

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 0003264 00000003

Fecha (AND): 2003-06-27 16:32:50

Trámite : 002 PATENTES 3 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 2

AS: 83.649

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

REF.: Expediente No. 00 092.264 solicitud de Patente a nombre de
AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta Profesional No. 1003 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando como apoderado de AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., según lo acredita el documento de poder presentado en la Secretaría General, de acuerdo con el Artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, me permito solicitar que se examine si la invención contenida en la solicitud en referencia es patentable.

De acuerdo con lo anterior, me permito anexar el recibo oficial de caja No. 03-41,034 por valor de \$335.000.

Señor Superintendente,



RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340
T.P. No.1003 del C.S.J.
Cra 7 No. 16-56 Piso 9

Junio 26, 2003
CHP/hsr.

957 953

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00002254 00000005 Folios: 2
Fecha (AMD): 2003-06-27 16:32:50
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 534 PETICION
Dependencia: 2920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 41,034
FECHA : JUNIO 11 DE 2003

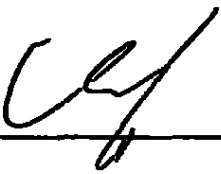
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7324315	11/06/2003	9,470,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
	TOTAL :	\$ 335,000.00

SOM: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



*01



* 1 7 8 4 2 0 4 4 *

958 964

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CORFERIAS

07 DE NOVIEMBRE DEL 2000

HORA 14 51 21

03PRD110705800PJA1006

HOJA 001

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL

CERTIFICA

NOMBRE CARVAJAL S A

N I T 08903000053

CERTIFICA

MATRICULA NO 00015313

CERTIFICA

CONSTITUCION Y DOMICILIO CASA PRINCIPAL QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO 800 NOTARIA 2 CALI DEL 13 DE MAYO DE 1 941 INSCRITA EL 18 DE JUNIO DE 1 941 BAJO EL NO 7 338 DEL LIBRO RESPECTIVO SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD LIMITADA DENOMINADA CARVAJAL Y CIA LIMITADA DOMICILIADA EN CALI

CERTIFICA

APERTURA DE SUCURSAL EN BOGOTA QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO 6695 NOTARIA 2 DE CALI EL 31 DE OCTUBRE DE 1 973 INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE DICIEMBRE DE 1 975 BAJO EL NO 31885 DEL LIBRO IX SE DECRETO APERTURA DE SUCURSALES EN BOGOTA MEDELLIN Y BARRANQUILLA -

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO 5599 NOTARIA 1 DE CALI EL 25 DE NOVIEMBRE DE 1 960 INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 20 DE DICIEMBRE DE 1 960 BAJO EL NO 48 389 DEL LIBRO RESPECTIVO LA SOCIEDAD SE TRANSFORMO DE LIMITADA EN COLECTIVA BAJO EL NOMBRE DE CARVAJAL & COMPANIA E INTRODUJO OTRAS REFORMAS

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO 3504 NOTARIA 1 DE CALI EL 29 DE NOVIEMBRE DE 1 976 INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 6 DE DICIEMBRE DE 1 976 BAJO EL NO 41 246 DEL LIBRO IX LA SOCIEDAD SE TRANSFORMO DE COLECTIVA EN ANONIMA BAJO EL NOMBRE DE CARVAJAL S A

CERTIFICA

REFORMAS

ESCRITURAS NO

FECHA

NOTARIA

INSCRIPCION

611	31-III -1944	2 CALI	11-VII -1951- 23436
1929	2 X -1947	2 CALI	11-VII -1951- 23437
1188	10-VIII-1950	2 CALI	11-VII -1951- 23438
2958	7-IX -1953	2 CALI	15-X -1953- 27895
6573	31-XII -1959	1 CALI	12-V -1960 46372
1331	29-III -1961	1 CALI	2-XI -1961- 51502
4879	11 X -1961	1 CALI	2-XI -1961- 51503
5115	25-X -1961	1 CALI	21-XI -1961- 51593
7410	13-XII -1962	1 CALI	15-I -1963- 55932
7465	17-XII 1962	1 CALI	15-I -1963- 55933

4142	28-VI	-1963	1 CALI	14-XI	-1963-	58996
464	23-III	-1942	2 CALI	17-XII	-1963-	59399
2761	10-VI	-1965	1 CALI	28-VI	-1965-	65309
3812	16-IX	-1968	1 CALI	25-IX	-1968-	77614
4336	31-XII	-1950	1 CALI	3-XI	-1972-	5704
4337	31-XII	-1950	1 CALI	3-XI	-1972-	5705
4425	31-XII	-1952	1 CALI	3-XI	-1972-	5706
3313	17-XII	-1952	2 CALI	26-XII	-1972-	6743
5892	12-XII	-1960	1 CALI	17-I	-1973-	7232
5893	12-XII	-1960	1 CALI	17-I	-1973-	7238
6016	17-XII	-1960	1 CALI	17-I	-1973-	7239
6017	17-XII	-1960	1 CALI	17-I	-1973-	7240
6018	17-XII	-1960	1 CALI	17-I	-1973-	7241
2958	7-IX	-1963	2 CALI	5-XII	-1975-	31877
6029	31-XII	-1958	1 CALI	5-XII	-1975-	31878
6030	31-XII	-1958	1 CALI	5-XII	-1975-	31879
2106 -BIS-	24-IV	-1959	1 CALI	5-XII	-1975-	31880
5392	14-XI	-1960	1 CALI	5-XII	-1975-	31881
6374	3-X	-1962	1 CALI	5-XII	-1975-	31882
POR SENTENCIA	25-V-	-1972	JUZGADO			
			8 CIVIL	5-XII-	1975-	31883
7796	15-XII	-1972	2 CALI	5-XII	-1975-	31884
6695	31-X	-1973	2 CALI	5-XII	-1975-	31885
7457	30-XI	-1973	2 CALI	5-XII	-1975-	31886
7544	3-XII	-1973	2 CALI	5-XII	-1975-	31887
7580	4-XII	-1973	2 CALI	5-XII	-1975-	31888
8194	5-XII	-1974	2 CALI	5-XII	-1975-	31889
189	27-I	-1975	2 CALI	5-XII	-1975-	31890
779	9-III	-1979	1 CALI	14-IV	-1980-	83308
8573	30-XII-1.983		2 CALI	7-II	-1984-	146806
2495	31-III-1.986		2 BTA.	20-II	-1987-	206275
1711	28-III-1.984		2 CALI	11-III	-1987-	207484
1981	7-III-1.988		2 CALI	25-IV-1.988		8628
347	4 -II -1.997		14 CALI	18-II	-1997-	074707
0001363	1997/04/18	00014	CALI			00076691 1997/06/06

CERTIFICA :

**** NOMBRAMIENTOS : ****

QUE POR ACTA NO. 0000193 DEL 31 DE ENERO DE 1990 , INSCRITA EL 12 DE FEBRERO DE 1990 BAJO EL NUMERO 00012989 DEL LIBRO VI , FUE(ON) NOMBRADO(S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REPRESENTANTE LEGAL DE SUCURSAL	
MARQUEZ VARGAS GERMAN	C.C.00000535931
REPRESENTANTE LEGAL DE SUCURSAL	
CARVAJAL LEIB GERARDO	C.C.00006331635
REPRESENTANTE LEGAL DE SUCURSAL	
PEÑA BORRERO JULIAN	C.C.00014965989.

