

**CITUD D
ENTE DE
NCION**

SUBJECT: [REDACTED]
Date: 06/07/82
Page: 11
To: SAC, NEW YORK
From: SAC, NEWARK
Re: [REDACTED]

(71) Nombre y Apellidos o Razón Social

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

No. De identificación**Representante legal (Persona jurídica)**

País de domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado**OHIO.**

Dirección

Credentialed

CINCINNATI

Telefono**Nombre**

JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y domicilio

CRA 11A No. 94-78, OFICINA 306

Checked

BOGOTA D.C.

Teléfono

(72) Nombre de Inventor (es)

1. ADAM GOLEBIOWSKI 2. SEAN REES KLOPFENSTEIN

Identificación

Direction

1. LOVELAND, OHIO, E.U.A. 2. LOVELAND, OHIO, E.U.A.

Ciudad

Telefono

(54) Título de la invención

**COMPUESTOS MIMÉTICOS DE PÉPTIDOS DE GIROS BETA. BIBLIOTECAS DE TALES
COMPUESTOS, Y PROCESOS PARA LA FABRICACIÓN DE LOS MISMOS**

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

(33) País **Estados Unidos de América**

Fecha **Diciembre 21, 1999**

(31) No. Solicited 60072823

Para publicar a los **X** **6 meses** **12 meses** **18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud**

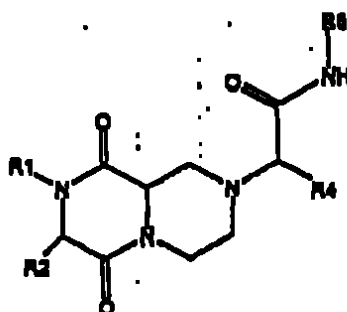
(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/4985 // 31/165

2406P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Proveer un compuesto que tiene la siguiente estructura:



en donde:

- a) R₁ es hidrógeno; y R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, heterocíclico, carboxi y sus ésteres y amias; o R₁ y R₂ están fijados y juntos son alquileno o heteroalquileno;
- b) R₃ se selecciona de arilo, heteroarilo, y arilo conjugados o heteroarilo α,β -insaturado, y
- c) R₄ se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo y heterocíclico; y un isómero óptico, diastereómero, o enantiómero de éste; una sal, hidrato, éster, amida, o imida de éste.

La presente invención también incluye bibliotecas de tales compuestos, y procesos para la fabricación de Los mismos

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 15698
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 15698
- Recibo de las tasa respectiva No. 76,790
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- Si se reivindica prioridad Andina:
- Copia de la primera solicitud
- Traducción oficial
- Si se reivindica prioridad Unionista:
- Copia certificada de la primera solicitud
- NOTA: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción Simple
- Capítulo descriptivo
- Dibujos, planos necesarios
- Capítulo reivindicatorio
- Tarjeta de archivo propietarios según formato
- Tarjeta archivo temático según formato
- Extracto para publicación según formato
- Arte final 12 X 12 cms 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

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452

T.P. No. 68.228

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

Superindustria y Comercio
 Radicación: 05077142 00540000 Folios: 32
 Fecha (AC): 2040-12-21 16:51:04
 T-2. ita : 042 PATENTES 3 1 REGISTRO/ 411 PRESENTE
 Precedencia: 2020 DIVISION DE PLANEAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 76,798
FECHA : DICIEMBRE 14 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PASO	Vr. PASO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00110-6	2947523	8,497,000.00

C O N C E P T

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

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N.º.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Ohio, Estados Unidos de América, domiciliada en Cincinnati, Ohio, Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "**COMPUESTOS MIMÉTRICOS DE PÉPTIDOS DE GIROS BETA, BIBLIOTECAS DE DICHOS COMPUESTOS Y PROCESOS PARA LA FABRICACIÓN DE LOS MISMOS**". Clase: C07.


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228
Cod. 5376

COMPUESTOS MIMÉTICOS DE PÉPTIDOS DE GIROS BETA Y PROCESOS PARA SU FABRICACIÓN

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos miméticos de péptidos de giros beta y procesos para la fabricación de tales compuestos.

CONTRAREFERENCIA

10

Esta solicitud reivindica prioridad bajo Título 35, Código de los Estados Unidos 119(e) de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Provisional Serial No. 60/172,823, registrada el 21 de diciembre de 1999.

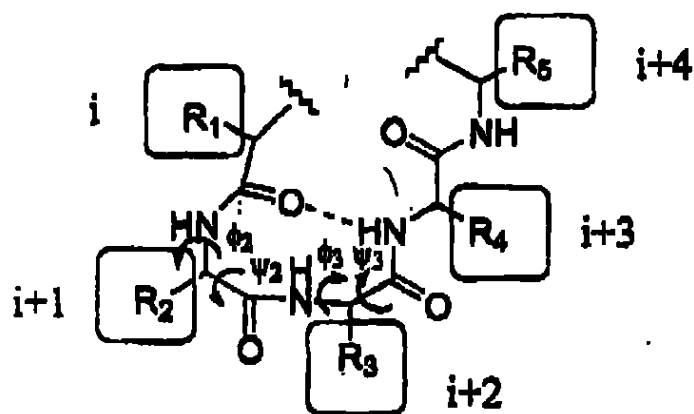
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

En los péptidos, el giro beta es un subconjunto del giro inverso y es un atributo común de los péptidos y proteínas biológicamente activos; se cree ampliamente que actúa como un lugar de reconocimiento molecular para muchos procesos biológicos. Tipos específicos de giros beta se clasifican según su geometría.

20

El giro beta se define como cualquier secuencia tetrapeptídica con un anillo de 10 miembros intramolecularmente enlazada a hidrógeno, en que la distancia C_{α}^1 to C_{α}^{i+3} varía de 4 a 7Å.



Dependiendo de ϕ_2 , ψ_2 , ϕ_3 e ψ_3 existen muchos tipos de estructuras de giros beta que se describen en la literatura. (Ver: Gillespie et al., "Análisis de Conformación de Miméticos de Dipéptidos", Biopolymers, Vol. 43, (1997), pp. 191-217; Venkatachalam, Biopolymers, Vol. 6, (1968), pp. 1425-36.

