azufre-piridina (132 g). La reacción fue agitada a esa temperatura por 15 minutos. Se quitó el baño helado y la reacción fue agitada por 1 hora más.

(Carboetoximetilenotrifenilo)-fosforano (112 g) fue agregado en una porción entera y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas. La reacción fue apagada

al agregarse salmuera saturada (3.0 L), y fue extraída con acetato de etilo (3X1.5 L). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera saturada (3X1.5 L), secadas en la presencia de MgSO_4 , filtradas y concentradas para producir un aceite rojo oscuro. El aceite fue purificado mediante la cromatografía, y a continuación se
 5 llevo a cabo un proceso de valoración utilizando acetato de etilo (60 mL) y exceso de hexanos (240 mL). El **1** se obtuvo en forma de un sólido blanco. (36.0 g, 60%).

Procedimiento B (Proyecto 3)

A una solución del **5** (1.0 g, 3.87 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (80 mL) le fue agregado ácido benzoico (1.89 g, 15.5 mmol., 4 equiv.), (carboetoximetilenotrifenilo)
 10 fosforano (5.39g, 15.5 mmol, 4 equiv.) y DMSO (4.8 mL).El Periodinano de Dess-Martin (4.1 g, 9.17 mmol, 2.5 equiv.) fue agregado en varias porciones a la solución, y la mezcla de reacción fue agitada por 5 horas a temperatura ambiente hasta llegar a la desaparición del material de inicio **5**. Una solución de NaHCO_3 saturado fue agregada y la mezcla fue agitada por 30 minutos. Un sólido blanco se precipitó, y este fue
 15 después filtrado. La fase orgánica del filtrado fue separada, lavada con salmuera (250 mL), y concentrada en un rotovapor para dar un aceite marrón, el cual fue purificado mediante cromatografía flash para producir una espuma marrón clara (0.956 g). La espuma fue disuelta en acetato de etilo (3 mL). Los excesos de hexanos (12 mL) fueron agregados gradualmente a la solución agitada, y un sólido blanco precipitó. El
 20 sólido fue filtrado y secado en un horno al vacío durante una noche para producir el **1** (0.69g, 2.11 mmol, 55%). Quiral HPLC: 97% puro, 98% *de* y 100% *E* isomer; ^1H NMR (CDCl_3) 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.38 (s, 9 H), 1.53-1.58 (m, 1 H), 1.66-1.84 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1 H), 2.30-2.50 (m, 2 H), 3.20-3.37 (m, 2H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.20-4.35 (m, 1 H), 5.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 5.90 (dd, $J = 1.8$,

67
L

15.6 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J = 5.1, 15.6 Hz, 1 H); HRMS m/z 326.1846 (calculado para $C_{16}H_{26}N_2O_6$, 326.1840).

Preparación de AG7088 partiendo de 1 y 2 (Proyecto 1)

751 mg del compuesto **1** fueron disueltos en DCM (10 mL/g of **1**) en un matraz
5 de base redonda de cuello sencillo y cubierto con un septo. A continuación, el matraz
fue purgado con nitrógeno y después 1.4 mL de TFA fueron agregados por medio de
una jeringa mientras la solución se agitaba. El progreso de la reacción fue controlado
mediante el TLC utilizando un 5% de MeOH en DCM hasta que después de alrededor
de 4 horas el material de inicio desapareció. El solvente y el exceso de TFA fueron
10 sacados al vacío a una presión de <50 mTorr @ 45°C. El producto, es decir el
compuesto **1A**, fue utilizado inmediatamente en el paso que se indica a continuación.

Los compuestos **1A** y **2** fueron disueltos en DMF (7 mL/g de **2**) en un matraz
de cuello sencillo cubierto con un septo y abastecido de una sonda de temperatura. El
matraz fue purgado con nitrógeno. La solución resultante fue dividida en dos
15 porciones. A la primera porción le fue agregada un 1.6 mL de n-metilmorfolina con
una jeringa y fue enfriada a 0°C ± 5°C. A la segunda porción le fue disuelta una
solución de 281 mg de CDMT. Esta solución de CDMT fue después agregada
mediante una jeringa y por gotas a la primera solución, manteniendo la temperatura de
reacción a 0°C ± 5°C. Posteriormente la mezcla de reacción resultante fue llevada a
20 temperatura ambiente. La solución fue controlada alrededor de 1 hora mediante el TLC
(7:3:1 hexanos:EtOAc:IPA) hasta que el compuesto **2** desapareció. Una vez la reacción
llegó a su termino, se precipitó el producto **AG7088** fuera de la solución al agregarse
lentamente el agua a la mezcla de reacción. La suspensión líquida resultante fue
filtrada para obtener un rendimiento de un >85% de cristales granulados blancos del

compuesto **AG7088** teniendo una pureza de un >97%. El producto puede ser de esta manera cristalizado una vez más, al disolverlo en MeOH:EtOAc 1:1 caliente y al agregarse después los hexanos (2 vols.)

Queda entendido que la descripción anterior es ejemplar y explicativa en

5 naturaleza, y propone ilustrar la invención y sus incorporaciones preferidas. A través de la experimentación rutinaria, el artesano reconocerá las aparentes modificaciones y variaciones que pueden llevarse a cabo sin partir del espíritu de la invención. Por lo tanto la invención propone ser definida no por las descripciones anteriores sino que por las afirmaciones que se presentan a continuación y sus

10 equivalentes.