QUE POR ACTA NO. 0000216 DEL 16 DE SEPTIEMBRE DE 1991 , INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 1991 BAJO EL NUMERO 00023170 DEL LIBRO VI , FUE(ON) NOMBRADO(S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
ADMINISTRADOR	
AMAYA SALAMANCA ROSA	C.C.00041573848

CERTIFICA :

FACULTADES: LOS ADMINISTRADORES DE LAS SUCURSALES TENDRAN EL CARACTER DE REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD Y TENDRAN LAS SIGUIENTES ATRIBUCIONES: 1) DIRIGIR Y ADMINISTRAR LAS OFICINAS, AL-



01*



17842100*

959 565

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CORFERIAS

07 DE NOVIEMBRE DEL 2000

HORA 14 51 23

03PRD110705800PJA1006

HOJA 002

MACENES TALLERES Y DEMAS BIENES QUE LA SOCIEDAD TIENE ACTUALMENTE O LLEGUE A TENER EN EL FUTURO 2) INSCRIBIR A LA SOCIEDAD EN LAS CAMARAS DE COMERCIO Y REPRESENTARLA ANTE ELLAS EN TODO LO QUE TENGA RELACION CON SUS INTERESES Y NEGOCIOS 3) SUSCRIBIR TODA CLASE DE CONTRATOS ENTRE OTROS LOS DE COMPRAVENTA ARRENDAMIENTO DEPOSITO PRESTAMO Y CUALESQUIERA OTRO QUE SE REFIERAN A LOS ARTICULOS QUE LA SOCIEDAD IMPORTA FABRICA DISTRIBUYE O VENDE AL POR MAYOR O AL POR MENOR PUDIENDO FIJAR TODO LO REFERENTE A PLAZOS CONDICIONES DE PAGO Y DEMAS ESTIPULACIONES QUE EN ELLOS SE ESTABLEZCAN 4) SUSCRIBIR CONTRATOS DE ARRENDAMIENTO BIEN SEA COMO ARRENDADOR O COMO ARRENDATARIO O SUBARRENDATARIO O AFIANZANDO MEDIANTE GARANTIAS REALES O PERSONALES LAS OBLIGACIONES CONTENIDAS EN CONTRATOS DE ARRENDAMIENTO CELEBRADOS POR AGENTES O REPRESENTANTES DE LA SOCIEDAD Y PAGAR O CONSIGNAR LOS CANONES DE ARRENDAMIENTO 5) PERCIBIR FRUTOS RENTAS PRODUCTOS ALQUILERES INTERESES Y DIVIDENDOS 6) GARANTIZAR MEDIANTE PRENDA E HIPOTECA CONSTITUIDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE LA SOCIEDAD LAS OBLIGACIONES DE ESTA 7) CANCELAR Y EXIGIR LA CANCELACION DE HIPOTECA Y PRENDAS 8) EJECUTAR LAS GARANTIAS ESTABLECIDAS O QUE SE ESTABLEZCAN A FAVOR DE LA SOCIEDAD PUDIENDO EJERCER LAS ACCIONES JUDICIALES Y EXTRAJUDICIALES QUE PARA ELLAS SEAN NECESARIAS Y PUDIENDO INCLUSO EMBARGAR Y REMATAR LOS BIENES DE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD 9) EXIGIR COBRAR Y PERCIBIR CUALESQUIERA CANTIDAD DE DINERO O DE OTRAS ESPECIES QUE SE ADEUDEN ACTUALMENTE O LLEGUEN A ADEUDARSE EN EL FUTURO DE LA SOCIEDAD PUDIENDO EXPEDIR LOS RECIBOS Y HACER LAS CANCELACIONES CORRESPONDIENTES 10) ADMITIR A LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD EN PAGO DE SUS DEUDAS BIENES DISTINTOS DE LOS QUE ESTEN OBLIGADOS A DAR PUDIENDO REMATAR ESTOS BIENES EN JUICIO 11) CONCEDER A LOS DEUDORES ESPERAS PARA SATISFACER SUS OBLIGACIONES 12) EXIGIR CUENTAS A QUIENES TENGAN OBLIGACION DE RENDIRLAS A LA SOCIEDAD APROBAR O NEGAR LA APROBACION DE LAS CUENTAS QUE SE PRESENTEN PAGAR O PERCIBIR SEGUN EL CASO EL SALDO RESPECTIVO Y OTORGAR EL FINIQUITO CORRESPONDIENTE 13) EXIGIR Y ADMITIR CAUCIONES O GARANTIAS REALES O PERSONALES QUE ASEGUREN LOS CREDITOS RECONOCIDOS O QUE SE RECONOZCAN A FAVOR DE LA SOCIEDAD 14) PAGAR A LOS ACREEDORES DE LA SOCIEDAD Y ACORDAR CON ELLOS MODIFICACIONES Y ARREGLOS DE TODO TIPO SOBRE LOS TERMINOS Y CONDICIONES DE PAGO DE SUS RESPECTIVAS ACREENCIAS 15) CELEBRAR CONTRATOS DE TRABAJO DE ASISTENCIA TECNICA Y DE APRENDIZAJE Y PAGAR O CONSIGNAR LAS CONTRAPRESTACIONES A QUE HAYA LUGAR 16) CELEBRAR CONTRATOS DE CUENTA CORRIENTE ABRIR LIBRETAS DE AHORRO EN BANCOS O CORPORACIONES DE AHORRO Y VIVIENDA PUDIENDO DEPOSITAR FONDOS Y RETIRARLOS LIBREMENTE SUSCRIBIENDO CHEQUES LIBRANZAS ORDENES DE TRANSFERENCIA O CUALQUIER OTRO DOCUMENTO QUE PARA ELLO SEA NECESARIO 17) GIRAR EXPEDIR ENDOSAR PROTESTAR ACEPTAR AFIANZAR Y EN GENERAL EFECTUAR TODA CLASE DE OPERACIONES