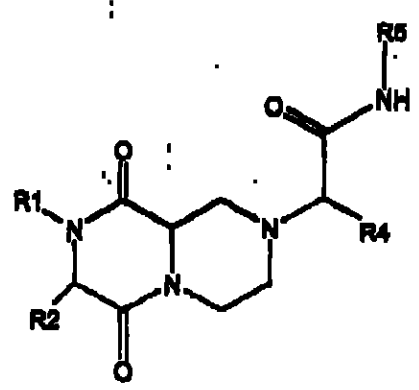
Los compuestos de la presente invención son miméticos para péptidos de giros beta. Tales compuestos son útiles como sondas para el estudio de eventos de reconocimiento molecular, incluyendo la inhibición enzimática, las interacciones célula-célula y célula-matriz. Una consecuencia física de tal limitación de conformación de los compuestos de la presente invención es una limitación de los estados de conformación accesibles de las moléculas, que conduce a una mejor definición de la conformación bioactiva de los péptidos activos correspondientes.

Información con relación a péptidos de giros beta y compuestos miméticos también se puede encontrar, por ejemplo, en las siguientes referencias: Ball et al., "Topografía de β -Giro", Tetrahedron, Vol. 49, No. 17 (1993), pp. 3467-3478; Kahn, "Miméticas de Estructuras

Secundarias de Péptidos: Adelantos Recientes y Retos Futuros", SYNLETT, (Nov. 1993), pp. 821-826; Hanessian et al., "Diseño y Síntesis de Aminoácidos Limitados Conformacionalmente como Andamios Versátiles y Mímicas de Péptidos", Tetrahedron, Vol. 53, No. 38 (1997), pp. 12789-12854.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención incluye compuestos que tienen la siguiente estructura:



10 en donde:

- (a) R1 es hidrógeno; y R2 se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, heterociclilo, carboxi y sus ésteres y amidas; o R1 y R2 están fijados y juntos son alquileno o heteroalquileno;
- (b) R4 se selecciona de arilo, heteroarilo, y arilo conjugados o heteroarilo α,β -insaturado, y
- (c) R5 se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, y heterociclilo; y un isómero óptico, diastereómero, o enantiómero de este; una sal, hidrato, éster, amida, o imida de este.

20 La presente invención también incluye bibliotecas de tales compuestos, y procesos para la fabricación de los compuestos y bibliotecas de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se utiliza en la presente invención a menos que se especifique de otro modo, "alquillo" significa una cadena de hidrocarburo que es ramificada, lineal o cíclica, saturada o insaturada (pero no aromática), sustituida o no sustituida. El término "alquillo" se puede utilizar individualmente o como parte de otra palabra donde se puede abreviar a "alc", "alquil" (e.g., en alcoxi, alquilacilo). Alquillo lineal preferido tiene de uno a veinte átomos de carbono aproximadamente, más preferiblemente de uno a diez átomos de carbono aproximadamente, aún más preferiblemente de uno a seis átomos de carbono aproximadamente, más preferiblemente aún de uno a cuatro átomos de carbono aproximadamente; más preferido son metilo o etilo. Alquillo cíclico y ramificado preferido tienen de tres a veinte átomos de carbono aproximadamente, más preferiblemente de tres a diez átomos de carbono aproximadamente, más preferiblemente aún de tres a siete átomos de carbono aproximadamente, aún más preferiblemente de tres a cinco átomos de carbono aproximadamente. Alquillo cíclico preferido tiene un anillo de hidrocarburo, pero también puede tener dos, tres, o más anillos de hidrocarburo fusionados o de espirociclo. Alquillos preferidos son insaturados con de uno a tres aproximadamente enlaces dobles o triples, preferiblemente enlaces dobles; más preferiblemente son monoinsaturados con un enlace doble. Alquillos aún más preferidos son saturados. Alquillos saturados se mencionan en la presente invención como "alcanilo". Alquillo insaturado solamente con uno o más enlaces dobles (ningún enlaces triples) se mencionan en la presente invención como "alquencillo". Sustituyentes preferidos de alquilo incluyen

halo, alquilo, arilo, heterociclo, hidroxil, alcoxi, ariloxil, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, amida, alquilamida, arilamida, formilo, alquilacilo, arilacilo, carboxil y sus ésteres y amidas e alquilo y arilo, nitró, y cloro. Además, se prefieren los alquilos no sustituidos.

5 Como se utiliza en la presente invención, "heteroátomo" significa un nitrógeno, oxígeno, o átomo de azufre.

Como se utiliza en la presente invención, "alquilleno" significa un alquilo que conecta dos otras mitades, "heteroalquilleno" significa un alquilleno que tiene uno o más heteroátomos en la cadena de conexión.

10 Como se utiliza en la presente invención a menos de que especifique de otro modo, "arilo" significa un anillo (o anillos fusionados) de hidrocarburo aromático que es sustituido o no sustituido. El término "arilo" se puede utilizar individualmente o como parte de otra palabra (e.g., en ariloxil, arilacilo). Arilos preferidos tienen
15 de seis a catorce aproximadamente, preferiblemente diez aproximadamente, átomos de carbono en el anillo(s) aromático, y un total de seis a veinte, aproximadamente, preferiblemente a doce átomos de carbono aproximadamente. Arilo preferido es fenilo o naftilo; más preferido es fenilo. Sustituyentes preferidos de arilo incluyen halo, alquilo, arilo, heterociclo, hidroxil, alcoxi, ariloxil, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquil-
20 amino, arilamino, amida, alquilamida, arilamida, formilo, alquilacilo, arilacilo, carboxil y sus ésteres y amidas de alquilo y arilo, nitró, y cloro. Además, se prefieren los arilo no sustituidos.