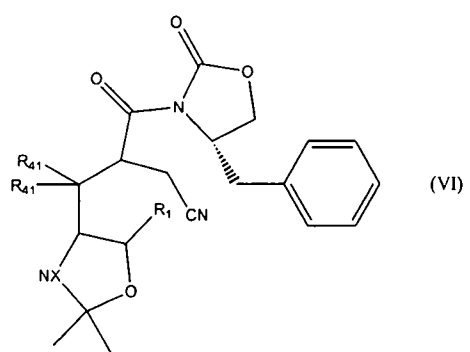
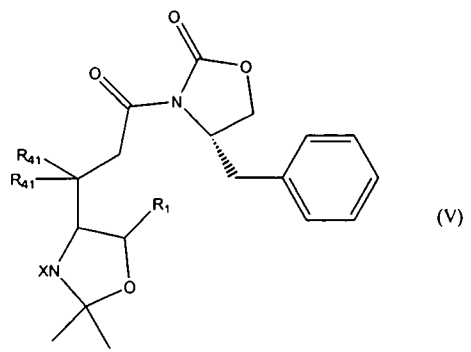
REIVINDICACIONES

SE AFIRMA LO SIGUIENTE:

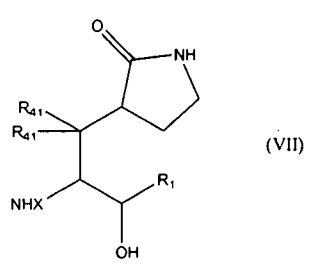
1. Un proceso útil en la sintetización de compuestos contra el picornavirus, que consta de:

familia. → Rinovirus
Género.

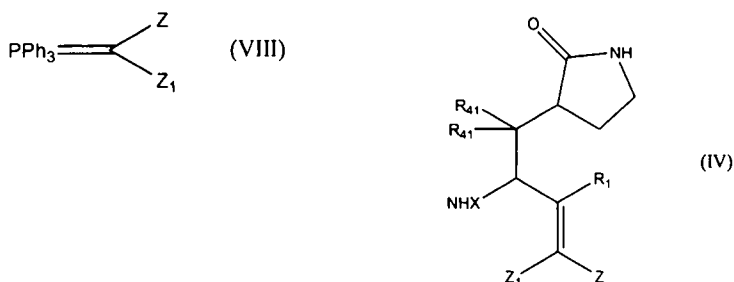
- 5 (a) realizar la cianometilación de un compuesto de la fórmula V utilizando bis(trimetisilo)amida y bromoacetoniitrilo para producir un compuesto de la fórmula VI;



- 10 (b) realizar la disminución, luego la ciclización, y después la desprotección del compuesto de la fórmula VI para producir un compuesto de la fórmula VII; y



(c) realizar la oxidación y olefinación del compuesto de la fórmula VII mediante la reacción del compuesto de la fórmula VII con un complejo de SO₃-piridina para producir una mezcla de reacción y reaccionar la mezcla de reacción con un compuesto para la fórmula VIII para formar un compuesto de la fórmula IV:

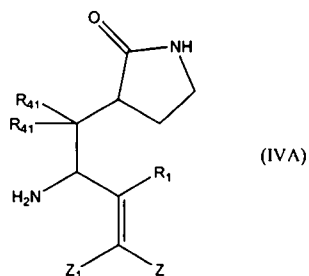


5

en donde R₁ es H, F, un grupo alquilo , OH, SH, o un grupo O-alquilo;
donde cada R₄₁ es independientemente H o un alquilo inferior; y X es cualquier grupo protectorio aceptado para nitrógeno.

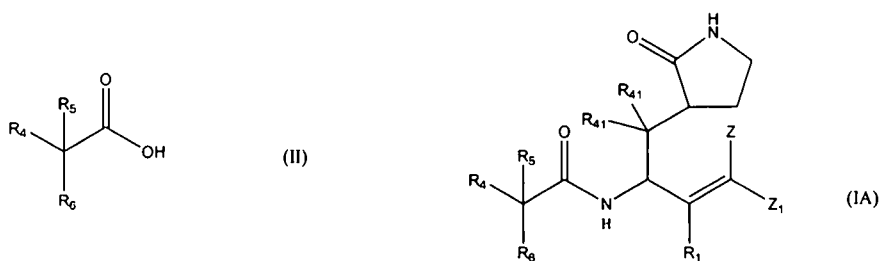
2. El proceso de la afirmación 1, en donde el compuesto de la fórmula V es preparado
- 10 a partir de N-Boc L ácido glutámico γ-benzilo éster.
3. El proceso de la afirmación 1, en donde X es un grupo Boc.
4. El proceso de la afirmación 1, en donde R₄₁ es H.
5. El proceso de la afirmación 1, en donde Z₁ es H.
6. El proceso de la afirmación 1, en donde Z es –COOEt.
- 15 7. Un proceso útil en la sintetización contra el picornavirus de los compuestos de acuerdo a la afirmación 1, que además consta de los siguientes pasos:

(d) desproteger el compuesto de la fórmula IV para el rendimiento de un compuesto de la fórmula IVA:

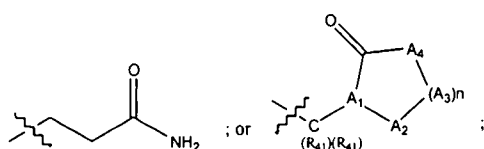


; y

- 5 (e) someter un compuesto de la fórmula II y el compuesto de la fórmula IVA a una reacción para la formación de amida, para producir un compuesto de la fórmula IA:

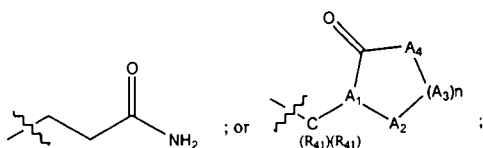


en donde R_2 y R_3 son cada uno independientemente H;