CON LETRAS DE CAMBIO, CHEQUES EN TODAS LAS MANIFESTACIONES, PAGARES FACTURAS CAMBIARIAS Y DEMAS TITULOS-VALORES. 18) DAR O TOMAR POR CUENTA DE LA SOCIEDAD, DINERO Y OTRAS ESPECIES EN MUTUO, PUDIENDO ESTIPULAR LIBREMENTE TODO LO RELATIVO A TIPO DE INTERES, PLAZOS, CUOTAS DE PAGO, GARANTIAS PERSONALES O REALES QUE SE ESTABLEZCAN, QUEDANDO AUTORIZADO EL APODERADO, PARA SUSCRIBIR O RENOVAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD, PAGARES Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO EN QUE CONSTE CUALQUIERA DE ESTAS OPERACIONES. 19) CONCURRIR A JUNTAS GENERALES O DE ACREEDORES, DE CARACTER JUDICIAL O EXTRAJUDICIAL, PUDIENDO ACEPTAR O DESECHAR EN ELLAS LAS PROPUESTAS DE ARREGLO QUE SE PRESENTEN, INTERVINIENDO EN LOS NOMBRAMIENTOS QUE SE REALICEN; 20) REPRESENTAR A LA SOCIEDAD ANTE TODA CLASE DE ENTIDADES, ASOCIACIONES, FUNDACIONES, CORPORACIONES, AUTORIDADES, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS DE CARACTER PRIVADO O PUBLICO Y ENTRE ESTOS, TANTO DEL ORDEN LEGISLATIVO COMO DEL EJECUTIVO Y DEL JUDICIAL PARA INICIAR, SEGUIR O DAR POR TERMINADAS TODA CLASE DE PETICIONES, DILIGENCIAS GESTIONES, JUICIOS Y EN GENERAL ACTUACIONES TANTO DE CARACTER ADMINISTRATIVO COMO CONTENCIOSO ADMINISTRATIVO O JUDICIAL Y ENTRE ESTAS, TANTO DE JURISDICCION VOLUNTARIA COMO CONTENCIOSA, CON FACULTADES PARA NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES, PERITOS, SECUESTRES, PARTIDORES, LIQUIDADORES, ETC., PUDIENDO EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD PRESTAR DECLARACIONES Y RECIBIR NOTIFICACIONES, INTERVENIR DIRECTA O INDIRECTAMENTE COMO DEMANDANTE, COMO DEMANDADO O COMO COADYUVANTE DE CUALESQUIERA DE LAS PARTES, PUDIENDO COMPARECER EN JUICIOS, TRANSIGIR, COMPROMETER, CONCILIAR, CONSIGNAR Y DESISTIR EN LAS NEGOCIACIONES O JUICIOS O DILIGENCIAS QUE SE ENTALEN, E INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS. 21) OTORGAR Y EXIBIR QUE SEA OTORGADA ESCRITURA PUBLICA EN LOS ACTOS Y NEGOCIOS JURIDICOS PARA CUYA VALIDEZ SEA ELLO NECESARIO, PUDIENDO OBTENER COPIAS Y EXTRACTOS DE LAS ESCRITURAS Y REGISTRARLAS EN LAS OFICINAS Y ORGANISMOS COMO PAREZCA NECESARIO O CONVENIENTE HACERLO. 22) CONSTITUIR APODERADOS ESPECIALES. 23) PARTICIPAR EN LICITACIONES PUBLICAS O PRIVADAS, CONCURSOS DE MERITO, O EN CUALQUIER OTRO PROCEDIMIENTO DE ADJUDICACION PROPIO DEL REGIMEN DE LA CONTRATACION ADMINISTRATIVA, INCLUIDA LA CONTRATACION DIRECTA, SEA CUAL FUERE LA MODALIDAD DEL CONTRATO, ABIERTO POR LA NACION, LOS DEPARTAMENTOS, LAS INTENDENCIAS, LAS COMISARIAS, LOS DISTRITOS ESPECIALES, LOS MUNICIPIOS, LOS MINISTERIOS, LAS SUPERINTENDENCIAS, LOS DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS, LOS ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, LAS SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA, LAS EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, O CUALQUIER OTRA ENTIDAD DE DERECHO PUBLICO Y PRIVADO, DEL ORDEN NACIONAL, DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL, MEDIANTE LA PRESENTACION DE OFERTAS, PROPUESTAS O COTIZACIONES, Y LA SUSCRIPCION DE LOS RESPECTIVOS CONTRATOS EN EL EVENTO DE RESULTAR FAVORECIDA LA SOCIEDAD. PARGAFO: LOS ACTOS Y CONTRATOS DE LOS ADMINISTRADORES DE LAS SUCURSALES DE LA SOCIEDAD CUYA CUANTIA SEA SUPERIOR A CINCUENTA MILLONES DE PESOS -- (\$50'000.000.00), ESTARAN SUJETOS A AUTORIZACION PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA COMPAÑIA, SALVO, SEA CUAL FUERE SU CUANTIA, -- AQUELLOS A QUE HACE REFERENCIA EL NUMERAL 23 DE ESTE ARTICULO, O SEA, LOS RELATIVOS A LA PARTICIPACION EN LICITACIONES ABIERTAS -- POR ENTIDADES DE DERECHO PUBLICO Y PRIVADO, Y ASI MISMO, AQUELLOS QUE TENGAN POR OBJETO LA VENTA DE BIENES QUE CONSTITUYAN ACTIVOS MOVIBLES DE LA SOCIEDAD, Y LA PRESTACION DE SERVICIOS.-

CERTIFICA :

PERMISO DE FUNCIONAMIENTO: QUE POR RESOLUCION NO. 00771 DEL 28 DE FEBRERO DE 1.975, INSCRITA EL 11 DE JUNIO DE 1.980, BAJO EL NO. -



01



* 1 7 8 4 2 1 0 1 *

960 680

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CORFERIAS

07 DE NOVIEMBRE DEL 2000

HORA 14 51 26

03PRD110705800PJA1006

HOJA 003

85 942 DEL LIBRO IX LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES OTORGO --
PERMISO DEFINITIVO DE FUNCIONAMIENTO -

CERTIFICA

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL CLL 29 NTE NO 6A-40
MUNICIPIO CALI

CERTIFICA

QUE NO FIGURAN INSCRIPCIONES ANTERIORES A LA FECHA DEL PRESENTE
CERTIFICADO QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE SU CONTENIDO

DE CONFORMIDAD CON LO CONCEPTUADO POR LA SUPERINTENDENCIA DE
INDUSTRIA Y COMERCIO LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS
QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE
PUBLICACION EN EL BOLETIN DEL REGISTRO DE LA CORRESPONDIENTE
INSCRIPCION SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA
GUBERNATIVA