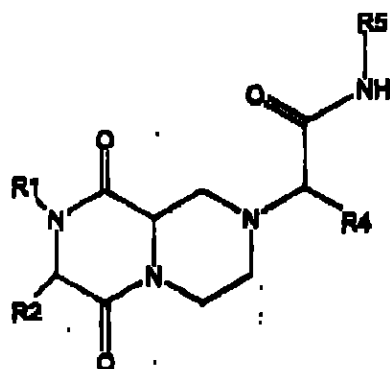
25 Como se utiliza en la presente invención a menos de que se especifique de otro modo, "heterociclo" o "heterociclilo" significa un anillo (o anillos fusionados) cíclico saturado, insaturado o aromático

con uno o más heteroátomos en el anillo(s) de hidrocarburo. Heterociclos preferidos tienen de uno a seis heteroátomos en el anillo(s), más preferiblemente uno dos o tres heteroátomos en el anillo(s). Heterociclos preferidos tienen de tres a catorce aproximadamente, preferiblemente a diez aproximadamente, carbonos más heteroátomos en el anillo(s), más preferiblemente de tres a siete aproximadamente, aún más preferiblemente cinco o seis, carbonos más heteroátomos en el anillo(s); y un total de tres a veinte carbonos aproximadamente más heteroátomos, más preferiblemente de tres a diez aproximadamente, aún más preferiblemente cinco o seis, carbonos más heteroátomos. Heterociclos preferidos tienen un anillo, pero pueden tener dos, tres, o más anillos fusionados o de espirociclo. Anillos heterociclos más preferidos incluyen aquellos que son un anillo con 5 o 6 carbonos más heteroátomos en el anillo con un máximo de tres heteroátomos en el anillo, un máximo de dos de estos son O y S. Aún más preferido son tales heterociclos de 5 o 6 átomos en el anillo con uno o dos átomos en el anillo son N y los otros son C. Tales heterociclos de 5 o 6 átomos en el anillo preferidos preferiblemente son saturados, insaturados con uno o dos enlaces dobles, o aromáticos. Tales heterociclos de 5 o 6 átomos en el anillo preferiblemente son de un anillo individual; o fusionado con un anillo de hidrocarburo de 3 a 6 átomos en el anillo que es saturado, insaturado con un enlace doble, o aromático (fenilo); o fusionado con otro anillo heterocíclico de 5 o 6 átomos en el anillo. Heterociclos son no sustituidos o sustituidos. Sustituyentes de heterociclos preferidos son los mismos que para alquilo.

Como se utiliza en la presente invención a menos que se especifique de otro modo, "heteroarilo" significa un heterociclo aromático.

Compuestos de la invención

5 La presente invención comprende compuestos que tienen la siguiente estructura:



(2)

En la estructura 2, R1 es hidrógeno o alquilo. R1 preferido es alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, aproximadamente, más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente aún 1 o 2 átomos de carbono. Alquilo R1 preferido es no sustituido o sustituido; sustituyentes preferidos incluyen arilo, heterociclilo, amino, alquilamino, arilamino, hidroxil, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, carboxi y sus ésteres y amidas; sustituyentes más preferidos incluyen fenilo, naftilo, y heterociclilo que tienen un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos o dos anillos fusionados con 8-10 átomos en el anillo incluyendo 1-4 heteroátomos. R1 más preferido es hidrógeno.

En la estructura 2, R2 se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, heterociclilo, carboxi y sus ésteres y amidas. R2 alquilo preferiblemente tiene de 1 a 8 átomos de carbono, aproximadamente, más

preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, aproximadamente, más preferiblemente aún 1 o 2 átomos de carbono. R2 alquilo preferiblemente es no sustituido o sustituido, sustituyentes preferidos incluyen arilo, heterociclilo, amino, alquilamino, arilamino, hidroxil, alcoxi, arloxi, tio, alquiltio, halo, nitro, ciano, carboxil y sus ésteres y amidas; los sustituyentes más preferidos incluyen fenilo, naftilo, heterociclilo que tiene un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos o dos anillos fusionados con 8-10 átomos en el anillo incluyendo 1-4 heteroátomos, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, fenoxil, tio, alquiltio C₁-C₆, feniltio, carboxil y sus ésteres y amidas C₁-C₆. Arilo R2 preferiblemente es fenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo. Arilo R2 preferiblemente es no sustituido o sustituido; sustituyentes preferidos incluyen alquilo, arilo, heterociclilo, amino, alquilamino, arilamino, hidroxil, alcoxi, arloxi, tio, alquiltio, ariltio, halo, nitro, ciano, carboxil y sus ésteres y amidas; sustituyentes más preferidos incluyen alquilo C₁-C₄. Heterociclo R2 preferiblemente es un anillo que tiene 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos o dos anillos fusionados que tienen 8-10 átomos en el anillo incluyendo 1-4 heteroátomos. Heterociclo R2 más preferido es heteroarilo. Heterociclo R2 preferiblemente es no sustituido o sustituido; sustituyentes preferidos incluyen alquilo, arilo, heterociclilo, amino, alquilamino, arilamino, hidroxil, alcoxi, arloxi, tio, alquiltio, ariltio, halo, nitro, ciano, carboxil y sus ésteres y amidas; sustituyentes más preferidos incluyen alquilo C₁-C₆, fenilo, naftilo, y heterociclilo que tiene un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos o dos anillos fusionados con 8-10 átomos en el anillo incluyendo 1-4 heteroátomos.

R2 preferiblemente se selecciona de cadenas laterales de α -aminoácidos, especialmente aquellas cadenas de α -aminoácidos que comúnmente ocurren en la naturaleza.