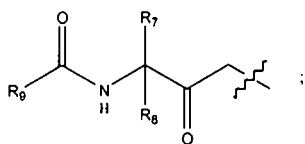


- 10 donde n es un número entero del 0 al 5, A_1 es CH o N, A_2 y cada A_3 son independientemente seleccionados de $C(R_{41})(R_{41})$, $N(R_{41})$, S, S(O), S(O)₂, y O, y A_4 es NH o NR_{41} , donde cada R_{41} es independientemente H o un alquilo inferior, siempre

que no mas de dos heteroátomos ocurran consecutivamente en el anillo ilustrado arriba
formado por A_1 , A_2 , $(A_3)_n$, A_4 y $C=O$, y por lo menos uno de los R_2 y R_3 es



R_4 es



5

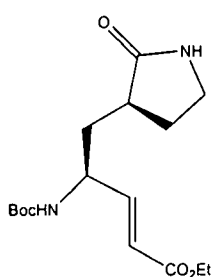
- R_5 y R_6 son cada uno independientemente H, F, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, y un grupo heteroarilo;
- R_7 y R_8 son cada uno independientemente H, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, $-OR_{17}$, $-SR_{17}$, $-NR_{17}R_{18}$, $-NR_{19}NR_{17}R_{18}$, o $-NR_{17}OR_{18}$, donde R_{17} , R_{18} , y R_{19} son cada uno independientemente H, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, o un grupo acilo, siempre que por lo menos uno de los R_7 y R_8 sea un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, $-OR_{17}$, $-SR_{17}$, $-NR_{17}R_{18}$, $-NR_{19}NR_{17}R_{18}$, o $-NR_{17}OR_{18}$;
- 15 R_9 es un heterociclo de cinco miembros compuesto de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, N, y S; y
- Z y Z_1 son cada uno independientemente H, F, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, $-C(O)R_{21}$, $-CO_2R_{21}$, $-CN$, $-C(O)NR_{21}R_{22}$, $-C(O)NR_{21}OR_{22}$, $-C(S)R_{21}$, $-C(S)NR_{21}R_{22}$, $-NO_2$, $-SOR_{21}$, $-SO_2R_{21}$,

- SO₂NR₂₁R₂₂, -SO(NR₂₁)(OR₂₂), -SONR₂₁, -SO₃R₂₁, -PO(OR₂₁)₂, -PO(R₂₁)(R₂₂),
-PO(NR₂₁R₂₂)(OR₂₃), -PO(NR₂₁R₂₂)(NR₂₃R₂₄), -C(O)NR₂₁NR₂₂R₂₃, o
-C(S)NR₂₁NR₂₂R₂₃, donde R₂₁, R₂₂, R₂₃, y R₂₄ son cada uno independientemente H, un
grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un
5 grupo heteroarilo, un grupo acilo, o un grupo tioacilo, o donde cada dos de los R₂₁,
R₂₂, R₂₃, y R₂₄, junto con los átomos a los cuales están enlazados, forman un grupo
heterocicloalquilo, siempre que Z y Z₁ no sean ambos H;
o Z₁ y R₁, junto con los átomos a los cuales están enlazados, forman un grupo
cicloalquilo o heterocicloalquilo, donde Z₁ y R₁ son tal como se definen arriba a
10 excepción de las fracciones que no pueden formar el grupo cicloalquilo o
heterocicloalquilo;
o Z y Z₁, junto con los átomos a los cuales están enlazados, forman un grupo
cicloalquilo o heterocicloalquilo, donde Z y Z₁ son tal como se definen arriba a
excepción de las fracciones que no pueden formar el grupo cicloalquilo o
15 heterocicloalquilo.

8. El proceso de la afirmación 7, en donde X es un grupo Boc.

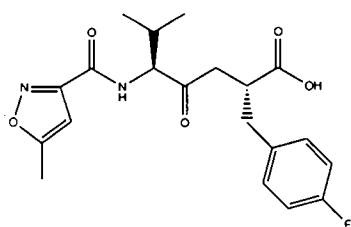
tert-butiloxycarbonilo.

9. El proceso de la afirmación 7, en donde el compuesto IV es

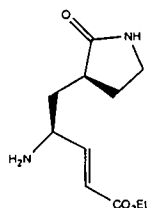


10. El proceso de la afirmación 7, en donde el compuesto de la fórmula II es

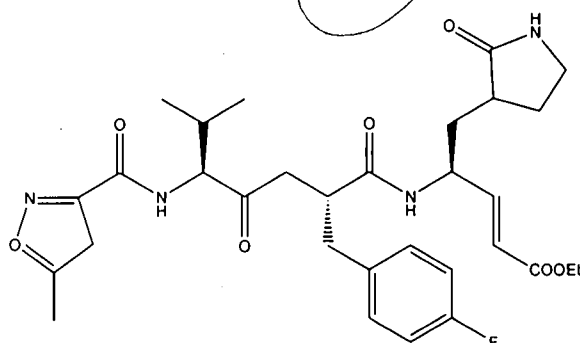
X



11. El proceso de la afirmación 7, en donde el compuesto de la fórmula IVA es



12. El proceso de acuerdo a la afirmación 7, en donde el compuesto de la fórmula IA es



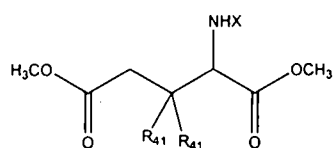
AG 7088. Lupintrivir.