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO

** CERTIFICADO SIN COSTO PARA EL AFILIADO **

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

Smili



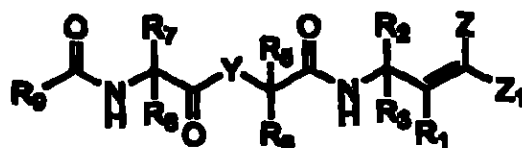
967

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

961

(51) International Patent Classification ⁶ : C07K 5/027, C07D 413/12, 261/18, 207/27, A61K 38/05, 31/40, 31/42		A1	(11) International Publication Number: WO 99/57135
			(43) International Publication Date: 11 November 1999 (11.11.99)
(21) International Application Number: PCT/US99/00260		(74) Agents: EVANS, Linda, Sue et al.; Agouron Pharmaceuticals, Inc., 10350 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (US).	
(22) International Filing Date: 5 January 1999 (05.01.99)			
(30) Priority Data: 60/083,828 30 April 1998 (30.04.98) US 60/098,358 28 August 1998 (28.08.98) US		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Applicant (for all designated States except US): AGOURON PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 10350 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (US).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DRAGOVICH, Peter, Scott [US/US]; 1372 Blue Heron Avenue, Encinitas, CA 92024 (US). MARAKOVITS, Joseph, Timothy [US/US]; 1449 Via Terraza, Encinitas, CA 92024 (US). PRINS, Thomas, Jay [US/US]; 2448 - 1/2 Oxford Avenue, Cardiff, CA 92007 (US). TIKHE, Jayashree, Girish [US/US]; 9665 Genesee Avenue, No. D-2, San Diego, CA 92121 (US). WEBBER, Stephen, Evan [US/US]; 3531 Millikin Avenue, San Diego, CA 92122 (US). ZHOU, Ru [CN/US]; 2982 Glenbrook Street, Carlsbad, CA 92008 (US). JOHNSON, Theodore, O. [US/US]; 3612 Torrey View Court, San Diego, CA 92130 (US).		Published With international search report.	

(34) Title: ANTIPICORNAVIRAL COMPOUNDS, THEIR PREPARATION AND USE

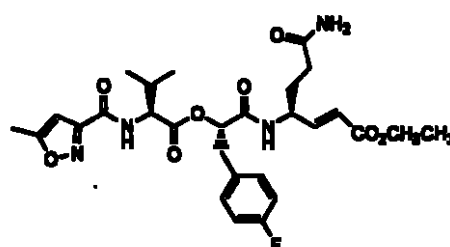


(57) Abstract

Peptide and peptidomimetic compounds of formula (I) wherein the formula variables are as defined in the disclosure, advantageously inhibit or block the biological activity of the picornaviral 3C protease. These compounds, as well as pharmaceutical compositions containing these compounds, are useful for treating patients or hosts infected with one or more picornaviruses, such as RVP. Intermediates and synthetic methods for preparing such compounds are also provided.

1 manner analogous to that described in Example 2 above for the conversion of ethyl-3- $\{Boc-L-$
 Leu-L-Phe-L-(Tr-Gln)-E-propenoate to product ethyl-3- $\{(5'$ -methylisoxazole-3'-carbonyl)-L-
 Leu-L-Phe-L-Gln)-E-propenoate: $R_f = 0.23$ (5% CH₃OH in CH₂Cl₂); IR (cm⁻¹) 3295, 1713,
 1666, 1637; ¹H NMR (CDCl₃) (mixture of isomers) δ 0.65 (d, $J = 6.5$), 0.71 (d, $J = 6.5$), 0.93
 5 (d, $J = 6.5$), 0.94 (d, $J = 6.5$), 1.30 (t, $J = 7.2$), 1.24-1.73 (m), 1.81-2.22 (m), 2.45 (s), 2.48 (s),
 2.86-2.93 (m), 2.96 (s), 2.97 (s), 3.03-3.14 (m), 3.21-3.31 (m), 3.48 (dd, $J = 14.0, 5.9$), 4.19 (q,
 $J = 7.2$), 4.20 (q, $J = 7.2$), 4.38-4.45 (m), 4.52-4.70 (m), 4.74-4.81 (m), 5.62-5.67 (m), 5.73-
 5.79 (m), 5.81 (dd, $J = 15.6, 1.6$), 5.99 (dd, $J = 15.6, 1.6$), 6.03-6.09 (m), 6.35 (s), 6.39 (s),
 6.40-6.45 (m), 6.77-6.94 (m), 7.42 (d, $J = 7.2$), 8.13 (d, $J = 7.8$).

Example 12 - Preparation of Compound C-1: Ethyl-3- $\{(5'$ -Methylisoxazole-3'-carbonyl)-
 10 **L-Val-O-L-(4-F-Phe)-L-Gln)-E-Propenoate**



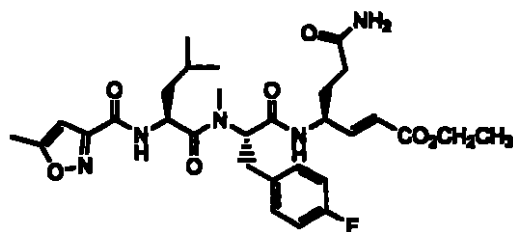
(C-1)

15 **Preparation of Intermediate Allyl (S)-1-Hydroxy-3-(4-fluorophenyl)propionate**

In a flask fitted with a thermometer and a reflux condenser was dissolved methyl (S)-1-hydroxy-3-(4-fluorophenyl)propionate (prepared from L-H₂N-(4-F-Phe)-OCH₃ by the method described in Hoffman et al., *Tetrahedron* 1992, vol. 48, 3007) (0.99 g, 5.0 mmol) in allyl alcohol (50 mL). Titanium tetraisopropoxide (1.53 mL, 5.0 mmol) was added, and the reaction
 20 brought to 90°C for 3.5 h. The reaction was cooled to room temperature and poured into 250 mL of 1:1 EtOAc/saturated NH₄Cl solution. The organic phase was separated and washed with water (100 mL), brine (100 mL), dried (MgSO₄), and the solvent removed. The residue was subjected to flash column chromatography eluting with a gradient of 5-10% EtOAc/hexanes to afford 0.77 g (68%) of allyl (S)-1-hydroxy-3-(4-fluorophenyl)propionate as a clear liquid: $R_f = 0.21$ (15% EtOAc/hexanes); IR (neat) 3470 (broad), 1734, 1510, 1221 cm⁻¹;
 25 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.24-1.27 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.09-3.15 (m, 1H), 4.43-4.47 (m, 1H), 4.65 (d, 2H, $J = 5.9$), 5.28-5.37 (m, 2H), 5.86-5.95 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H).

1 Ethyl-3-{Boc-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)}-E-propenoate (described in Example 13
 above) was converted to product ethyl-3-[(5'-methylisoxazole-3'-carbonyl)-L-His-NCH₃-L-
 (4-F-Phe)-L-Gln]-E-propenoate in a manner analogous to the preparation of product ethyl-3-
 [(5'-methylisoxazole-3'-carbonyl)-L-(2-Naphth)-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-Gln]-E-propenoate
 5 described in Example 13 above (utilizing Boc-L-(Tr-His)-OH in lieu of Boc-L-(2-Naphth)-
 OH): IR (cm⁻¹) 3302, 1665, 1202; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, mixture of isomers) δ 1.21 (t, *J*=
 7.2), 1.70-1.78 (m), 2.05-2.09 (m), 2.41 (s), 2.44 (s), 2.69-3.26 (m), 4.11 (q, *J*=7.2), 4.38-4.53
 (m), 5.07-5.19 (m), 6.51-5.84 (m), 6.44 (s), 6.48 (s), 6.63-6.86 (m), 6.89-7.01 (m), 7.09-7.19
 (m), 7.23-7.42 (m), 8.02 (d, *J*=8.7), 8.15 (d, *J*=8.1), 8.59 (d, *J*=8.7), 8.94 (s), 9.04 (s), 9.14
 (d, *J*=6.9); Anal. (C₃₀H₃₆FN₇O₇•TFA•H₂O) C, H, N.