En la estructura 2, R1 y R2 puede estar unidas, tales R1/R2
 5 unidas son alquilleno o heteroalquilleno. R1/R2 de alquilleno preferiblemente tiene de 1 a 6 átomos de carbono, aproximadamente, más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, aproximadamente, aún más preferiblemente 3 o 4 átomos de carbono. R1/R2 de heteroalquilleno preferiblemente tiene de 1 a 5 átomos de carbono,
 10 aproximadamente, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, aproximadamente, aún más preferiblemente 2 o 3 átomos de carbono; y preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos, más preferiblemente 1 o 2 heteroátomos, aún más preferiblemente 1 heteroátomo. R1/R2 de alquilleno y heteroalquilleno preferiblemente son no sustituido o
 15 sustituido; sustituyentes de átomos de carbono preferidos incluyen alquilo, arilo, heterociclilo, amino, alquilamino, arilamino, hidroxil, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, carboxil, y sus ésteres y amidas; sustituyentes de átomos de carbono más preferidos incluyen hidroxil, alcoxi C₁-C₆, fenoxi, tio, alquiltio C₁-C₆, feniltio, carboxil y sus ésteres y
 20 amidas C₁-C₆; sustituyentes de átomos de nitrógeno preferidos incluyen alquilo C₁-C₆ (no sustituido o sustituido).

En la estructura 2, R4 se selecciona de arilo, heteroarilo, y arilo o heteroarilo conjugados α,β -insaturado. R4 de arilo preferiblemente es fenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo. R4 arilo preferiblemente es
 25 no sustituido o sustituido; sustituyentes preferidos incluyen alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, halo, nitro, ciano, carboxi y sus

ésteres y amidas; sustituyentes más preferidos incluyen alquilo C₁-C₆, fenilo, alquilo C₁-C₆, y halo. R₄ de heteroarilo preferiblemente es un anillo que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, incluyendo 1-3 heteroátomos o dos anillos fusionados que tienen 8-10 átomos en el anillo incluyendo 1-4 heteroátomos. R₄ de heteroarilo preferiblemente es no sustituido o sustituido; sustituyentes preferidos incluyen alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, halo, nitro, clano, carboxi y sus ésteres y amidas; sustituyentes más preferidos incluyen alquilo C₁-C₆, fenilo, alcoxi C₁-C₆, y halo. R₄ de arilo y heteroarilo conjugados preferiblemente incluyen estirilo. R₄ de arilo y heteroarilo conjugados preferiblemente son no sustituidos o sustituidos; sustituyentes preferidos incluyen alquilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, halo, nitro, clano, carboxi y sus ésteres y amidas; sustituyentes más preferidos incluyen alquilo C₁-C₆, fenilo, alcoxi C₁-C₆, y halo.

En la estructura 2, R₅ se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, y heterociclilo. R₅ de alquilo preferiblemente tiene de 1 a 10 átomos de carbono, aproximadamente, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente, aún más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono. R₅ de alquilo preferiblemente es no sustituido o sustituido; sustituyentes preferidos incluyen alquilo, arilo, heterociclilo, amino, alquilamino, arilamino, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, formilo, alquillacilo, arillacilo, halo, nitro, clano, carboxi y sus ésteres y amidas; los sustituyentes más preferidos incluyen fenilo, naftilo, y heterociclilo que tienen un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos o dos anillos fusionados con 8-10 átomos en el anillo incluyendo 1-4 heteroátomos. R₅ de arilo preferiblemente es fenilo o

naftilo, más preferiblemente fenilo. R5 de arilo preferiblemente es no sustituido o sustituido; sustituyentes preferidos incluyen alquilo, arilo, heterociclilo, ariltio, formilo, alquilacilo, arilacilo, halo, nitró, ciano, carboxi y sus ésteres y amidas; sustituyentes más preferidos incluyen alquilo C₁-C₈, fenilo, y heterociclilo que tiene un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos o dos anillos fusionados con 8-10 átomos en el anillo incluyendo 1-4 heteroátomos. R5 de heterociclo preferiblemente es un anillo que tiene 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos o dos anillos fusionados que tienen 8-10 átomos en el anillo incluyendo 1-4 heteroátomos. R5 de heterociclo más preferido es heteroarilo. R5 de heterociclo preferiblemente es no sustituido o sustituido; sustituyentes preferidos incluyen alquilo, arilo, heterociclilo, amino, alquilamino, arilamino, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, formilo, alquilacilo, arilacilo, halo, nitró, ciano, carboxi, y sus ésteres y amidas; los sustituyentes más preferidos incluyen alquilo C₁-C₈, fenilo, y heterociclilo que tienen un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos o dos anillos fusionados con 8-10 átomos en el anillo incluyendo 1-4 heteroátomos.

La presente invención incluye isómeros ópticos, diastereómeros, y enantiómeros de los compuestos de la estructura 2. La presente invención incluye sales, hidratos, ésteres, amidas, e imidas de tales compuestos.

Como se utiliza en la presente invención, una "sal" es una sal catiónica formada en cualquier grupo ácido (e.g., grupo carboxilo), o una sal aniónica formada en cualquier grupo básico (e.g., grupo amino) sobre su compuesto de la estructura 2. Muchas sales se conocen. Las

sales catiónicas preferidas incluyen las sales de metales alcalinos, tales como sodio y potasio, sales de metales de tierra alcalina, tales como magnesio y calcio, y sales orgánicas, tal como amonio. Las sales aniónicas preferidas incluyen haluros, sulfonatos, carboxilatos, fosfatos, y similares. Sales de adición pueden proveer un centro óptico donde anteriormente no existía ninguno.

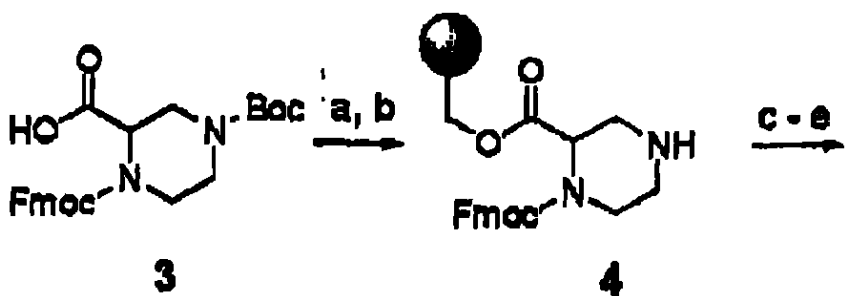
Los compuestos de la presente invención, y las sales de estos, pueden tener uno o más centros quirales. La invención incluye todos los isómeros ópticos de los compuestos de la estructura 2 y las sales de estos, incluyendo diastereómeros y enantiómeros.