5

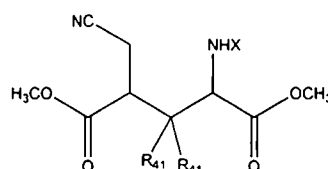
13. Un proceso útil en la sintetización de compuestos contra el picornavirus, que consta de:

(a) efectuar la alquilación dianónica de un compuesto de la fórmula IX

utilizando bromoacetoniitrilo para preparar un compuesto de la fórmula X;



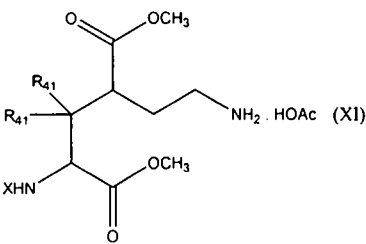
(IX)



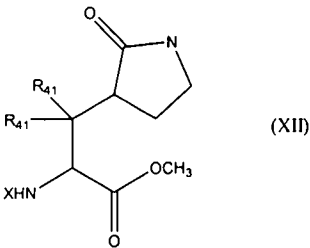
(X)

69
7

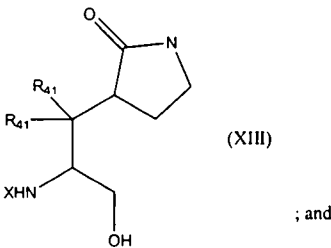
(b) efectuar la hidrogenación del compuesto de la fórmula para producir una amina de la fórmula XI;



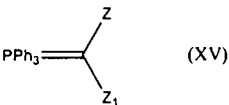
5 (c) reaccionar el compuesto de la fórmula XI con ET_3N para producir un éster de lactama de la fórmula XII;

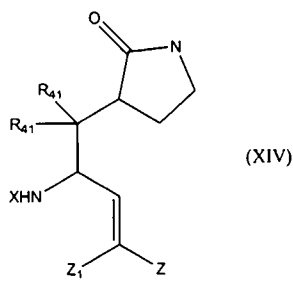


(d) efectuar la reducción del éster de lactama de la fórmula XII para producir un compuesto de la fórmula XIII: ?



10 (e) efectuar la oxidación y olefinación del compuesto de la fórmula XIII para producir un compuesto de la fórmula XIV al reaccionarlo con un compuesto de la fórmula XV:





en donde cada R_{41} es independientemente H o un alquilo inferior;

Z y Z_1 son cada uno independientemente H, F, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, $-C(O)R_{21}$, $-CO_2R_{21}$, -

5 CN , $-C(O)NR_{21}R_{22}$, $-C(O)NR_{21}OR_{22}$, $-C(S)R_{21}$, $-C(S)NR_{21}R_{22}$, $-NO_2$, $-SOR_{21}$, $-SO_2R_{21}$, $-SO_2NR_{21}R_{22}$, $-SO(NR_{21})(OR_{22})$, $-SONR_{21}$, $-SO_3R_{21}$, $-PO(OR_{21})_2$, $-PO(R_{21})(R_{22})$, $-PO(NR_{21}R_{22})(OR_{23})$, $-PO(NR_{21}R_{22})(NR_{23}R_{24})$, $-C(O)NR_{21}NR_{22}R_{23}$, o $-C(S)NR_{21}NR_{22}R_{23}$, donde R_{21} , R_{22} , R_{23} , y R_{24} son cada uno independientemente H, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un

10 grupo heteroarilo, un grupo acilo, o un grupo tioacilo, o donde cada dos de los R_{21} , R_{22} , R_{23} , y R_{24} , junto con los átomos a los cuales están enlazados, forman un grupo heterocicloalquilo, siempre que Z y Z_1 no sean ambos H;

o Z y Z_1 , junto con los átomos a los cuales están enlazados, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, donde Z y Z_1 son tal como se definen arriba a

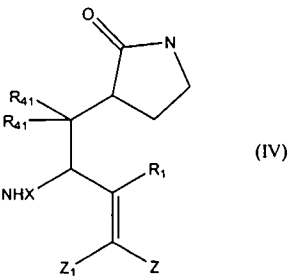
15 excepción de las fracciones que no pueden formar el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo; y

X es cualquier grupo protector adecuado para nitrógeno.

14. El proceso útil en la sintetización de compuestos contra el picornavirus de acuerdo a la afirmación 13, además consta de:

71

preparar un compuesto de la fórmula IV al convertir el compuesto de la fórmula XIV para producir un compuesto de la fórmula IV:

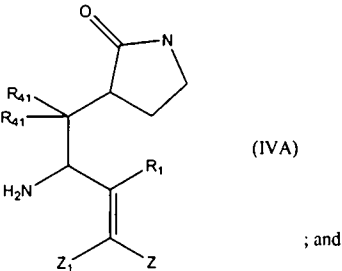


en donde R₁ es H, F, un grupo alquilo, OH, SH, o un grupo O-alquilo.

15. El proceso útil en la sintetización de compuestos contra el picornavirus de acuerdo

5 a la afirmación 14, además consta de:

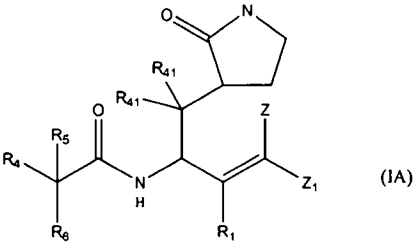
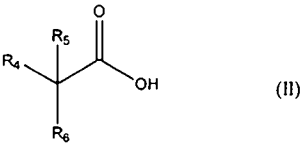
Paso A: desproteger el compuesto de la fórmula IV para producir un compuesto de la fórmula IVA:



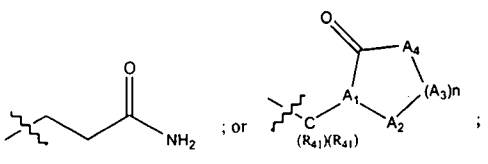
; and

Paso B: someter un compuesto de la fórmula II y el compuesto de la fórmula

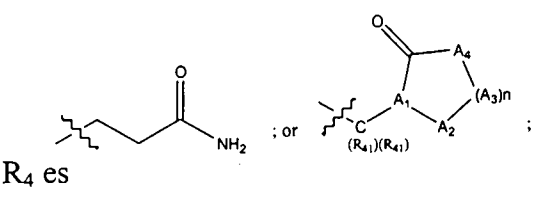
10 IVA a una reacción amida formante para producir un compuesto de la fórmula IA:



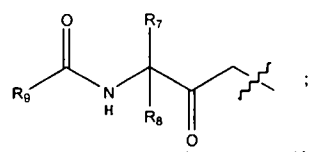
en donde R_2 y R_3 son cada uno independientemente H;



donde n es un número entero del 0 al 5, A₁ es CH o N, A₂ y cada A₃ son independientemente seleccionados de C(R₄₁)(R₄₁), N(R₄₁), S, S(O), S(O)₂, y O, y A₄ es NH o NR₄₁, donde cada R₄₁ es independientemente H o un alquilo inferior, siempre que no mas de dos heteroátomos ocurran consecutivamente en el anillo ilustrado arriba formado por A₁, A₂, (A₃)_n, A₄ y C=O, y por lo menos uno de los R₂ y R₃ es



R₄ es



R₅ y R₆ son cada uno independientemente H, F, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo;
R₇ y R₈ son cada uno independientemente H, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, -OR₁₇, -SR₁₇, -NR₁₇R₁₈, -NR₁₉NR₁₇R₁₈, o -NR₁₇OR₁₈, donde R₁₇, R₁₈, y R₁₉ son cada uno independientemente H, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, o un grupo acilo, siempre que

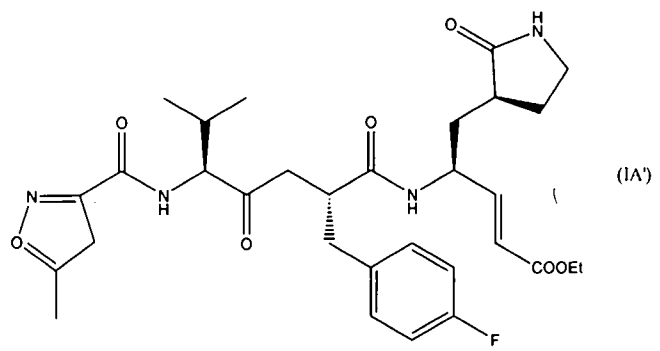
- por lo menos uno de los R_7 y R_8 sean un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, $-OR_{17}$, $-SR_{17}$, $-NR_{17}R_{18}$, $-NR_{19}NR_{17}R_{18}$, o $-NR_{17}OR_{18}$;
- R_9 es un heterociclo de cinco miembros el cual tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de O, N, y S;
- 5 Z y Z_1 son cada uno independientemente H, F, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, $-C(O)R_{21}$, $-CO_2R_{21}$, $-CN$, $-C(O)NR_{21}R_{22}$, $-C(O)NR_{21}OR_{22}$, $-C(S)R_{21}$, $-C(S)NR_{21}R_{22}$, $-NO_2$, $-SOR_{21}$, $-SO_2R_{21}$, $-SO_2NR_{21}R_{22}$, $-SO(NR_{21})(OR_{22})$, $-SONR_{21}$, $-SO_3R_{21}$, $-PO(OR_{21})_2$, $-PO(R_{21})(R_{22})$, $-PO(NR_{21}R_{22})(OR_{23})$, $-PO(NR_{21}R_{22})(NR_{23}R_{24})$, $-C(O)NR_{21}NR_{22}R_{23}$, o
- 10 $-C(S)NR_{21}NR_{22}R_{23}$, donde R_{21} , R_{22} , R_{23} , y R_{24} son cada uno independientemente H, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo acilo, o un grupo tioacilo, o donde cualquiera de dos de los R_{21} , R_{22} , R_{23} , y R_{24} , junto con los átomos a los cuales están enlazados forman un grupo heterocicloalquilo, siempre que Z y Z_1 no sean ambos H;
- 15 o Z_1 y R_1 , junto con los átomos a los cuales están enlazados, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, donde Z_1 y R_1 son tal como se definen arriba a excepción de las fracciones que no pueden formar el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- o Z y Z_1 , junto con los átomos a los cuales están enlazados, forman un grupo
- 20 cicloalquilo o heterocicloalquilo, donde Z y Z_1 son tal como se definen arriba a excepción de que no pueden formar el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo.
16. El proceso de la afirmación 13, en donde X es un grupo Boc.
17. El proceso de la afirmación 13, en donde R_{41} es H.
18. El proceso de la afirmación 13, en donde Z_1 es H.

74
7

19. El proceso de la afirmación 13, en donde Z es -COOEt.

20. El proceso de la afirmación 14, en donde R₁ es H.

21. Un proceso útil para la síntesis del compuesto de la fórmula A IA', y por lo tanto de las sales de adición ácidas: $\neq 13 \neq 1$

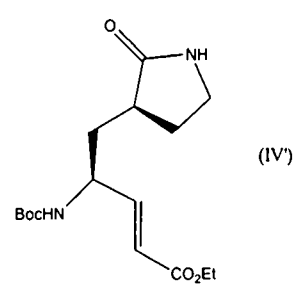


AG 7088

5

consta de los siguientes pasos:

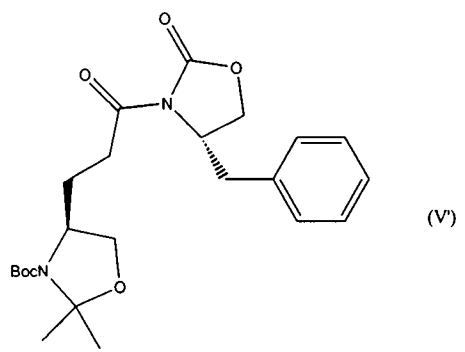
Paso A: la preparación de un compuesto de la fórmula IV':



que consta de:

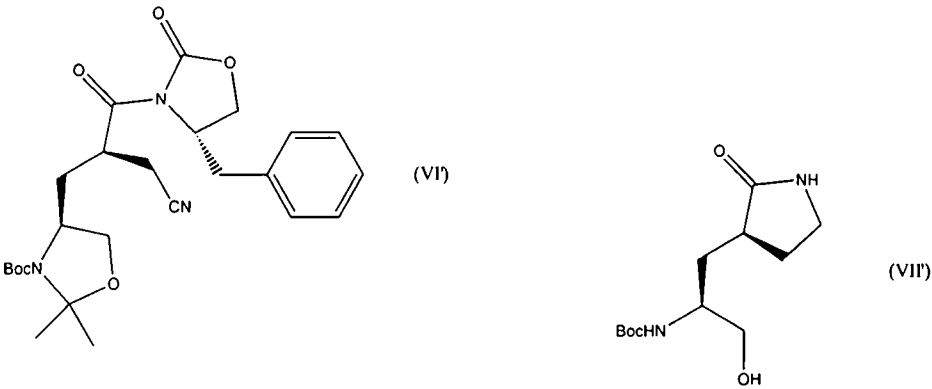
(a) efectuar la cianometilación de un compuesto de la fórmula V' utilizando bis(trimetisilo)amida y bromoacetonnitrilo para producir un compuesto de la fórmula VI';

10



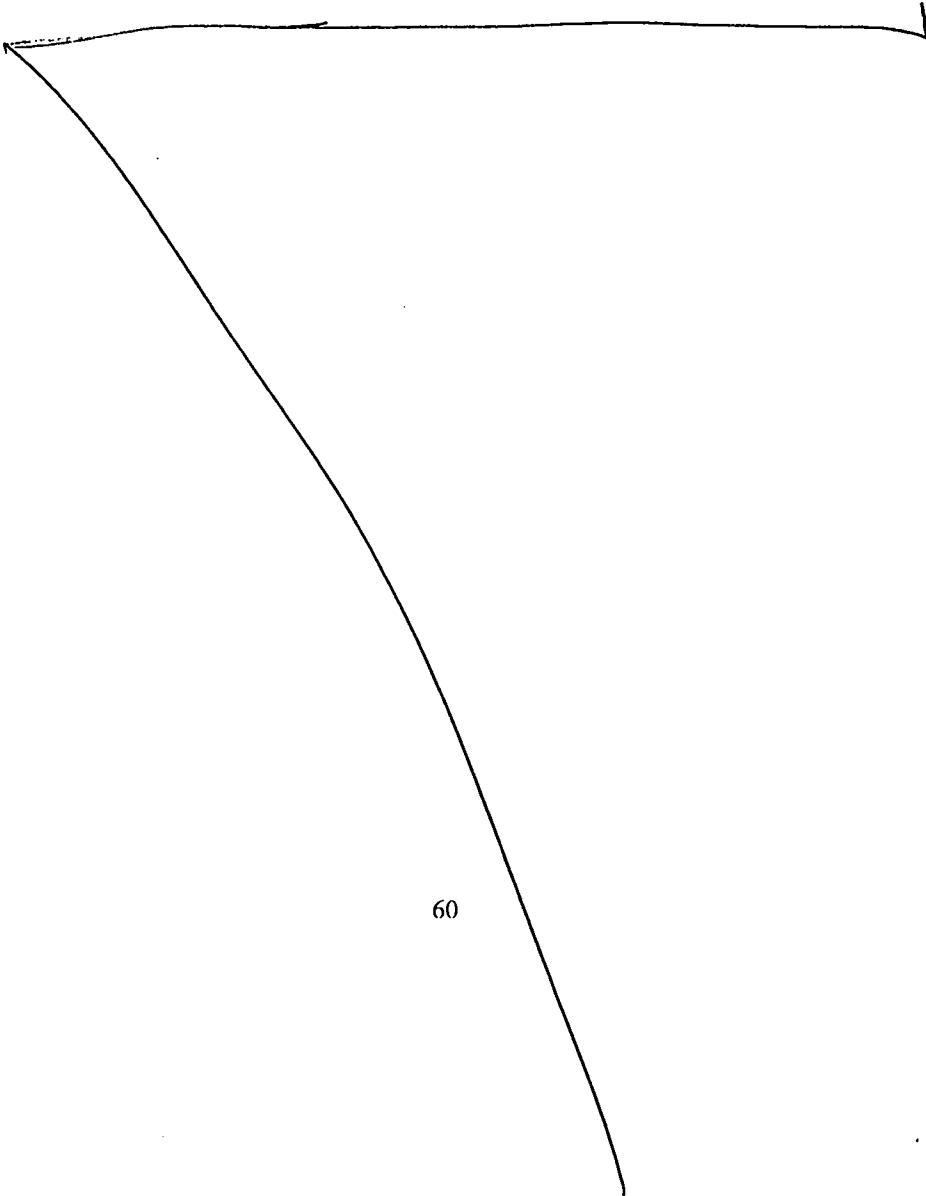
75

(b) efectuar la reducción, la ciclización, y después la desprotección del compuesto de la fórmula VI' para producir un compuesto de la fórmula VII'; y