10 **Example 15 - Preparation of Compound A-12: Ethyl-3-[(5'-Methylisoxazole-3'-
 carbonyl)-L-Leu-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-Gln]-E-Propenoate**



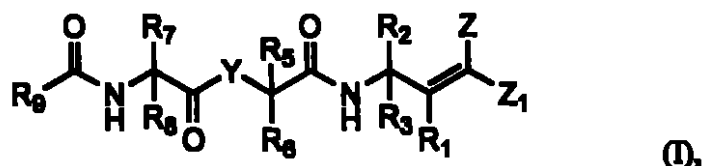
(A-12)

Ethyl-3-{Boc-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-(Tr-Gln)}-E-propenoate (described in Example 13
 above) was converted to product ethyl-3-[(5'-methylisoxazole-3'-carbonyl)-L-Leu-NCH₃-L-
 (4-F-Phe)-L-Gln]-E-propenoate in a manner analogous to the preparation of product ethyl-3-
 [(5'-methylisoxazole-3'-carbonyl)-L-(2-Naphth)-NCH₃-L-(4-F-Phe)-L-Gln]-E-propenoate
 20 described in Example 13 above (utilizing Boc-L-Leu-OH in lieu of Boc-L-(2-Naphth)-OH): IR
 (cm⁻¹) 3325, 1663, 1171; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, mixture of isomers) δ 0.64-0.67 (m), 0.86-
 0.88 (m), 1.17-1.23 (m), 1.32-1.40 (m), 1.59-1.75 (m), 1.98-2.07 (m), 2.42 (s), 2.45 (s), 2.08
 (s), 2.86-2.93 (m), 2.99 (s), 3.12-3.20 (m), 4.05-4.15 (m), 4.41-4.50 (m), 4.82-5.07 (m), 5.62
 (d, *J*=15.9), 5.86 (d, *J*=15.9), 6.51 (s), 6.53 (s), 6.68-6.73 (m), 6.93-6.99 (m), 7.09-7.21 (m),
 7.26-7.31 (m), 8.03 (d, *J*=7.8), 8.08 (d, *J*=7.8), 8.41 (d, *J*=8.1), 8.94 (d, *J*=7.2); Anal.
 25 (C₃₀H₄₀FN₅O₇•1.25CH₂Cl₂) C, H, N.

970
964

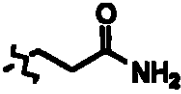
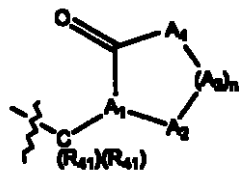
1 WHAT IS CLAIMED IS:

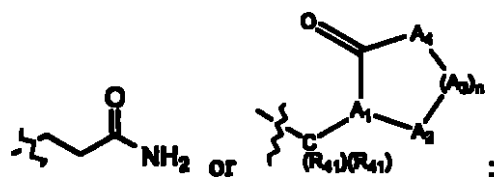
1. A compound of the formula I:



wherein:

Y is $-N(R_7)-$, $-C(R_7)(R_8)-$, or $-O-$, where each R_7 is independently H or lower alkyl; R_1 is H, F, an alkyl group, OH, SH, or an O-alkyl group;

R_2 and R_3 are each independently H; ; or , where n is an integer from 0 to 5, A_1 is CH or N, A_2 and each A_3 are independently selected from $C(R_{41})(R_{41})$, $N(R_{41})$, S, $S(O)$, $S(O)_2$, and O, and A_4 is NH or NR_{41} , where each R_{41} is independently H or lower alkyl, provided that no more than 2 heteroatoms occur consecutively in the ring formed by A_1 , A_2 , $(A_3)_n$, A_4 and $C=O$; and provided that at least one of R_2 and R_3 is



R_5 and R_6 are each independently H, F, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, or a heteroaryl group;

R_7 and R_8 are each independently H, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, a heteroaryl group, $-OR_{17}$, $-SR_{17}$, $-NR_{17}R_{18}$, $-NR_{19}NR_{17}R_{18}$, or $-NR_{17}OR_{18}$, where R_{17} , R_{18} , and R_{19} are each independently H, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, a heteroaryl group, or an acyl group;

R_9 is a five-membered heterocycle having from one to three heteroatoms selected from O, N, and S; and

Z and Z_1 are each independently H, F, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, a heteroaryl group, $-C(O)R_{21}$, $-CO_2R_{21}$, $-CN$, $-C(O)NR_{21}R_{22}$, $-C(O)NR_{21}OR_{22}$, $-C(S)R_{21}$, $-C(S)NR_{21}R_{22}$, $-NO_2$, $-SOR_{21}$, $-SO_2R_{21}$, $-SO_2NR_{21}R_{22}$, $-SO(NR_{21})(OR_{22})$, $-SONR_{21}$, $-SO_3R_{21}$, $-PO(OR_{21})_2$, $-PO(R_{21})(R_{22})$, $-PO(NR_{21}R_{22})(OR_{23})$, $PO(NR_{21}R_{22})(NR_{23}R_{24})$, $-C(O)NR_{21}NR_{22}R_{23}$, or $-C(S)NR_{21}NR_{22}R_{23}$,

971
965

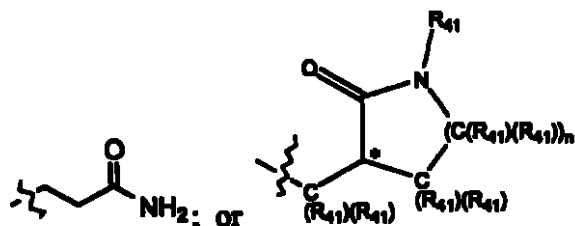
1 where R_{21} , R_{22} , R_{23} , and R_{24} are each independently H, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, a heteroaryl group, an acyl group, or a thioacyl group, or any two of R_{21} , R_{22} , R_{23} , and R_{24} , together with the atom(s) to which they are bonded, form a heterocycloalkyl group, provided that Z and Z_1 are not both H;

5 or Z_1 and R_1 , together with the atoms to which they are bonded, form a cycloalkyl or heterocycloalkyl group;

or Z and Z_1 , together with the atoms to which they are bonded, form a cycloalkyl or heterocycloalkyl group;

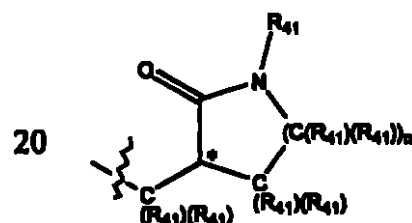
or a prodrug, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

10 2. A compound, prodrug, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable salt, or solvate according to claim 1, wherein R_2 and R_3 are each independently H;



15 , where n is an integer from 0 to 5, each R_{41} is independently H or lower alkyl, and the stereochemistry at the carbon denoted with an asterisk

(*) may be R or S; provided that at least one of R_2 and R_3 is or



20 3. A compound, prodrug, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable salt, or solvate according to claim 1, wherein Y is $-N(R_y)-$, where R_y is H or lower alkyl.