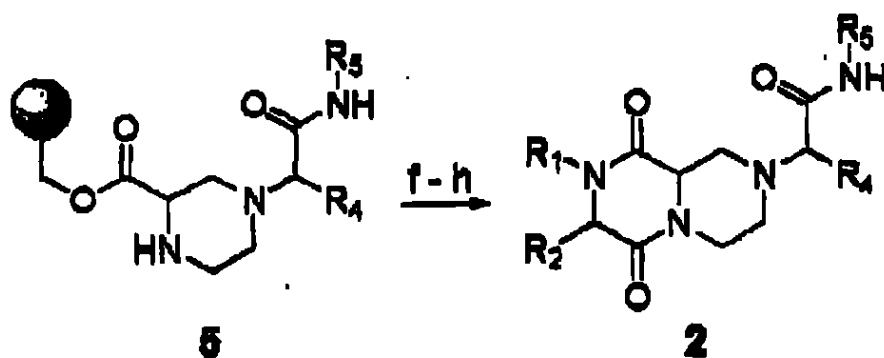
La presente invención también incluye bibliotecas de compuestos que tienen la estructura 2. Tales bibliotecas pueden ser mezclas de compuestos de la estructura 2 o colecciones de compuestos individuales de la estructura 2.

Procesos para la Fabricación de los Compuestos

Otro aspecto de la presente invención son los procesos para fabricar compuestos de la estructura 2, como se representa de manera general en el Esquema 1.

Esquema 1





Se utiliza ácido piperazínico ortogonalmente protegido enlazado a resina. La reacción de desprotección es seguida por la funcionalización del átomo β -nitrógeno por vía de la reacción Petasis. La formación subsiguiente de enlaces de amida conduce a la inclusión deseada de sustituyentes de R4 y R5. El desbloqueo del α -nitrógeno, seguido de acoplamiento, desprotección y división de ciclización del α -aminoácido Boc-N-protegido introduce los sustituyentes de R2 y R1, y conduce al producto bicyclico 2.

En el paso a, resina hidroximetilpoliestireno se reacciona con ácido piperazínico N-protegido (3) para enlazarlo a la resina. Esta reacción preferiblemente se lleva a cabo, después de hinchar la resina en DCM, en presencia de Ph_3P y DEAD que actúa como reactivos Mitsunobu, en el disolvente THF. El producto de resina preferiblemente se filtra y lava varias veces utilizando uno o más de THF, DCM, y MeOH para purificar el producto.

En el paso b, el grupo protector se retira del β -nitrógeno del ácido piperazínico enlazado en resina para producir 4. Esto preferiblemente se logra utilizando una solución de TFA y DCM, preferiblemente 40% aproximadamente de TFA, preferiblemente después de hinchar el

reactivo de la resina en DCM. El producto de resina preferiblemente se filtra y se lava varias veces utilizando DCM y/o MeOH, se neutraliza, y se filtra y se lava adicionalmente para purificarlo.

5 En el paso c, resina de éster piperazínico 4 se reacciona con ácido R4-borónico y ácido glicólico. Esta reacción preferiblemente se lleva a cabo en disolvente DCM, preferiblemente después de hinchar el reactivo de la resina en DCM. El producto de resina preferiblemente se filtra y se lava varias veces utilizando DCM y MeOH, para purificarlo. Este paso de reacción y la purificación preferiblemente se repiten para
10 aumentar el rendimiento del producto deseado.

En el paso d, el producto de resina del paso c se reacciona con amina R5-NH₂. Anterior a la adición de la amina en este paso, el reactivo de resina preferiblemente se hincha utilizando DMF, se contacta con HOBt que actúa como un agente de activación, seguido
15 por contacto con DIC que actúa como un agente de acoplamiento, y se filtra y se lava con DMF. Después de reacción con la amina, el producto de resina preferiblemente se filtra y se lava con DMF.

En el paso e, el producto de resina del paso d se contacta con piperidina que actúa como un agente de desprotección. Este paso
20 preferiblemente se lleva a cabo en una solución de piperidina en DMF, la solución es de 15% a 30%, aproximadamente, de piperidina. El producto de resina resultante 5 preferiblemente se filtra y se lava varias veces en DMF. Este paso preferiblemente se repite para aumentar el rendimiento del producto deseado.

25 En el paso f, el producto de resina 5 se reacciona con un α -aminoácido N-protégido. Esta reacción preferiblemente se lleva a cabo

en presencia de PyBOP que actúa como un agente de acoplamiento, y luego una base DIPEA. Anterior a la adición del aminoácido, el reactivo de la resina preferiblemente se hincha utilizando DMF. El producto de resina preferiblemente se filtra y lava varias veces con DMF. Este paso preferiblemente se repite.

En el paso g, se elimina el grupo protector del α -aminoácido del paso f. Esto preferiblemente se lleva a cabo utilizando una solución de TFA en DCM, preferiblemente 25% de TFA. El producto de resina resultante preferiblemente se filtra y se lava varias veces con DCM y MeOH.

En el paso h, el producto de resina del paso g se separa de la resina y se cloriza para producir el producto 2. Este paso preferiblemente se lleva a cabo en una solución de 5% a 20%, aproximadamente, de AcOH en iPrOH, a una temperatura elevada de 30°C a 80°C, aproximadamente, durante un período de 20 horas a 80 horas, aproximadamente. La resina separada se obtiene por filtración y se lavar varias veces, preferiblemente utilizando MeOH. El filtrado y lavaduras preferiblemente se combinan, concentran, y se secan para proporcionar 2 como un sólido. El producto sólido preferiblemente se purifica co-evaporando varias veces con cloroformo, y luego se seca bajo vacío.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran, en más detalle, procesos de la presente invención.

Ejemplo 1

- a) Resina hidroximetilpoliestireno (1.0 g, 1.44 mmol/g, Advanced Chemtech) se hincha en diclorometano anhídrido (DCM) (6 mL).