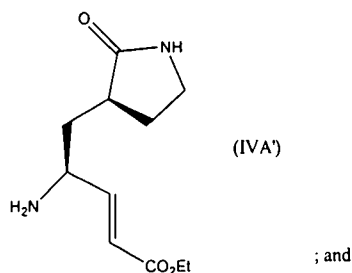


5

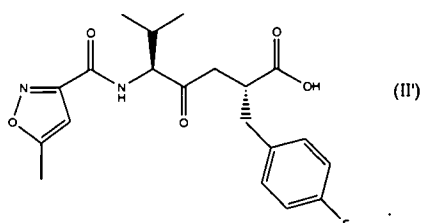
(c) efectuar la oxidación y olefinación del compuesto de la fórmula VII a través de la reacción del compuesto con un complejo de SO₃-piridina antes de que la mezcla de reacción resultante sea reaccionada con Ph₃P=CHCO₂Et;



Paso B: desproteger el compuesto de la fórmula IV para producir un compuesto de la fórmula IVA':



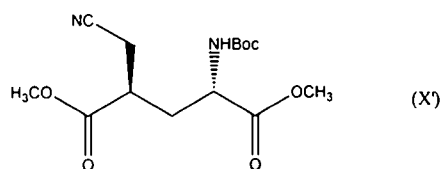
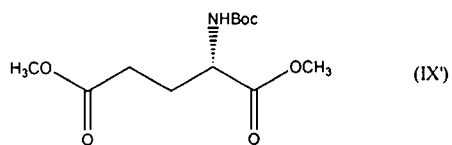
5 Paso C: someter un compuesto de la fórmula II' y el compuesto de la fórmula IVA' a una reacción para la formación de amida;



22. El proceso de la afirmación 21, en donde el compuesto de la fórmula V es preparado a partir de N-Boc L ácido glutámico γ -benzilo éster.

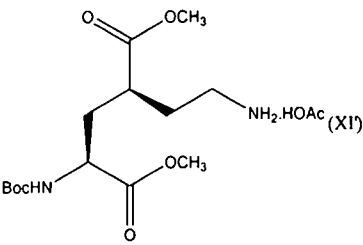
23. Un proceso útil en la sintetización de compuestos contra el picornavirus, que consta de:

(a) efectuar la alquilación dianónica de un compuesto de la fórmula IX' utilizando bromoacetonitrilo para preparar un compuesto de la fórmula X';

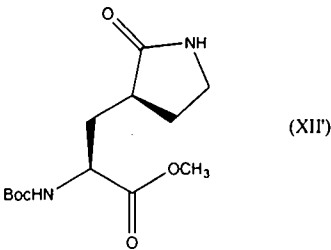


$\neq 1 \neq 13 \neq$

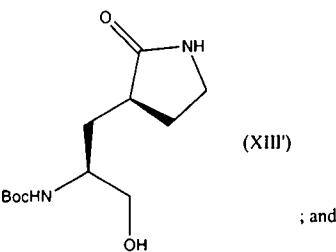
77
(b) efectuar la hidrogenación del compuesto de la fórmula X' para producir una amina de la fórmula XI';



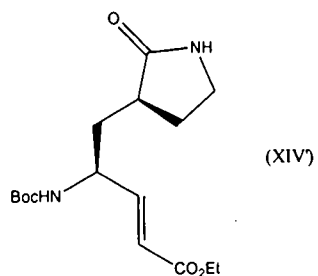
(c) reaccionar el compuesto de la fórmula XI' con ET₃N para producir un éster de lactama de la fórmula XII';



(d) efectuar la reducción del éster de lactama de la fórmula XII' para producir un compuesto de la fórmula XIII':

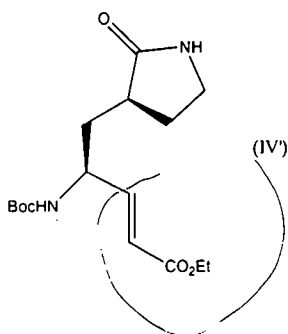


10 (e) efectuar la oxidación y olefinación del compuesto de la fórmula XIII' para producir un compuesto de la XIV' a través de la reacción con Ph₃P=CHCO₂Et;



24. El proceso útil en la sintetización de compuestos contra el picornavirus de acuerdo a la afirmación 23, además consta de:
convertir el compuesto de la fórmula XIV' al compuesto de la fórmula IV';

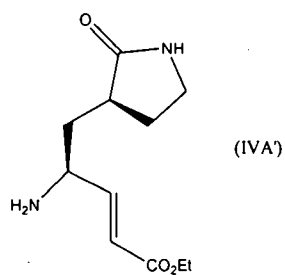
5



25. El proceso útil en la sintetización de compuestos contra el picornavirus de acuerdo a la afirmación 24, además consta de:

10

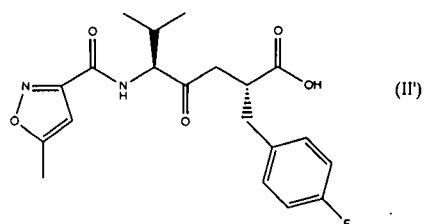
Paso A: la desprotección del compuesto de la fórmula IV' para producir un compuesto de la fórmula IVA':



; y

Paso C: someter un compuesto de la fórmula II' y el compuesto de la fórmula

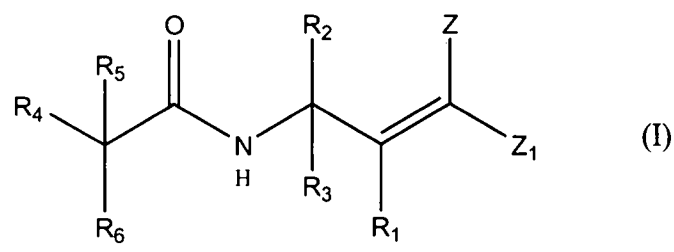
IVA' a una reacción para la formación de amida;



5

ABSTRACTO:

Las rutas sintéticas eficientes para la preparación de inhibidores de la proteasa del rinovirus de la fórmula I, así como también los intermedios claves útiles en esas rutas sintéticas. Los compuestos de la fórmula I, así como también las composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos, son adecuados para el tratamiento de pacientes o huéspedes infectados con uno o más picornavirus.



EXTRACTO PARA PUBLICACION

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

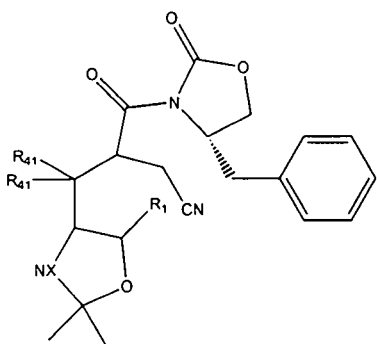
- | | |
|--|---|
| (21) No. SOLICITUD: 00-63457 | (51) INT. CL. C07D 307/12, 307/10, A61K 31/215 |
| (22) FECHA DE PRESENTACION: 2000-08-24 | (71) SOLICITANTE: AGOURON PHARMACEUTICALS, INC. |
| (30) PRIORIDAD: si | (72) INVENTOR/ES: QINGPING TIAN, NARESH K. NAYYAR, SRINIVASAN BABU, JUNHUA TAO, TERENCE JAROLD MORAN, RAYMONF DAGNINO, TRAVIS PAUL REMARCHUK, MICHAEL JOSEPH MELNICK, LENNERT J. MITCHELL, STEVEN LEE BENDER. |
| (31) No. DE SOLICITUD: 60/150,358 | (74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE |
| (32) FECHA DE PRESENTACION: 24-08-99 | |
| (33) PAIS: US | |

(54) TITULO: LAS RUTAS SINTETICAS EFICIENTES PARA LA PREPARACION DE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL RINOVIRUS Y LOS INTERMEDIOS CLAVES.

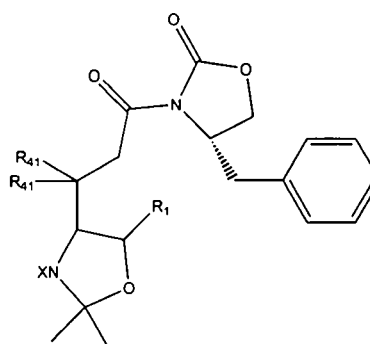
(57) RESUMEN:

Un proceso útil en la sintetización de compuestos contra el picornavirus, que consta de:

- (a) realizar la cianometilación de un compuesto de la fórmula V utilizando bis(trimetisilo)amida y bromoacetnitrilo para producir un compuesto de la fórmula VI;

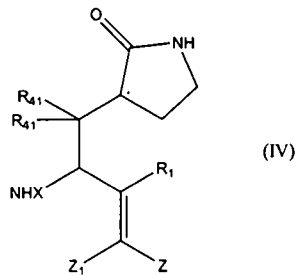


(VI)

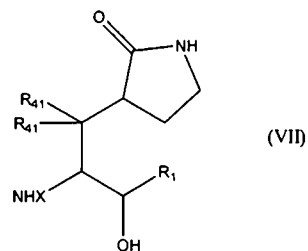
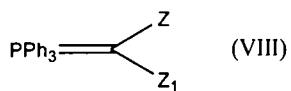


(V)

- (b) realizar la disminución, luego la ciclización, y después la desprotección del compuesto de la fórmula VI para producir un compuesto de la fórmula VII; y



c) realizar la oxidación y olefinación del compuesto de la fórmula VII mediante la reacción del compuesto de la fórmula VII con un complejo de SO_3 -piridina para producir una mezcla de reacción y reaccionar la mezcla de reacción con un compuesto para la fórmula VIII para formar un compuesto de la fórmula IV:



en donde R_1 es H, F, un grupo alquilo, OH, SH, o un grupo O-alquilo;

donde cada R_{41} es independientemente H o un alquilo inferior; y X es cualquier grupo protector aceptado para nitrógeno.



83

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 85

REQUISITOS MINIMOS PARA AD

Radicación.: 00063457 00000000

Fecha (AMD): 2000-08-24 16:54:50

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante 1 []
- Nombre e identificación del Inventor 1 []
- Título o nombre de la Invención 1 []
- Descripción 22 []
- Reivindicaciones 63 []
- Resumen 80 []
- Comprobante de Pago 3 []
- Poder, cuando proceda 4 []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado 2 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-63457

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|--|--|---|
| SI [☐] | NO [☒] | NO APLICABLE [☐] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI [☐] | NO [☐] | NO APLICABLE [☐] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI [☒] | NO [☐] | NO APLICABLE [☐] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000) |
| SI [☒] | NO [☐] | EXTEMPORANEAMENTE [☐] Relvindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris. |
| SI [☐] | NO [☒] | NO APLICABLE [☐] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI [☐] | NO [☒] | NO APLICABLE [☐] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI [☐] | NO [☒] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

* Debe allegar el documento con el cual se acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, junto la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|---------------------------------|--|--|
| SI [☐] | NO [☒] | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI [☐] | NO [☒] | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Bogotá, D.C., 25 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

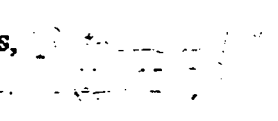
Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00- 63457

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1824Clasificación Internacional Patentes: $C07D^{307}/_{12}$, $^{307}/_{10}$, $AG1K^{31}/_{215}$

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, 
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

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

Bogotá, D.C., 14 de noviembre de 2000.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-63457

AUTO 3028

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los

21 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

23 NOV 2000

Bogotá D.C.,

notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022