25 4. A compound, prodrug, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable salt, or solvate according to claim 3, wherein: Z and Z_1 are each independently selected from H, F, lower alkyl, $-\text{CO}_2R_{21}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{21}R_{22}$, where R_{21} and R_{22} are each independently H, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, a heteroaryl group, an acyl group, or a thioacyl group, or R_{21} and R_{22} , together with the atom(s) to which they are bonded, form a heterocycloalkyl group, provided that Z and Z_1 are not both H;

30

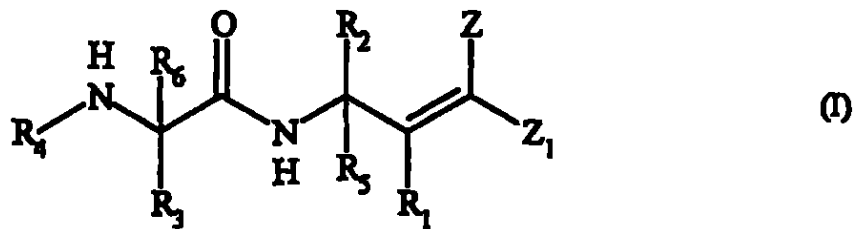


INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07K 5/06, C07C 237/22, C07D 521/00	A1	(11) International Publication Number: WO 97/43305 (43) International Publication Date: 20 November 1997 (20.11.97)
(21) International Application Number: PCT/US97/08112 (22) International Filing Date: 13 May 1997 (13.05.97) (30) Priority Data: 60/017,666 14 May 1996 (14.05.96) US 08/645,687 14 May 1996 (14.05.96) US 08/650,398 2 May 1997 (02.05.97) US (71) Applicant: AGOURON PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 10350 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (US). (72) Inventors: WEBBER, Stephen, E. ; 3884 Mt. Abraham Avenue, San Diego, CA 92111 (US). DRAGOVICH, Peter, S. ; 1372 Blue Heron Avenue, Encinitas, CA 92024 (US). PRINS, Thomas, J. ; 2448 1/2 Oxford Avenue, Cardiff, CA 92007 (US). REICH, Siegfried, H. ; 3563 Bancroft Street, San Diego, CA 92104 (US). LITTLE, Thomas, L., Jr. ; 9311 178th Place, N.E. #2, Redmond, WA 98052 (US). LITTLEFIELD, Ethel, S. ; 9934 Parkdale Avenue, San Diego, CA 92126 (US). MARAKOVITS, Joseph, T. ; 1449 Via Terraza, Encinitas, CA 92024 (US). BABINE, Robert, E. ; 7973 Amargosa Drive, Carlsbad, CA 92009 (US). BLICKMAN, Ted, M. ; 355 Coast Boulevard #2, La Jolla, CA 92037 (US).		(74) Agents: GARRETT, Arthur, S. et al. ; Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner, L.L.P., 1300 I Street, N.W., Washington, DC 20005-3315 (US). (81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ARIPO patent (OH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TO). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: INHIBITORS OF PICORNAVIRUS 3C PROTEASES AND METHODS FOR THEIR USE AND PREPARATION (57) Abstract Picornaviral 3C protease inhibitors, obtainable by chemical synthesis, inhibit or block the biological activity of picornaviral 3C proteases. These compounds, as well as pharmaceutical compositions that contain these compounds, are suitable for treating patients or hosts infected with one or more picornaviruses. Several novel methods and intermediates can be used to prepare the novel picornaviral 3C protease inhibitors of the present invention.		

We claim:

1. A compound of the formula (I):



wherein

R_1 is H, F, an alkyl group, OH, SH, an O-alkyl group, or an S-alkyl group;

R_2 and R_3 are independently selected from H,



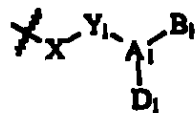
or an alkyl group, wherein said alkyl group is different from



with the proviso that at least one of R_2 or R_3 must be



and wherein, when R_2 or R_3 is



~~974~~
968

X is =CH or =CF and Y₁ is =CH or =CF

or X and Y₁ together with Q' form a three-membered ring

in which Q' is -C(R₁₀)(R₁₁)- or -O-, X is -CH- or -CF-, and Y₁ is -CH-, -CF-, or -C(alkyl)-, where R₁₀ and R₁₁ independently are H, a halogen, or an alkyl group, or, together with the carbon atom to which they are attached, form a cycloalkyl group or a heterocycloalkyl group,

or X is -CH₂-, -CF₂-, -CHF-, or -S-,

and

Y₁ is -O-, -S-, -NR₁₂-, -C(R₁₃)(R₁₄)-, -C(O)-, -C(S)-, or -C(CR₁₃R₁₄)-

wherein R₁₂ is H or alkyl, and R₁₃ and R₁₄ independently are H, F, or an alkyl group, or, together with the atom to which they are bonded, form a cycloalkyl group or a heterocycloalkyl group;

and A₁ is C, CH, CF, S, P, Se, N, NR₁₅, S(O), Se(O), P-OR₁₅, or P-NR₁₅R₁₆

wherein R₁₅ and R₁₆ independently are an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, or a heteroaryl group, or, together with the atom to which they are bonded, form a heterocycloalkyl group;

and D₁ is a moiety with a lone pair of electrons capable of forming a hydrogen bond;

and B₁ is H, F, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, a heteroaryl group, -OR₁₇, -SR₁₇, -NR₁₇R₁₈, -NR₁₇NR₁₇R₁₈, or -NR₁₇OR₁₈

wherein R₁₇, R₁₈, and R₁₉ independently are H, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, a heteroaryl group, or an

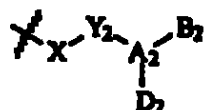
975
969

acyl group, or, wherein any two of R_{17} , R_{18} , and R_{19} , together with the atom(s) to which they are bonded, form a heterocycloalkyl group;

and with the provisos that when D_1 is the moiety $=N$ with a lone pair of electrons capable of forming a hydrogen bond, B_1 does not exist; and when A_1 is an sp^3 carbon, B_1 is not $-NR_{17}R_{18}$ when D_1 is the moiety $-NR_{23}R_{24}$ with a lone pair of electrons capable of forming a hydrogen bond, wherein R_{23} and R_{24} are independently H, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, or a heteroaryl group;

and wherein $D_1-A_1-B_1$ optionally forms a nitro group where A_1 is N;

and wherein, when R_2 or R_3 is



X is $=CH$ or $=CF$ and Y_2 is $=C$, $=CH$ or $=CF$,

or X and Y_2 together with Q' form a three-membered ring

in which Q' is $-C(R_{10})(R_{11})-$ or $-O-$, X is $-CH-$ or $-CF-$, and Y_2 is $-CH-$, $-CF-$, or $-C(\text{alkyl})-$, where R_{10} and R_{11} independently are H, a halogen, or an alkyl group, or, together with the carbon atom to which they are attached, form a cycloalkyl group or a heterocycloalkyl group,

or X is $-CH_2-$, $-CF_2-$, $-CHF-$, or $-S-$,

and

Y_2 is $-O-$, $-S-$, $-N(R'_{12})-$, $-C(R'_{13})(R'_{14})-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, or $-C(CR'_{13}R'_{14})-$