Trifenilfosfina (F_3P) (1.13 g, 4.32 mmol) se disuelve en esta pasta aguada y la reacción heterogénea se enfría a 0 °C bajo nitrógeno. A esta pasta aguada que se agita suavemente se añade una solución de tetrahidrofurano (THF) (30 mL) de $\text{N}_\alpha\text{-Fmoc-N}_\beta\text{-Boc-2-carboxypiperazina 3}$ (1.95 g, 4.32 mmol) y dietilazodicarboxilato (DEAD) (751 mL, 4.32 mmol) durante un período de 30 minutos. Se permite que la reacción se agite durante 72 horas, momento en que la resina se filtra y se lava con THF (3X), DCM (3X), MeOH (3X), luego lavadas múltiples, sucesivas y que se alternan de DCM y MeOH (manera normal).

b) Éster de resina piperazínica del paso a (1.4 g) se hincha en DCM, se filtra y se trata con 40% solución de ácido trifluoroacético (TFA) en DCM durante 1 hora. La resina se filtra y se lava con DCM (3X), MeOH (3X), luego se alterna con DCM/MeOH como en (a). La sal TFA de amina enlazada a la resina luego se neutraliza con una solución al 10% de diisopropiletilamina (DiPEA) en DCM y se lava nuevamente de la manera normal

c) El éster de resina 4 del paso b se hincha en DCM (10 mL) y a esto se añade ácido glicólico (265g, 2.88 mmol) y un ácido bórico (2.88 mmol) como una solución en MeOH (15 mL). La pasta aguada resultante se agita durante 5 horas, antes de filtrar la resina y lavar con MeOH (3X). El procedimiento anterior se repite nuevamente durante 16 horas, después de lo cual la resina se filtra y se lava nuevamente de la manera normal.

d) El éster de resina del paso c se hincha en DMF (5 ml) y a esto se añade hidroxibenzotriazol (HOBt) (1.10 g, 7.2 mmol) seguido por

dilsopropilcarbodiimida (DIC) (907 mg, 7.2 mmol). La reacción se agita durante 3 horas, después de lo cual la resina se lava con dimetilformamida (DMF) (4X). La resina se hincha nuevamente en DMF (10 ml), y a esta pasta aguada se añade una amina (7.2 mmol). Se permite que la reacción se agite durante 15 horas. La resina se filtra y se lava con DMF (3X) seguido por la manera normal de lavar.

e) El éster de resina del paso d se trata con 25% piperidina en DMF durante 20 minutos. La resina se filtra y se enjuaga con DMF (2X) antes de repetir. El producto de resina se filtra y se lava de manera normal.

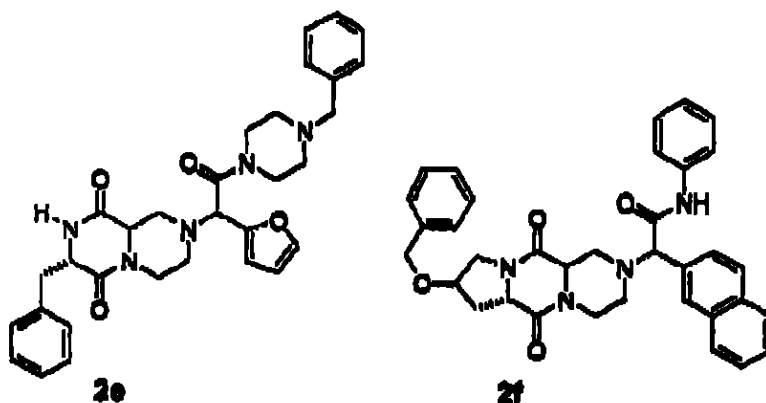
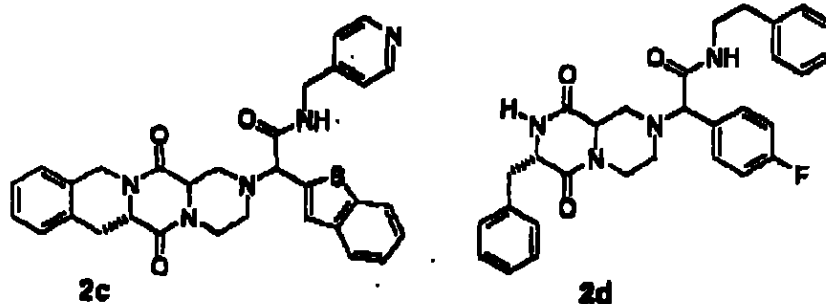
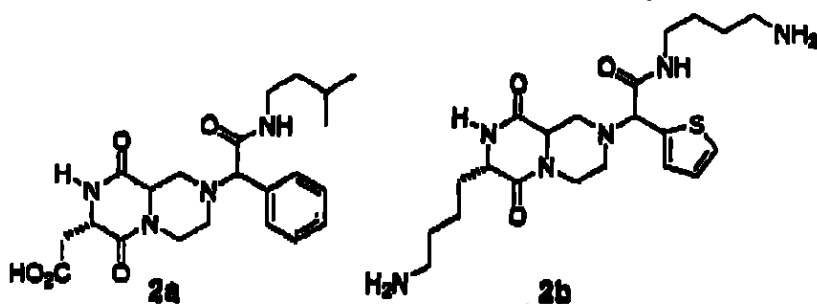
f) El producto de resina 5 del paso e se hincha en DMF. A esto se añade un boc- α -aminoácido (Boc-AA) (7.2 mmol), benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP) (3.74 g, 7.2 mmol) seguido por DIPEA (1.11g, 8.64 mmol). La reacción se agita durante 5 horas, se filtra y se enjuaga con DMF (3X) de manera normal.

g) El producto de resina del paso f se trata con 25% TFA/DCM durante 1 hora. La resina se filtra y se lava.

h) El producto de resina del paso g se capta en 10% ácido acético en isopropanol (AcOH/iPrOH) y se calienta durante 16 horas a 50 °C. La resina se obtiene por filtración y se lavar varias veces utilizando MeOH. El filtrado y las lavaduras se combinan y concentran para proporcionar un sólido blancuzco. El sólido se co-evapora varias veces utilizando cloroformo antes de secar bajo vacío durante 15 horas.

Ejemplos 2-7

Los siguientes compuestos ejemplares no limitativos se elaboran utilizando el proceso del Ejemplo 1 mediante la reacción de los Indicados ácidos borónicos, aminas, y boc- α -aminoácidos dentro:



5

<u>Ejemplo</u>	<u>Ácido Borónico</u>	<u>Amina</u>	<u>Aminoácido</u>	<u>Producto</u>
2	Ácido fenilborónico	Isoamilamina	Boc-Asp (O-tBu)-OH	2a
3	Ácido 2-tiofeneborónico	mono-Boc-butyl- 1,4-diamina	Boc-Lys(Boc)-OH	2b

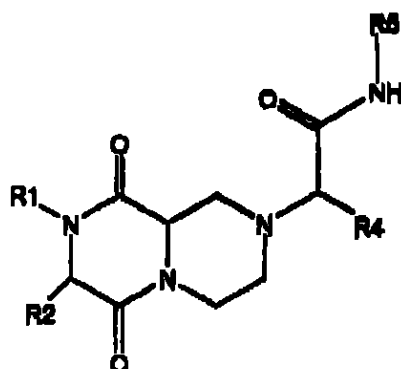
Ejemplo	Ácido Borónico	Amina	Aminoácido	Producto
4	Ácido benzotiofen-2 borónico	4-aminometilpiridina	Boc-Tic-OH	2c
5	Ácido fluoroborónico	4 fenetilamina	Boc-Fe-OH	2d
6	Ácido 2-furilborónico	benzilamina	Boc-Fe-OH	2e
7	Ácido naftilborónico	2 anilina	Boc-Hip(OBn)-OH	2f

Los procesos antes mencionados de la presente invención se llevan a cabo utilizando resina de soporte sólido. Esto hace la separación y purificación de la reacción de los intermediarios y el producto final receptivo a la automatización. Bibliotecas de compuestos de la estructura 2 se preparan fácilmente utilizando los procesos de la presente invención. La automatización de la preparación de tales bibliotecas se logra utilizando equipos conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica de química combinatoria. Tales equipos se pueden utilizar para elaborar bibliotecas que son mezclas de compuestos de la estructura 2 o colecciones de compuestos individuales de la estructura 2 cada uno en un pozo aislado.

Aun cuando realizaciones particulares de la presente invención han sido descritas, será obvio para aquellas personas con experiencia en las técnicas que distintos cambios y modificaciones de la presente invención se pueden realizar sin alejarse del espíritu y alcance de la invención. Es el propósito cubrir, en las reivindicaciones anexas, todas aquellas modificaciones que están dentro del alcance de esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:



5 en donde:

- 6 a) R1 es hidrógeno o alquilo; y R2 se selecciona del grupo que
 7 consiste de hidrógeno, alquilo, arilo, heterociclilo, carboxi, y
 8 sus ésteres y amidas; o R1 y R2 están unidas y juntos son
 9 alquileno o heteroalquileno;
 10 b) R4 se selecciona del grupo que consiste de arilo,
 11 heteroarilo, y arilo o heteroarilo conjugado α,β -insaturado;
 12 y
 13 c) R5 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,
 14 alquilo, arilo, y heterociclilo;
 15 y un isómero óptico, diastereómero, o enantiómero de este; una
 16 sal, hidrato, éster, amida, o imida de este.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde:

- 17 a) R1 es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂ aproximadamente; y R2
 18 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo
 19 C₁-C₈ aproximadamente, fenilo, naftilo, y heterociclilo que
 20

tiene un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos o dos anillos fusionados con 8-10 átomos en el anillo incluyendo 1-4 heteroátomos; o R1 y R2 están unidos y juntos son alquilleno o heteroalquilleno C₁-C₆ aproximadamente que tiene 1-5 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos;

b) R4 se selecciona del grupo que consiste de fenilo, naftilo, estirilo, y heteroarilo que tiene un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos o 2 anillos fusionados con 8-10 átomos en el anillo incluyendo 1-4 heteroátomos;

c) R5 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ aproximadamente, fenilo, naftilo, y heterociclilo que tiene un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos o 2 anillos fusionados con 8-10 átomos en el anillo incluyendo 1-4 heteroátomos.

3. El compuesto de la Reivindicación 2 en donde:

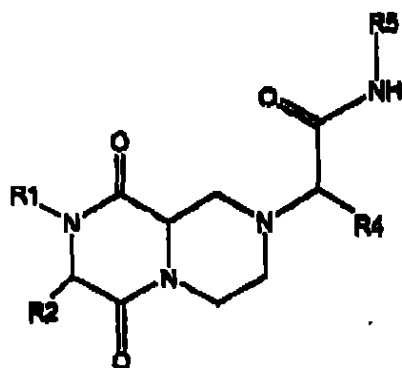
a) R1 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ aproximadamente no sustituido o sustituido; R2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ aproximadamente no sustituido o sustituido, fenilo, y heteroarilo no sustituido o sustituido que tiene un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos; o R1 y R2 están unidos y juntos son alquilleno C₁-C₄ aproximadamente o heteroalquilleno C₁-C₄ aproximadamente no sustituido o sustituido que también tiene uno o dos heteroátomos;