976
970

wherein R'_{12} is H, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, a heteroaryl group, $-OR'_{12}$, $-NR'_{12}R'_{14}$, $-C(O)-R'_{12}$, $-SO_2R'_{12}$, or $-C(S)R'_{12}$, and R'_{13} and R'_{14} , independently are H, F, or an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, or a heteroaryl group or, together with the atom to which they are attached, form a cycloalkyl group or a heterocycloalkyl group;

and wherein any combination of Y_2 , A_2 , B_2 , and D_2 forms a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, or a heteroaryl group;

and A_2 is C, CH, CF, S, P, Se, N, NR_{15} , S(O), Se(O), P-OR₁₅, or P-NR₁₅R₁₆

wherein R_{15} and R_{16} , independently are an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, or a heteroaryl group or, together with the atom to which they are bonded, form a heterocycloalkyl group;

and D_2 is a moiety with a lone pair of electrons capable of forming a hydrogen bond;

and B_2 is H, F, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, a heteroaryl group, $-OR_{17}$, $-SR_{17}$, $-NR_{17}R_{18}$, $-NR_{19}NR_{17}R_{18}$, or $-NR_{17}OR_{18}$

wherein R_{17} , R_{18} , and R_{19} , independently are H, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, a heteroaryl group, or an acyl group, or, wherein any two of R_{17} , R_{18} , and R_{19} , together with the atom(s) to which they are bonded, form a heterocycloalkyl group;

R_3 and R_4 are independently H, F, or an alkyl group;

R_4 is H, OH, or a suitable organic moiety;

Z and Z_1 are independently H, F, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, a heteroaryl group, $-C(O)R_{21}$, $-CO_2R_{21}$, $-CN$, $-C(O)NR_{21}R_{22}$, $-C(O)NR_{21}OR_{22}$, $-C(S)R_{21}$, $-C(S)NR_{21}R_{22}$, $-NO_2$, $-SOR_{21}$, $-SO_2R_{21}$, $-SO_2NR_{21}R_{22}$, $-SO(NR_{21})(OR_{22})$, $-SONR_{21}$, $-SO_2R_{21}$, $-PO(OR_{21})_2$, $-PO(R_{21})(R_{22})$, $-PO(NR_{21}R_{22})(OR_{22})$, $-PO(NR_{21}R_{22})(NR_{22}R_{24})$, $-C(O)NR_{21}NR_{22}R_{23}$, or $-C(S)NR_{21}NR_{22}R_{23}$,

wherein R_{21} , R_{22} , R_{23} , and R_{24} are independently H, an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl group, a heteroaryl group, or acyl group, or a thioacyl group, or wherein any two of R_{21} , R_{22} , R_{23} , and R_{24} , together with the atom(s) to which they are bonded, form a heterocycloalkyl group;

or Z_1 , as defined above, together with R_1 , as defined above, and the atoms to which Z_1 and R_1 are bonded, form a cycloalkyl or heterocycloalkyl group,

or Z and Z_1 , both as defined above, together with the atoms to which they are bonded, form a cycloalkyl or heterocycloalkyl group;

or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof;

and wherein said compound, pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof, has antipicornaviral activity with an EC_{50} less than or equal to 100 μM in the HI-HeLa cell culture assay.

2. A compound of claim 1 wherein R_1 is H or F, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof.

3. A compound of claim 1 wherein R_1 is an acyl group or a sulfonyl group, or a pharmaceutically acceptable prodrug, salt, or solvate thereof.

4. A compound of claim 1, wherein at least one of R_2 or R_3 is

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
RAMIRO CASTRO DUQUE
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	00092264	
	Trámite	002	
	Evento	001	
	Actuación	430	
	Oficio		2347
	Folios	018	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 4 a 88, 126 a 230) y las reivindicaciones 1 a 61 (Folios: 89 a 121).

La presente solicitud reivindica prioridad americana N° US60.192052 de 24 de marzo de 2000 y US 60.168986 de 12 de marzo de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de Invención:

La presente solicitud se titula: "Compuestos antipicomavirales y composiciones, sus usos farmacéuticos y materiales para su síntesis".

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos peptidomiméticos con contenido de piridona que inhiben la actividad enzimática de las proteasas 3C picomovirales, especialmente las proteasas 3C de rinovirus (RVPs) y que retardan el crecimiento viral en cultivo de células. La solicitud se refiere además al uso de estos compuestos en composiciones farmacéuticas, y a procesos para la síntesis de estos compuestos y compuestos útiles en la síntesis de los mismos.

Según la descripción, los picomavirus son una familia de virus diminutos sin envoltorio con ARN de filamento positivo que infectan a los humanos y otros animales. Estos virus incluyen los rinovirus humanos, los poliovirus humanos, los virus coxsackie humanos, los ecovirus humanos, los enterovirus humanos y bovinos, los virus de la encefalomiocarditis, los virus de la meningitis, los virus del pie y de la boca, los virus de la hepatitis B y otros. Los rinovirus humanos son una causa principal del resfriado común. A la fecha, no existen terapias efectivas en el mercado que curen el resfriado común, únicamente tratamientos que alivian los síntomas.

Las infecciones picomavirales pueden tratarse inhibiendo las enzimas 3C picomavirales proteolíticas. Estas enzimas son necesarias para la maduración

natural de los picomavirus. Ellas son responsables de la escisión catalítica de la poliproteína grande, genómica, en las proteínas virales esenciales. Miembros de la familia de proteasas 3C son cisteína proteasas, en donde el grupo sulfhidrilo la mayoría de las veces disocia el enlace amida de glutamina-glicina. Se cree que la inhibición de las proteasas 3C bloquea la escisión proteolítica de la poliproteína viral, la que a su vez puede retardar la maduración y replicación de los virus interfiriendo la producción de partículas virales. En consecuencia, inhibiendo el procesamiento de esta cisteína proteasa con moléculas pequeñas selectivas que se reconocen específicamente debe representar una tentativa útil e importante para tratar y curar infecciones virales de esta índole y, en particular, el resfriado común.

De acuerdo con la presente solicitud, recientemente se han descubierto algunos inhibidores de pequeñas moléculas de la actividad enzimática de proteasas 3C picomavirales (es decir, compuestos antipicomavirales); sin embargo, subsiste una necesidad para inhibidores que tengan como diana la cisteína proteasa 3C picomaviral con propiedades farmacéuticas deseadas, tales como especificidad alta.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente: derivados de ácido 2-oxo-piridin-fenilpropionilamino-alquil-oico de fórmula I, o una prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (ver folio: 89).

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/4412, 31/42, 31/195.

Claridad de la solicitud:

El artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece "La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla."

De acuerdo con lo anterior, el título debe mencionar el grupo químico principal al cual pertenece la molécula que se está reclamando como propia, y no la actividad farmacológica que pueda tener ni el uso. El término "materiales" que aparece en el título no es claro, debe especificarse más o emplear un término más acorde con el objeto de la solicitud.

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

De acuerdo con lo anterior, las reivindicaciones está reclamando un sinnúmero de compuestos, ya que por la forma como están redactadas, están muy generales y se salen del objeto mostrado en los ejemplos.

Por su parte, en las reivindicaciones aparecen términos muy generales que deben especificarse aún más para que la solicitud no conlleve a ambigüedad y confusión. Por ejemplo: "heterocicloalquilo", "alquilo inferior", "sustituido" (no se dice por cuál o cuáles grupos), "heterocicloalquilalquilo", "acilo", "halógeno", "cicloalquilo", entre otros.

De igual manera, el término "prodroga" al parecer tiene errores de traducción, además, que no se especifica el tipo o clase de profármaco del compuesto de fórmula I que se desea proteger. Asimismo, los términos: "sal farmacéuticamente aceptable", "metabolito farmacéuticamente activo" y "solvato farmacéuticamente aceptable" son bastante generales. También es bastante amplio el término: "cualquier estereoisómero"; finalmente, en algunas hojas de las reivindicaciones hay espacios que pueden conllevar a confusión.

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 se establece: "No serán patentables: a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; b) las invenciones cuya explotación comercial en el País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales, o para preservar los vegetales o el medio ambiente. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria a la salud o la vida de las personas, de los animales, o para la preservación de los vegetales o del medio ambiente sólo por razón de existir una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; c) las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos; d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación(es): 44 a 47 (Folios: 110 y 111), y 58 a 60 (folio: 114), que se refiere(n) a un método para tratar una condición de enfermedad de un mamífero medlada por actividad de proteasa picomaviral, no es (son) patentable(s).

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que las fechas de presentación de las primeras solicitudes de patente de las cuales se reivindica prioridad son: 24/03/2000 y 12/03/99, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a estas.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	WO 99/57135	Antipicomaviral compounds, their preparation and use	11 de noviembre de 1999
2	WO 97/43305	Inhibitors of picornavirus 3C proteases and methods for their use and preparation	20 de noviembre de 1997

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de Novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica". "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

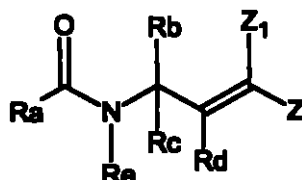
Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40^a

Esta se evaluó por comparación entre lo solicitado y los documentos encontrados en el estado de la técnica y que se relacionan con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

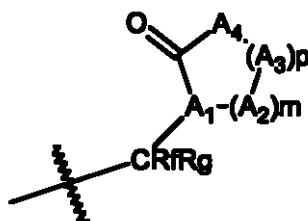
La Solicitud de Patente Colombiana No. 00092264, se refiere a:

Derivados de ácido 2-oxo-piridin-fenilpropionilamino-alkil-oico de fórmula I, o una prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (ver folio: 89).



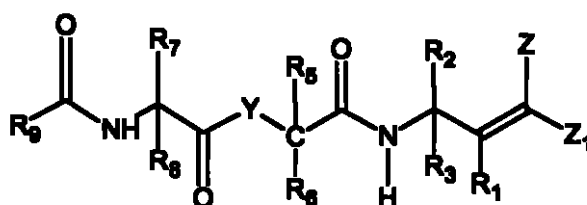
Donde:

- R_a es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilalquilo.
- R_b es un sustituyente de fórmula:



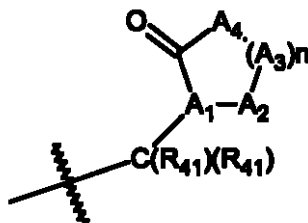
- Donde:
 - R_f y R_g son independientemente H o alquilo inferior.
 - m es 0 o 1
 - p es un entero de desde 0 a 5
 - A_1 es CH o N
 - A_2 es C (R_h) (R_i), N (R_j), S, S (O_2) u O en donde cada R_h , R_i y R_j es independientemente H o alquilo inferior.
 - A_3 es independientemente C (R_h) (R_i), N (R_j), S, S (O), S (O_2) u O, en donde cada R_h , R_i y R_j es independientemente H o alquilo inferior.
- R_c es H, halógeno, hidroxilo, grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido.
- R_d es H, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi, alquiltio.
- R_e es H o un grupo alquilo sustituido o no sustituido.
- Z y Z_1 son independientemente H, F, un grupo alquilo no sustituido o sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, $-C(O)R_n$, $-CO_2R_n$ entre otros.

La anterioridad: WO99/57135 (folios: 967 a 971), se relaciona con: compuestos antipicomavirales de fórmula I (ver folio: 970) cuya estructura química es igual a la de compuestos de la actual solicitud:



Donde:

- Y puede ser CH_2
- R_7 y R_8 pueden ser H, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, entre otros.
- R_9 es un heterociclo de 5 miembros.
- R_5 y R_6 son cada uno H, F, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo.
- R_2 y R_3 son cada uno independientemente: H,



- Z y Z₁ son cada uno independientemente H, F, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R₂₁, -CO₂R₂₁, entre otros.

Como se observa, el objeto de esta solicitud puede ser idéntico a lo comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que podría no cumplir con el requisito de Novedad.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La anterioridad: WO 97/43305 (folios: 972 a 977), trata sobre: compuestos inhibidores de picomavirus 3C proteasas de fórmula I cuya diferencia estructural con respecto a los compuestos de la actual solicitud se encuentra en el grupo correspondiente a Ra en la presente solicitud. Este documento junto con la anterioridad WO 99/57135 le sugieren a una persona medianamente versada en la materia el objeto de la presente solicitud. Además, la respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de dichas anterioridades.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

978

884

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 99/57135	1 a 43, 48 a 57, 61	Novedad y Nivel Inventivo
2	WO 97/43305	1 a 43, 48 a 57, 61	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
 Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 02 MAR 2006

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 278	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°:
------------------------------------	--	--

979

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-92264

EDICTO No. 10627

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 17264 de 29-JUN-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

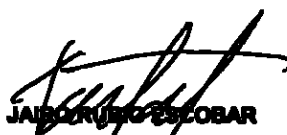
ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud

correspondiente a "COMPUESTOS ANTIPICORNAVIRALES Y COMPOSICIONES, SUS USOS FARMACEUTICOS Y MATERIALES PARA SU SINTESIS".

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

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los 29 JUN. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUEDA ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 14-JUL-2006 Este edicto se desfilja hoy 28-JUL-2006 a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 10627