- b) R4 se selecciona del grupo que consiste de fenilo no sustituido o sustituido, o estirilo no sustituido o sustituido, y heteroarilo no sustituido o sustituido que tiene un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos; y
- 5 c) R5 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ aproximadamente no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, y heterociclilo no sustituido o sustituido que tiene un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos.
- 10 4. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde:
- a) sustituyentes de R1 de alquilo son fenilo o heterociclilo que tiene un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos;
- 15 b) sustituyentes de R2 de alquilo se seleccionan del grupo que consiste de fenilo, heterociclilo que tiene un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos, hidroxil, alcoxi C₁-C₆ aproximadamente, fenoxil, tio, alquiltio C₁-C₆ aproximadamente, feniltio, carboxi y sus ésteres y amidas C₁-C₆ aproximadamente;
- 20 c) sustituyentes de R2 de arilo son alquilo C₁-C₆ aproximadamente;
- d) sustituyentes de R2 de heterociclilo se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆ aproximadamente, fenilo, y heterociclilo que tiene un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos;
- 25 e) sustituyentes de R1/R2 de alquileno y heteroalquileno se

seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈ aproximadamente, hidróxi, alcoxi C₁-C₈ aproximadamente, fenoxi, tio, alquiltio C₁-C₈ aproximadamente, feniltio; carboxi y sus ésteres y amidas C₁-C₈ aproximadamente;

- 5 f) sustituyentes de R₄ de fenilo, heteroarilo, y estirilo se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈ aproximadamente, fenilo, alcoxi C₁-C₈ aproximadamente, y halo;
- 10 g) sustituyentes de R₅ de alquilo son fenilo y heterociclilo que tiene un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos;
- h) sustituyentes de R₅ de arilo y heterociclilo se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈ aproximadamente, fenilo, y heterociclilo que tiene un anillo con 5 o 6 átomos en el anillo incluyendo 1-3 heteroátomos.

5. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde R₁ es hidrógeno.
6. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde R₁ es alquilo.
7. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde R₁ y R₂ están unidos.
- 20 8. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde R₄ es arilo.
9. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde R₄ es heteroarilo.
10. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde R₄ es arilo o heteroarilo conjugado α,β -insaturado.
11. Un proceso para fabricar un compuesto que tiene la estructura:



en donde un éster de ácido piperazínico o éster de resina se utiliza como un reactivo.

12. El proceso de la Reivindicación 11 en donde el β -nitrógeno del éster de ácido piperazínico se funcionaliza utilizando una reacción tipo Mannich (Petasis) de ácido borónico.

13. El proceso de la Reivindicación 11 que comprende los siguientes pasos:

a) Resina hidroximetilpoliestireno se reacciona con ácido piperazínico N-protégido para fijarlo a la resina para producir el producto del paso (a);

b) el grupo de protección se elimina del β -nitrógeno del producto del paso (a) para producir el producto del paso (b);

c) el producto del paso (b) se reacciona con ácido R4-borónico y ácido glioxílico para producir el producto del paso (c);

d) el producto del paso (c) se reacciona con amina R5-NH₂ para producir el producto del paso (d);

e) el producto del paso (d) se desprotege para producir el producto del paso (e);

- f) el producto de paso (e) se reacciona con un α -aminoácido N-protegido para producir el producto del paso (f);
- g) el grupo de protección del α -aminoácido del producto del paso (f) se elimina para producir el producto del paso (g);
- h) el producto del paso (g) se separa de la resina y se cicla para producir el compuesto.

14. El proceso de la Reivindicación 13 en donde:

- a) el paso (c) comprende hinchar el producto del paso (b) en DCM, y llevar a cabo la reacción en disolvente MeOH;
- b) el paso (d) comprende hinchar el producto del paso (c) en DMF, contactarlo con HOBt que actúa como un agente de activación, y contactarlo con DIC que actúa como un agente de acoplamiento;
- c) el paso (f) comprende hinchar el producto del paso (e) en DMF, contactarlo con PyBOP que actúa como un agente de acoplamiento, y una base DIPEA, y luego el aminoácido;
- d) el paso (h) comprende el uso de una solución de 5-20% aproximadamente de AcOH en iPrOH.

15. Una biblioteca de compuestos de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 3, 4, 8 o 9.

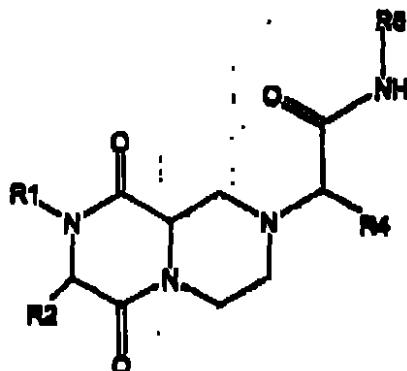
16. Una biblioteca de compuestos que se elabora utilizando los compuestos de la Reivindicación 13.

29

COMPUESTOS MIMÉTICOS DE PÉPTIDOS DE GIROS BETA Y PROCESOS PARA SU FABRICACIÓN

RESUMEN DE LA INVENCION

5 La presente invención incluye compuestos que tienen la siguiente estructura:



en donde:

- 10 a) R1 es hidrógeno; y R2 se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, heterociclilo, carboxi y sus ésteres y amidas; o R1 y R2 están fijados y juntos son alquileno o heteroalquileno;
- b) R4 se selecciona de arilo, heteroarilo, y arilo conjugados o heteroarilo α,β -insaturado, y
- 15 c) R5 se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, y heterociclilo; y un isómero óptico, diastereómero, o enantiómero de este; una sal, hidrato, éster, amida, o imida de este.

La presente invención también incluye bibliotecas de tales compuestos, y procesos para la fabricación de los compuestos y bibliotecas de la presente invención.

NOTA: SE RETIRA EL FOLIO
30. EXEMPLETO PARA
PUBLICACION.
22-X-2002
202046.

Folios 31 y 32
tarjetas
G₃

3/30

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMIS

Radicación: 00997142 00000000 Folio: 22
Fecha (RC): 2020-12-21 16:51:04
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

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@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



31

31

INFORME DE PROTOCOLO**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIAExpediente 00-97142Fecha: 22 de Marzo del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 24 de enero de 1995,
del folio 79.494 al folio 79.499
del libro de Protocolo N° 272, obra el
poder N° 15.698 conferido por THE
PROCTER & GAMBLE COMPANY

 domiciliado(a) en Cincinnati -
Ohio. E.U.A.

al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE y/o LUIS PATIÑO LEYVA y/o
MAURICIO PATIÑO BONNET

Representante en Santafé de Bogotá D.C.

Los mismos.Facultad para desistir si.Revisado 202022.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: info@sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia