OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.
Servicios Legales y Profesionales

World Trade Center - Torre A
Calle 100 No. 8A-37, Piso 10
Bogotá D.C., Colombia
Tel +57 1 601-7700
Fax +57 1 601-7799
office@olarteraisbeck.com
www.olarteraisbeck.com

1284
1284

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04068146 00000002 Folios: 797
Fecha (AMD): 2004-09-28 11:18:08
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 04.068.146
Solicitud de patente titulada: "NUEVOS PEPTIDOS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEASA SERINA NS3 DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (HCV)".
Solicitante: SCHERING CORPORATION Y DENDREON CORPORATION

RESPUESTA AL OFICIO No. 07405 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 231, DE FECHA 6 DE AGOSTO DE 2004

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la primera observación del Examinador, me permito aportar junto al presente memorial, el documento de cesión debidamente legalizado, junto con su correspondiente traducción, según lo previsto en el Art. 26- k de la Decisión 486.

Aclaro que Corvas International, Inc. (el co-solicitante inicial de la presente solicitud), con posterioridad a la fecha de presentación de la presente solicitud, se fusionó con la sociedad Dendreon San Diego LLC, quedando como sobreviviente de tal operación la sociedad Dendreon San Diego LLC. Por esta razón, a partir de la fecha de fusión (Julio 30 de 2003), todos los bienes de la sociedad Corvas International, Inc., quedaron a nombre de Dendreon San Diego LLC que a su vez le cedió sus derechos a la sociedad Dendreon Corporation el 24 de Octubre de 2003. Para evidenciar lo anterior, me permito aportar el Certificado de Fusión al igual que el Documento de Cesión, junto con su correspondiente traducción.

2. En respuesta a la segunda observación del Examinador, me permito adjuntar una nueva copia del Capítulo Descriptivo el cual contiene la totalidad de las estructuras legibles.

3. En respuesta a la segunda observación del Examinador, me permito presentar un nuevo título: "Nuevos Péptidos como inhibidores de la proteasa serina NS3 del virus de la hepatitis C (HCV)", el cual permite identificar claramente el objeto de la solicitud de patente según lo previsto en la Regla 4.3 PCT, Artículos 26 y 27 de la Decisión 486 y Circular Unica de la SIC numeral 5.2.9.

4. Aprovecho la presente oportunidad para poner en conocimiento del Despacho mi cambio de oficina, por lo que de ahora en adelante, recibiré notificaciones en la Calle 100 No. 8A-37 Torre A, Piso 10, World Trade Center, o en la secretaría de ese Despacho.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
cc. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Documento de Cesión
Certificado de Fusión y Documento de Cesión
Capítulo Descriptivo
Recibo de Modificación

1286

1286

NIT 900176080 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios 797

Radicacion 04868146 00000002
Fecha (AMD) 2004-09-28 11 18 08
Tramite 811 PCT-PATENT 379 FASE MACI 444 REPUESTA
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 04 74 855
FECHA SEPTIEMBRE 22 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	V PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110 6	27051861	21/09/2004	1 977 000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01 03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	97 000 00
		TOTAL $	97 000 00

SON OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

1287

A QUIEN PUEDA INTERESAR:

La presente certifica que yo, Harvey L. Cohen, por la presente afirmo que las copias adjuntas de las cesiones listadas a continuación, que ceden todos los derechos de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 10/052,386, presentada el 18 de enero de 2002, y el invento contenido en ella en todos los países del mundo, son copias fieles de los originales.

1. Cesión de Anil Saksena, Viyyoor Girijavallabhan, Raymond Lovey, Edwin Jao, Frank Bennet, Russell Pike, Stephane Bogen, Tin-Yau Chan, Yi-Tsung Liu, Zhaoning Zhu, F. George Njoroge, Ashok Arasappan, Ashit Ganguly, Kevin Chen, Srikanth Venkatraman, Henry Vaccaro, Patrick Pinto, Wanli Wu, Siska Hendrata, Yuhua Huang, Jesse Wong, y Latha Nair a nombre de Schering Corporation.

2. Cesión de Haiyan Wang a nombre de Schering Corporation.

3. Cesión de Jinping McCormick a nombre de Schering Corporation.

4. Cesión de Tejal Parekh a nombre de Schering Corporation.

5. Cesión de Bama Santhanam a nombre de Schering Corporation.

6. Cesión de Scott Kemp a nombre de Corvas International, Inc.

7. Cesión de Odile Levy a nombre de Corvas International, Inc.

8. Cesión de Marguerita Lim-Wilby a nombre de Corvas International, Inc.

9. Cesión de Susan Tamura a nombre de Corvas International, Inc.

(firmado ilegible)
HARVEY L. COHEN

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE UNION)

Compareció ante mi el 3 de mayo de 2004 el Señor Harvey L. Cohen, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo por lo motivos expuestos en el mismo.

(firmado: Lisa A. Garbell)
Notario Público
LISA A. GARBELL
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 14 de mayo de 2008

Caso de Patentes No.: IN01159K1

1288

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración pagada a favor nuestro,

(1)	ANIL K. SAKSENA	(2)	VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN
(3)	RAYMOND G. LOVEY	(4)	EDWIN E. JAO
(5)	FRANK BENNET	(6)	JINPING L. MC CORMICK
(7)	HAIYAN WANG	(8)	RUSSELL E. PIKE
(9)	STEPHANE L. BOGEN	(10)	TIN-YAU CHAN
(11)	YI-TSUNG LIU	(12)	ZHAONING ZHU
(13)	F. GEORGE NJOROGE	(14)	ASHOK ARASAPPAN
(15)	TEJAL PAREKH	(16)	ASHIT K. GANGULY
(17)	KEVIN X. CHEN	(18)	SRIKANTH VENKATRAMAN
(19)	HENRY A. VACCARO	(20)	PATRICK A. PINTO
(21)	BAMA SANTHANAM	(22)	SCOTT JEFFREY KEMP
(23)	ODILE ESTHER LEVY	(24)	MARGUERITA LIM-WILBY
(25)	SUSAN Y. TAMURA	(26)	WANLI WU
(27)	SISKA HENDRATA	(28)	YUHUA HUANG
(29)	JESSE K. WONG	(30)	LATHA NAIR

cada uno domiciliado, de manera respectiva, en:

(1)	Upper Montclair, New Jersey	(2)	Parsippany, New Jersey
(3)	West Caldwell, New Jersey	(4)	Warren, New Jersey
(5)	Piscataway, New Jersey	(6)	Edison, New Jersey
(7)	Dayton, New Jersey	(8)	Stanhope, New Jersey
(9)	Somerset, New Jersey	(10)	Edison, New Jersey
(11)	Morris Township, New Jersey	(12)	East Windsor, New Jersey
(13)	Union, New Jersey	(14)	Bridgewater, New Jersey
(15)	Woodbridge, New Jersey	(16)	Upper Montclair, New Jersey
(17)	Piscataway, New Jersey	(18)	Fords, New Jersey
(19)	South Plainfield, New Jersey	(20)	Morris Plains, New Jersey
(21)	Bridgewater, New Jersey	(22)	San Diego, California
(23)	San Diego, California	(24)	La Jolla, California
(25)	Santa Fe, New Mexico	(26)	Edison, New Jersey
(27)	Edison, New Jersey	(28)	Scotch Plains, New Jersey
(29)	Monroe Township, New Jersey	(30)	Scotch Plains, New Jersey

por **SCHERING CORPORATION**, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, con domicilio principal en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, Estados Unidos de América, (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO", por la presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a dicho CESIONARIO la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada PÉPTIDOS NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE NS3-SERINA PROTEASA PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C y oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los

1289/6

1289

Estados Unidos con el número de solicitud No. 10/052,386 presentada el 18 de enero de 2002, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US03/01430 presentada el 16 de enero de 2003, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan entera como si hubiera sido poseída y usufructuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
ANIL K. SAKSENA (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
RAYMOND G. LOVEY (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
EDWIN E. JAO (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
FRANK BENNETT (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
JINPING L. MC CORMICK (_____) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
HAIYAN WANG (_____) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
RUSSELL E. PIKE (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
STEPHANE L. BOGEN (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
TIN-YAU CHAN (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
YI-TSUNG LIU (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
ZHAONING ZHU (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
F. GEORGE NJOROGE (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
ASHOK ARASAPPAN (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
TEJAL PAREKH (_____) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
ASHIT K. GANGULY (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
KEVIN X. CHEN (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
SRIKANTH VENKATRAMAN (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
HENRY A. VICCARO (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
PATRICK A. PINTO (firma ilegible) L.S.

8
1291
1291

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
BAMA SANTHANAM (_____) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
SCOTT JEFFREY KEMP (_____) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
ODILE ESTHER LEVY (_____) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
MARGUERITA LIM-WILBY (_____) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
SUSAN Y. TAMURA (_____) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
WANLI WU (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
SISKA HENDRATA (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
YUHUA HUANG (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
JESSE K. WONG (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de febrero de 2002.
LATHA G. NAIR (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 ANIL K. SAKSENA, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 RAYMOND G. LOVEY, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 EDWIN E. JAO, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 FRANK BENNETT, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE

Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

1293 ~~1293~~

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ JINPING L. MC CORMICK, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ HAIYAN WANG, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 RUSSELL E. PIKE, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 STEPHANE L. BOGEN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE

1294

Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 TIN-YAU CHAN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero.de 2002 YI-TSUNG LIU, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 ZHAONING ZHU, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

1295

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 F. GEORGE NJOROGE, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 ASHOK ARASAPPAN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ TEJAL PAREKH, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 19 de febrero de 2002 ASHIT K. GANGULY, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: ilegible)
Notario Público
JO ANN O'DELL
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 10 de agosto de 2005

RECONOCIMIENTO

1296 43

~~1296~~

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 KEVIN X. CHEN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 SRIKANTH VENKATRAMAN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 HENRY A. VACCARO, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 PATRICK A. PINTO, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)

Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ BAMA SANTHANAM, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ SCOTT JEFFREY KEMP, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ ODILE ESTHER LEVY, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ MARGUERITA LIM-WILBY, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)

1298
XS
1298

Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ SUSAN Y. TAMURA, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ WANLI WU, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ SISKA HENDRATA, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ YUHUA HUANG, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 JESSE K. WONG, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

1249 A6
1259

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

RECONOCIMIENTO
Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 7 de febrero de 2002 LATHA G. NAIR, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

Caso de Patentes No.: IN01159K1

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración pagada a favor nuestro,

(1)	ANIL K. SAKSENA	(2)	VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN
(3)	RAYMOND G. LOVEY	(4)	EDWIN E. JAO
(5)	FRANK BENNET	(6)	JINPING L. MC CORMICK
(7)	HAIYAN WANG	(8)	RUSSELL E. PIKE
(9)	STEPHANE L. BOGEN	(10)	TIN-YAU CHAN
(11)	YI-TSUNG LIU	(12)	ZHAONING ZHU
(13)	F. GEORGE NJOROGE	(14)	ASHOK ARASAPPAN
(15)	TEJAL PAREKH	(16)	ASHIT K. GANGULY
(17)	KEVIN X. CHEN	(18)	SRIKANTH VENKATRAMAN
(19)	HENRY A. VACCARO	(20)	PATRICK A. PINTO
(21)	BAMA SANTHANAM	(22)	SCOTT JEFFREY KEMP
(23)	ODILE ESTHER LEVY	(24)	MARGUERITA LIM-WILBY
(25)	SUSAN Y. TAMURA	(26)	WANLI WU
(27)	SISKA HENDRATA	(28)	YUHUA HUANG
(29)	JESSE K. WONG	(30)	LATHA NAIR

cada uno domiciliado, de manera respectiva, en:

(1)	Upper Montclair, New Jersey	(2)	Parsippany, New Jersey
(3)	West Caldwell, New Jersey	(4)	Warren, New Jersey
(5)	Piscataway, New Jersey	(6)	Edison, New Jersey
(7)	Dayton, New Jersey	(8)	Stanhope, New Jersey
(9)	Somerset, New Jersey	(10)	Edison, New Jersey
(11)	Morris Township, New Jersey	(12)	East Windsor, New Jersey
(13)	Union, New Jersey	(14)	Bridgewater, New Jersey
(15)	Woodbridge, New Jersey	(16)	Upper Montclair, New Jersey
(17)	Piscataway, New Jersey	(18)	Fords, New Jersey
(19)	South Plainfield, New Jersey	(20)	Morris Plains, New Jersey
(21)	Bridgewater, New Jersey	(22)	San Diego, California
(23)	San Diego, California	(24)	La Jolla, California
(25)	Santa Fe, New Mexico	(26)	Edison, New Jersey
(27)	Edison, New Jersey	(28)	Scotch Plains, New Jersey
(29)	Monroe Township, New Jersey	(30)	Scotch Plains, New Jersey

por **SCHERING CORPORATION**, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, con domicilio principal en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, Estados Unidos de América, (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO", por la presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a dicho CESIONARIO la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada PÉPTIDOS NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE NS3-SERINA PROTEASA PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C y oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 10/052,386 presentada el 18 de enero de

2002, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US03/01430 presentada el 16 de enero de 2003, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan entera como si hubiera sido poseída y usufructuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
ANIL K. SAKSENA L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
RAYMOND G. LOVEY L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.

EDWIN E. JAO L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
FRANK BENNETT L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
JINPING L. MC CORMICK L.S.

Ejecutado el (ilegible) de febrero de 2002.
HAIYAN WANG (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
RUSSELL E. PIKE L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
STEPHANE L. BOGEN L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
TIN-YAU CHAN L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
YI-TSUNG LIU L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
ZHAONING ZHU L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
F. GEORGE NJOROGE L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
ASHOK ARASAPPAN L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
TEJAL PAREKH L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
ASHIT K. GANGULY L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
KEVIN X. CHEN L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
SRIKANTH VENKATRAMAN L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
HENRY A. VICCARO L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
PATRICK A. PINTO L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
BAMA SANTHANAM L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
SCOTT JEFFREY KEMP (_____) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
ODILE ESTHER LEVY (_____) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
MARGUERITA LIM-WILBY (_____) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
SUSAN Y. TAMURA (_____) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
WANLI WU L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
SISKA HENDRATA L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
YUHUA HUANG L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
JESSE K. WONG L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
LATHA G. NAIR L.S.

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ ANIL K. SAKSENA, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.

(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ RAYMOND G. LOVEY, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ EDWIN E. JAO, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ FRANK BENNET, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ JINPING L. MC CORMICK, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de New Jersey)

Condado de Middlesex) s.s.:

Compareció ante mi el 11 de febrero de 2002 HAIYAN WANG, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firma ilegible)
Notario Público
Mi comisión vence el 7 de octubre de 2006

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__, RUSSEL E. PIKE personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ STEPHANE L. BOGEN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ TIN-YAU CHAN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ YI-TSUNG LIU, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.

(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ ZHAONING ZHU, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ F. GEORGE NJOROGE, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ ASHOK ARASAPPAN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ TEJAL PAREKH, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)

Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ ASHIT K. GANGULY, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ KEVIN X. CHEN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ SRIKANTH VENKATRAMAN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ HENRY A. VACCARO, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ PATRICK A. PINTO, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.

(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ BAMA SANTHANAM, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ SCOTT JEFFREY KEMP, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ ODILE ESTHER LEVY, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ MARGEURITA LIM-WILBY, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)

Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ SUSAN Y. TAMURA, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ WANLI WU, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ SISKA HENDRATA, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ YUHUA HUANG, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ JESSE K. WONG, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

1310

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ LATHA G. NAIR, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

Caso de Patentes No.: IN01159K1

28
1311 1311

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración pagada a favor nuestro,

(1)	ANIL K. SAKSENA	(2)	VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN
(3)	RAYMOND G. LOVEY	(4)	EDWIN E. JAO
(5)	FRANK BENNET	(6)	JINPING L. MC CORMICK
(7)	HAIYAN WANG	(8)	RUSSELL E. PIKE
(9)	STEPHANE L. BOGEN	(10)	TIN-YAU CHAN
(11)	YI-TSUNG LIU	(12)	ZHAONING ZHU
(13)	F. GEORGE NJOROGE	(14)	ASHOK ARASAPPAN
(15)	TEJAL PAREKH	(16)	ASHIT K. GANGULY
(17)	KEVIN X. CHEN	(18)	SRIKANTH VENKATRAMAN
(19)	HENRY A. VACCARO	(20)	PATRICK A. PINTO
(21)	BAMA SANTHANAM	(22)	SCOTT JEFFREY KEMP
(23)	ODILE ESTHER LEVY	(24)	MARGUERITA LIM-WILBY
(25)	SUSAN Y. TAMURA	(26)	WANLI WU
(27)	SISKA HENDRATA	(28)	YUHUA HUANG
(29)	JESSE K. WONG	(30)	LATHA NAIR

cada uno domiciliado, de manera respectiva, en:

(1)	Upper Montclair, New Jersey	(2)	Parsippany, New Jersey
(3)	West Caldwell, New Jersey	(4)	Warren, New Jersey
(5)	Piscataway, New Jersey	(6)	Edison, New Jersey
(7)	Dayton, New Jersey	(8)	Stanhope, New Jersey
(9)	Somerset, New Jersey	(10)	Edison, New Jersey
(11)	Morris Township, New Jersey	(12)	East Windsor, New Jersey
(13)	Union, New Jersey	(14)	Bridgewater, New Jersey
(15)	Woodbridge, New Jersey	(16)	Upper Montclair, New Jersey
(17)	Piscataway, New Jersey	(18)	Fords, New Jersey
(19)	South Plainfield, New Jersey	(20)	Morris Plains, New Jersey
(21)	Bridgewater, New Jersey	(22)	San Diego, California
(23)	San Diego, California	(24)	La Jolla, California
(25)	Santa Fe, New Mexico	(26)	Edison, New Jersey
(27)	Edison, New Jersey	(28)	Scotch Plains, New Jersey
(29)	Monroe Township, New Jersey	(30)	Scotch Plains, New Jersey

por **SCHERING CORPORATION**, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, con domicilio principal en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, Estados Unidos de América, (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO", por la presente cada uno de nosotros vendemos, cedemos y transferimos a dicho CESIONARIO la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada PÉPTIDOS NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE NS3-SERINA PROTEASA PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C y oficialmente identificada por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 10/052,386 presentada el 18 de enero de

2002, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US03/01430 presentada el 16 de enero de 2003, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan entera como si hubiera sido poseída y usufructuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
ANIL K. SAKSENA L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
RAYMOND G. LOVEY L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.

EDWIN E. JAO L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
FRANK BENNETT L.S.

Ejecutado el 8 de febrero de 2002.
JINPING L. MC CORMICK (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
HAIYAN WANG L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
RUSSELL E. PIKE L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
STEPHANE L. BOGEN L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
TIN-YAU CHAN L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
YI-TSUNG LIU L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
ZHAONING ZHU L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
F. GEORGE NJOROGE L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
ASHOK ARASAPPAN L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
TEJAL PAREKH L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
ASHIT K. GANGULY L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
KEVIN X. CHEN L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
SRIKANTH VENKATRAMAN L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
HENRY A. VICCARO L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
PATRICK A. PINTO L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
BAMA SANTHANAM L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
SCOTT JEFFREY KEMP (_____) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
ODILE ESTHER LEVY (_____) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
MARGUERITA LIM-WILBY (_____) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
SUSAN Y. TAMURA (_____) L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
WANLI WU L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
SISKA HENDRATA L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
YUHUA HUANG L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
JESSE K. WONG L.S.

Ejecutado el __ de _____ de 20__.
LATHA G. NAIR L.S.

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ ANIL K. SAKSENA, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.

32
1315
1315

(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ RAYMOND G. LOVEY, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ EDWIN E. JAO, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ FRANK BENNET, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de New Jersey)
Condado de Union) s.s.:

Compareció ante mi el 8 de febrero de 2002 JINPING L. MC CORMICK, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firma: Anne H. Logue)
Notario Público
ANNE H. LOGUE
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 20 de septiembre de 2003

33
1316
1316

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__, HAIYAN WANG personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__, RUSSEL E. PIKE personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ STEPHANE L. BOGEN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ TIN-YAU CHAN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ YI-TSUNG LIU, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ ZHAONING ZHU, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ F. GEORGE NJOROGE, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ ASHOK ARASAPPAN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ TEJAL PAREKH, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

1318

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ ASHIT K. GANGULY, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ KEVIN X. CHEN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ SRIKANTH VENKATRAMAN, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ HENRY A. VACCARO, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

26 1319
1319

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ PATRICK A. PINTO, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ BAMA SANTHANAM, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ SCOTT JEFFREY KEMP, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ ODILE ESTHER LEVY, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ MARGEURITA LIM-WILBY, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

37 1320
1320

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ SUSAN Y. TAMURA, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ WANLI WU, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ SISKA HENDRATA, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ YUHUA HUANG, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ JESSE K. WONG, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

1321

1321

_____
Notario Público

RECONOCIMIENTO
Estado de _____)
Condado de _____) s.s.:

Compareció ante mi el __ de _____ de 20__ LATHA G. NAIR, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

_____
Notario Público

Expediente No. IN01159K2

CESIÓN

Yo, SCOTT JEFFREY KEMP, ciudadano de los Estados Unidos de América, domiciliado en 7873 Avenida Navidad No. 263, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América, por onerosa consideración, he cedido y por la presente cedo a nombre de CORVAS INTERNATIONAL, INC., una compañía organizada bajo las leyes del Estado de Delaware, con domicilio en 3030 Science Park Road, San Diego, California 92121, sus sucesores, cesionarios, y representantes legales, la totalidad del derecho, título e interés del material inventado por mi y divulgado en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 10/052.386 titulada:

PÉPTIDOS NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE NS3-SERINA PROTEASA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

presentada el 18 de enero de 2002, (el apoderado del solicitante queda autorizado de ingresar el número de solicitud después de la ejecución de este documento) y todos los derechos Convencionales y de Tratado, en todos los países alrededor del mundo, para todo el material, incluyendo el derecho de reivindicar cualquier derecho de prioridad en tales solicitudes extranjeras al cual tienen derecho bajo convenciones internacionales, tratados u otros, y para cualquier patente obtenida para dicho material por dicha solicitud o cualquier continuación, división, continuación en parte, extensión, conversión al 35 USC 111(b) o sustitución del mismo, y cualquier re-otorgamiento, re-examen, o extensión de dicha Patente.

Me comprometo realizar todos los actos y firmar todos los documentos necesarios para asegurar, defender y mantener dichas Patentes y derechos, incluyendo cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación, y extensión de dichas Patentes a nombre de dicho cesionario según lo establecido por esta cesión.

Saksena et al.
CESIÓN
Expediente No. IN01159K1

Fecha: 3/5/02

(firma: Scott Jeffrey Kemp)
SCOTT JEFFREY KEMP

ESTADO DE CA)
CONDADO DE SAN DIEGO)

El 5 de marzo de 2002, ante mi el suscrito, Notario Público del Estado de California, compareció SCOTT JEFFREY KEMP, conocido personalmente (o mediante presentación de evidencia satisfactoria) en ser la persona cuyo nombre es el suscrito en este instrumento, y reconoció ante mi que ejecutó dicho instrumento por propia voluntad y que por medio de su firma sobre este instrumento la persona natural o jurídica a la cual representa, ejecuta dicho instrumento.

En testimonio de lo cual, me suscribo y coloco sello oficial.

(firma ilegible)
NOTARIO PÚBLICO

Holly C. Wiederkehr
Comisión No. 1211291
Notario Público - California
Condado de San Diego
Mi comisión vence el 21 de febrero de 2003

Expediente No. IN01159K2

1324
1824

CESIÓN

Yo, ODILE ESTHER LEVY, ciudadano de los Estados Unidos de América, domiciliado en 5304 Ruete De Mer, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América, por onerosa consideración, he cedido y por la presente cedo a nombre de CORVAS INTERNATIONAL, INC., una compañía organizada bajo las leyes del Estado de Delaware, con domicilio en 3030 Science Park Road, San Diego, California 92121, sus sucesores, cesionarios, y representantes legales, la totalidad del derecho, título e interés del material inventado por mí y divulgado en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 10/052.386 titulada:

PÉPTIDOS NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE NS3-SERINA PROTEASA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

presentada el 18 de enero de 2002, (el apoderado del solicitante queda autorizado de ingresar el número de solicitud después de la ejecución de este documento) y todos los derechos Convencionales y de Tratado, en todos los países alrededor del mundo, para todo el material, incluyendo el derecho de reivindicar cualquier derecho de prioridad en tales solicitudes extranjeras al cual tienen derecho bajo convenciones internacionales, tratados u otros, y para cualquier patente obtenida para dicho material por dicha solicitud o cualquier continuación, división, continuación en parte, extensión, conversión al 35 USC 111(b) o sustitución del mismo, y cualquier re-otorgamiento, re-examen, o extensión de dicha Patente.

Me comprometo realizar todos los actos y firmar todos los documentos necesarios para asegurar, defender y mantener dichas Patentes y derechos, incluyendo cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación, y extensión de dichas Patentes a nombre de dicho cesionario según lo establecido por esta cesión.

1325

1325

Saksena et al.
CESIÓN
Expediente No. IN01159K1

Fecha: ilegible

(firma: ilegible)
Odile Esther Levy

ESTADO DE CA)
CONDADO DE SAN DIEGO)

El (ilegible) de 2002, ante mi el suscrito, Notario Público del Estado de California, compareció ODILE ESTHER LEVY, conocido personalmente (o mediante presentación de evidencia satisfactoria) en ser la persona cuyo nombre es el suscrito en este instrumento, y reconoció ante mi que ejecutó dicho instrumento por propia voluntad y que por medio de su firma sobre este instrumento la persona natural o jurídica a la cual representa, ejecuta dicho instrumento.

En testimonio de lo cual, me suscribo y coloco sello oficial.

(firma ilegible)
NOTARIO PÚBLICO

Holly C. Wiederkehr
Comisión No. 1211291
Notario Público - California
Condado de San Diego
Mi comisión vence el 21 de febrero de 2003

Expediente No. IN01159K2

1326
1326

CESIÓN

Yo, MARGUERITA LIM-WILBY, ciudadano de Malasia, residente y domiciliado en 6333 Castejon Drive, La Jolla, California 92037, Estados Unidos de América, por onerosa consideración, he cedido y por la presente cedo a nombre de CORVAS INTERNATIONAL, INC., una compañía organizada bajo las leyes del Estado de Delaware, con domicilio en 3030 Science Park Road, San Diego, California 92121, sus sucesores, cesionarios, y representantes legales, la totalidad del derecho, título e interés del material inventado por mi y divulgado en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 10/052.386 (escrito también: a determinarse en un futuro) titulada:

PÉPTIDOS NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE NS3-SERINA PROTEASA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

presentada el 18 de enero de 2002, (el apoderado del solicitante queda autorizado de ingresar el número de solicitud después de la ejecución de este documento) y todos los derechos Convencionales y de Tratado, en todos los países alrededor del mundo, para todo el material, incluyendo el derecho de reivindicar cualquier derecho de prioridad en tales solicitudes extranjeras al cual tienen derecho bajo convenciones internacionales, tratados u otros, y para cualquier patente obtenida para dicho material por dicha solicitud o cualquier continuación, división, continuación en parte, extensión, conversión al 35 USC 111(b) o sustitución del mismo, y cualquier re-otorgamiento, re-examen, o extensión de dicha Patente.

Me comprometo realizar todos los actos y firmar todos los documentos necesarios para asegurar, defender y mantener dichas Patentes y derechos, incluyendo cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación, y extensión de dichas Patentes a nombre de dicho cesionario según lo establecido por esta cesión.

Saksena et al.
CESIÓN
Expediente No. IN01159K1

Fecha: (ilegible)

(firma: ilegible)
Marguerita Lim-Wilby

ESTADO DE CA)
CONDADO DE SAN DIEGO)

El 4 de marzo de 2002, ante mi el suscrito, Notario Público del Estado de California, compareció MARGUERITA LIM-WILBY, conocido personalmente (o mediante presentación de evidencia satisfactoria) en ser la persona cuyo nombre es el suscrito en este instrumento, y reconoció ante mi que ejecutó dicho instrumento por propia voluntad y que por medio de su firma sobre este instrumento la persona natural o jurídica a la cual representa, ejecuta dicho instrumento.

En testimonio de lo cual, me suscribo y coloco sello oficial.

(firma ilegible)
NOTARIO PÚBLICO

Holly C. Wiederkehr
Comisión No. 1211291
Notario Público - California
Condado de San Diego
Mi comisión vence el 21 de febrero de 2003

Expediente No. IN01159K2

1328

CESIÓN

Yo, SUSAN Y. TAMURA, ciudadano de los Estados Unidos de América, domiciliado en 9166 Bedel Court, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América, por onerosa consideración, he cedido y por la presente cedo a nombre de CORVAS INTERNATIONAL, INC., una compañía organizada bajo las leyes del Estado de Delaware, con domicilio en 3030 Science Park Road, San Diego, California 92121, sus sucesores, cesionarios, y representantes legales, la totalidad del derecho, título e interés del material inventado por mi y divulgado en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 10/052.386 titulada:

PÉPTIDOS NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE NS3-SERINA PROTEASA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

presentada el 18 de enero de 2002, (el apoderado del solicitante queda autorizado de ingresar el número de solicitud después de la ejecución de este documento) y todos los derechos Convencionales y de Tratado, en todos los países alrededor del mundo, para todo el material, incluyendo el derecho de reivindicar cualquier derecho de prioridad en tales solicitudes extranjeras al cual tienen derecho bajo convenciones internacionales, tratados u otros, y para cualquier patente obtenida para dicho material por dicha solicitud o cualquier continuación, división, continuación en parte, extensión, conversión al 35 USC 111(b) o sustitución del mismo, y cualquier re-otorgamiento, re-examen, o extensión de dicha Patente.

Me comprometo realizar todos los actos y firmar todos los documentos necesarios para asegurar, defender y mantener dichas Patentes y derechos, incluyendo cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación, y extensión de dichas Patentes a nombre de dicho cesionario según lo establecido por esta cesión.

1329

Saksena et al.
CESIÓN
Expediente No. IN01159K1

Fecha: 26 de febrero de 2002

(firma: ilegible)
Susan Y. Tamura

ESTADO DE CA)
CONDADO DE SAN DIEGO)

El 26 de febrero de 2002, ante mi el suscrito, Notario Público del Estado de California, compareció SUSAN Y. TAMURA, conocido personalmente (o mediante presentación de evidencia satisfactoria) en ser la persona cuyo nombre es el suscrito en este instrumento, y reconoció ante mi que ejecutó dicho instrumento por propia voluntad y que por medio de su firma sobre este instrumento la persona natural o jurídica a la cual representa, ejecuta dicho instrumento.

En testimonio de lo cual, me suscribo y coloco sello oficial.

(firma ilegible)
NOTARIO PÚBLICO

Christine Burke
Comisión No. 1190979
Notario Público - California
Condado de San Diego
Mi comisión vence el 24 de julio de 2002

1380

APOSTILLA

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

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: LISA A GARBELL

3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY

4. LLEVA EL SELLO DE: LISA A GARBELL, NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN TRENTON, NEW JERSEY

6. EL 18 DE MAYO DE 2004

7. POR: John E. McCormac, Contador Público Certificado, Tesorero del Estado de New Jersey

8. No. A198352

9. SELLO: ilegible

10. FIRMA: ilegible

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
LISA A GARBELL

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
LISA A GARBELL, NOTARY

CERTIFIED

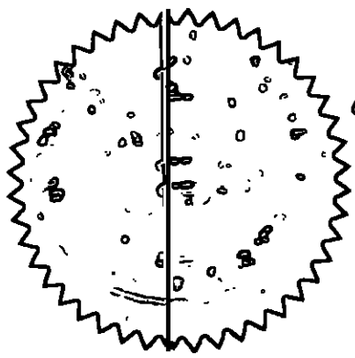
5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 18TH DAY OF MAY 2004

7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A198352

9. SEAL/STAMP: 10. SIGNATURE



TO WHOM IT MAY CONCERN:

This will certify that I, Harvey L. Cohen, do hereby attest that the attached copies of the assignments listed below assigning all rights to United States Patent Application Serial No. 10/052,386, filed January 18, 2002, and the invention therein in all nations of the world are true copies of the originals.

1. Assignment from Anil Saksena, Viyyoor Girijavallabhan, Raymond Lovey, Edwin Jao, Frank Bennett, Russell Pike, Stephane Bogen, Tin-Yau Chan, Yi-Tsung Liu, Zhaoning Zhu, F. George Njoroge, Ashok Arasappan, Ashit Ganguly, Kevin Chen, Srikanth Venkatraman, Henry Vaccaro, Patrick Pinto, Wanli Wu, Siska Hendrata, Yuhua Huang, Jesse Wong and Latha Nair to Schering Corporation
2. Assignment from Haiyan Wang to Schering Corporation
3. Assignment from Jinping McCormick to Schering Corporation
4. Assignment from Tejal Parekh to Schering Corporation
5. Assignment from Bama Santhanam to Schering Corporation
6. Assignment from Scott Kemp to Corvas International, Inc.
7. Assignment from Odile Levy to Corvas International, Inc.
8. Assignment from Marguerita Lim-Wilby to Corvas International, Inc.
9. Assignment from Susan Tamura to Corvas International, Inc.

HARVEY L. COHEN

UNITED STATES OF AMERICA)

STATE OF NEW JERSEY) SS:

COUNTY OF UNION)

On this 3rd day of May 2004 before me personally appeared, Harvey L. Cohen, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and who thereupon acknowledged to me that he executed the same for the purposes therein set forth.

Notary Public

490920_1.DOC

LISA A. GARBELL
A Notary Public Of New Jersey
My Commission Expires May 14, 2008

(Joint)

1333

PATENT CASE: IN01159K1

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,

(1) ANIL K. SAKSENA (2) VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN
(3) RAYMOND G. LOVEY (4) EDWIN E. JAO
(5) FRANK BENNETT (6) JINPING L. MC CORMICK
(7) HAIYAN WANG (8) RUSSELL E. PIKE
(9) STEPHANE L. BOGEN (10) TIN-YAU CHAN
(11) YI-TSUNG LIU (12) ZHAONING ZHU
(13) F. GEORGE NJOROGE (14) ASHOK ARASAPPAN
(15) TEJAL PAREKH (16) ASHIT K. GANGULY
(17) KEVIN X. CHEN (18) SRIKANTH VENKATRAMAN
(19) HENRY A. VACCARO (20) PATRICK A. PINTO
(21) BAMA SANTHANAM (22) SCOTT JEFFREY KEMP
(23) ODILE ESTHER LEVY (24) MARGUERITA LIM-WILBY
(25) SUSAN Y. TAMURA (26) WANLI WU
(27) SISKA HENDRATA (28) YUHUA HUANG
(29) JESSE K. WONG (30) LATHA NAIR

respectively residing at

(1) Upper Montclair, New Jersey (2) Parsippany, New Jersey
(3) West Caldwell, New Jersey (4) Warren, New Jersey
(5) Piscataway, New Jersey (6) Edison, New Jersey
(7) Dayton, New Jersey (8) Stanhope, New Jersey
(9) Somerset., New Jersey (10) Edison, New Jersey
(11) Morris Township, New Jersey (12) East Windsor, New Jersey
(13) Union, New Jersey (14) Bridgewater, New Jersey
(15) Woodbridge, New Jersey (16) Upper Montclair, New Jersey
(17) Piscataway, New Jersey (18) Fords, New Jersey
(19) South Plainfield, New Jersey (20) Morris Plains, New Jersey
(21) Bridgewater, New Jersey (22) San Diego, California
(23) San Diego, California (24) La Jolla, California
(25) Santa Fe, New Mexico (26) Edison, New Jersey
(27) Edison, New Jersey (28) Scotch Plains, New Jersey
(29) Monroe Township, New Jersey (30) Scotch Plains, New Jersey

by **SCHERING CORPORATION**, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, United States of America, (hereinafter called "**ASSIGNEE**"), we each do hereby sell, assign and transfer to said **ASSIGNEE** each of our entire right, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled NOVEL PEPTIDES AS NS3-SERINE PROTEASE INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 10/052,386 filed on January 18, 2002, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US03/01430 filed on JANUARY 16, 2003, in and to the right to file patent applications in the name of **ASSIGNEE**, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that issue on

any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which a Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions therefor, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize **ASSIGNEE** to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this 7th day of February, 2002.

_____ L.S.
ANIL K. SAKSENA

Executed this 7th day of February, 2002.

_____ L.S.
VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN

Executed this 7 day of February, 2002.

_____ L.S.
RAYMOND G. LOVEY

Executed this 7 day of Feb, 2002.

_____ L.S.
EDWIN E. JAO

Executed this 7 day of Feb, 2002.

_____ L.S.
FRANK BENNETT

1335

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
JINPING L. MC CORMICK

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
HAIYAN WANG

Executed this 7th day of February, 20 02.

Russell E. Pike L.S.
RUSSELL E. PIKE

Executed this 7th day of February, 20 02.

_____ L.S.
STEPHANE L. BOGEN

Executed this 7th day of February, 20 02.

Tin-Yau Chan L.S.
TIN-YAU CHAN

Executed this 7th day of February, 20 02.

Yi Tsung Liu L.S.
YI-TSUNG LIU

Executed this 7th day of February, 20 02.

_____ L.S.
ZHAONING ZHU

Executed this 7th day of February, 20 02.

George Njoroge L.S.
F. GEORGE NJOROGE

Executed this 7th day of February, 20 02.

Ashok Arasappan L.S.
ASHOK ARASAPPAN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
TEJAL PAREKH

Executed this 14th day of February, 20 02.

Ashit K. Ganguly L.S.
ASHIT K. GANGULY

Executed this 7th day of February, 20__.

_____ L.S.
KEVIN X. CHEN

Executed this 7th day of February, 2002.

_____ L.S.
SRIKANTH VENKATRAMAN

Executed this 7th day of Febuary, 2002.

_____ L.S.
HENRY A. VACCARO

Executed this 7th day of FEBRUARY, 2002.

_____ L.S.
PATRICK A. PINTO

Executed this ____ day of _____, 20____.

_____ L.S.
BAMA SANTHANAM

Executed this ____ day of _____, 20____.

_____ L.S.
SCOTT JEFFREY KEMP

Executed this ____ day of _____, 20____.

_____ L.S.
ODILE ESTHER LEVY

Executed this ____ day of _____, 20____.

_____ L.S.
MARGUERITA LIM-WILBY

Executed this ____ day of _____, 20____.

_____ L.S.
SUSAN Y. TAMURA

Executed this 7th day of February, 2002.

_____ L.S.
WANLI WU

Executed this 7th day of February, 2002.

_____ L.S.
SISKA HENDRATA

Executed this 7th day of February, 2002.

_____ L.S.
YUHUA HUANG

1337

Executed this 7th day of February, 2002.

Jesse K Wong L.S.
JESSE K. WONG

Executed this 7th day of February, 2002.

Latha G Nair L.S.
LATHA G. NAIR

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Union)

On this 7th day of February, 2002 personally appeared before me **ANIL K. SAKSENA** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Anne H Logue
Notary Public

ANNE H. LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Union)

On this 7th day of February, 2002, personally appeared before me **VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Anne H Logue
Notary Public

ANNE H LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Union)

On this 7th day of February, 2002, personally appeared before me **RAYMOND G. LOVEY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Anne H Logue
Notary Public

ANNE H LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Hudson)

On this 7th day of February, 2002, personally appeared before me EDWIN E. JAO to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Anne H. LoGue
Notary Public

ANNE H. LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Hudson)

On this 7th day of February, 2002, personally appeared before me FRANK BENNETT to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Anne H. LoGue
Notary Public

ANNE H. LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me JINPING L. MC CORMICK to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **HAIYAN WANG** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Union)

On this 7th day of February , 2002 personally appeared before me **RUSSELL E. PIKE** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ANNE H LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Union)

On this 7th day of February , 2002, personally appeared before me **STEPHANE L. BOGEN**. to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ANNE H LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

1340

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Mercer)

On this 7th day of February, 2002, personally appeared before me **TIN-YAU CHAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ANNE H LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Mercer)

On this 7th day of February, 2002, personally appeared before me **YI-TSUNG LIU** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ANNE H LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Mercer)

On this 7th day of February, 2002, personally appeared before me **ZHAONING ZHU** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ANNE H LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Union)

On this 7th day of February, 2002, personally appeared before me F. GEORGE NJOROGE to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Anne H. Logue
Notary Public

ANNE H. LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Union)

On this 7th day of February, 2002, personally appeared before me ASHOK ARASAPPAN to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Anne H. Logue
Notary Public

ANNE H. LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me TEJAL PAREKH to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Union)

On this 19th day of February, 2002, personally appeared before me **ASHIT K. GANGULY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

JO ANN O'DELL
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 8/10/2005

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Union)

On this 7th day of February, 2002, personally appeared before me **KEVIN X. CHEN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ANNE H LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Union)

On this 7th day of February, 2002, personally appeared before me **SRIKANTH VENKATRAMAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ANNE H LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Union)

On this 7th day of February, 2002, personally appeared before me **HENRY A. VACCARO** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Anne H. Logue
Notary Public

ANNE H. LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Union)

On this 7th day of February, 2002, personally appeared before me **PATRICK A. PINTO**, to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Anne H. Logue
Notary Public

ANNE H. LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **BAMA SANTHANAM** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

6

1344

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SCOTT JEFFREY KEMP** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **ODILE ESTHER LEVY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **MARGUERITA LIM-WILBY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SUSAN Y. TAMURA** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **WANLI WU** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SISKA HENDRATA** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me YUHUA HUANG to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
)
County of Union)

On this 7th day of February, 20 02, personally appeared before me JESSE K. WONG to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ANNE H LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
)
County of Union)

On this 7th day of February, 20 02, personally appeared before me LATHA G.NAIR to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ANNE H LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

WAN 6

1347

(Joint)

PATENT CASE: IN01159K1

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,

(1) ANIL K. SAKSENA (2) VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN
(3) RAYMOND G. LOVEY (4) EDWIN E. JAO
(5) FRANK BENNETT (6) JINPING L. MC CORMICK
(7) HAIYAN WANG (8) RUSSELL E. PIKE
(9) STEPHANE L. BOGEN (10) TIN-YAU CHAN
(11) YI-TSUNG LIU (12) ZHAONING ZHU
(13) F. GEORGE NJOROGE (14) ASHOK ARASAPPAN
(15) TEJAL PAREKH (16) ASHIT K. GANGULY
(17) KEVIN X. CHEN (18) SRIKANTH VENKATRAMAN
(19) HENRY A. VACCARO (20) PATRICK A. PINTO
(21) BAMA SANTHANAM (22) SCOTT JEFFREY KEMP
(23) ODILE ESTHER LEVY (24) MARGUERITA LIM-WILBY
(25) SUSAN Y. TAMURA (26) WANLI WU
(27) SISKA HENDRATA (28) YUHUA HUANG
(29) JESSE K. WONG (30) LATHA NAIR

respectively residing at

(1) Upper Montclair, New Jersey (2) Parsippany, New Jersey
(3) West Caldwell, New Jersey (4) Warren, New Jersey
(5) Piscataway, New Jersey (6) Edison, New Jersey
(7) Dayton, New Jersey (8) Stanhope, New Jersey
(9) Somerset., New Jersey (10) Edison, New Jersey
(11) Morris Township, New Jersey (12) East Windsor, New Jersey
(13) Union, New Jersey (14) Bridgewater, New Jersey
(15) Woodbridge, New Jersey (16) Upper Montclair, New Jersey
(17) Piscataway, New Jersey (18) Fords, New Jersey
(19) South Plainfield, New Jersey (20) Morris Plains, New Jersey
(21) Bridgewater, New Jersey (22) San Diego, California
(23) San Diego, California (24) La Jolla, California
(25) Santa Fe, New Mexico (26) Edison, New Jersey
(27) Edison, New Jersey (28) Scotch Plains, New Jersey
(29) Monroe Township, New Jersey (30) Scotch Plains, New Jersey

by **SCHERING CORPORATION**, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 , United States of America, (hereinafter called "**ASSIGNEE**"), we each do hereby sell, assign and transfer to said **ASSIGNEE** each of our entire right, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled NOVEL PEPTIDES AS NS3-SERINE PROTEASE INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 10/052,386 filed on January 18, 2002 , and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US03/01430 filed on JANUARY 16, 2003 , in and to the right to file patent applications in the name of **ASSIGNEE**, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that issue on

any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which a Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions therefor, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize **ASSIGNEE** to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ANIL K. SAKSENA

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
RAYMOND G. LOVEY

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
EDWIN E. JAO

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
FRANK BENNETT

1340 1349

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
JINPING L. MC CORMICK

Executed this 1st day of February, 20 12.

_____ L.S.
HAIYAN WANG

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
RUSSELL E. PIKE

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
STEPHANE L. BOGEN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
TIN-YAU CHAN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
YI-TSUNG LIU

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ZHAONING ZHU

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
F. GEORGE NJOROGE

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ASHOK ARASAPPAN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
TEJAL PAREKH

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ASHIT K. GANGULY

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
KEVIN X. CHEN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SRIKANTH VENKATRAMAN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
HENRY A. VACCARO

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
PATRICK A. PINTO

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
BAMA SANTHANAM

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SCOTT JEFFREY KEMP

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ODILE ESTHER LEVY

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
MARGUERITA LIM-WILBY

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SUSAN Y. TAMURA

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
WANLI WU

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SISKA HENDRATA

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
YUHUA HUANG

1351

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
JESSE K. WONG

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
LATHA G. NAIR

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **ANIL K. SAKSENA** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **RAYMOND G. LOVEY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **EDWIN E. JAO** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **FRANK BENNETT** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **JINPING L. MC CORMICK** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Middlesex)

On this 11th day of February, 2002, personally appeared before me HAIYAN WANG to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Ann Mich
Notary Public
My Com Exp 10-2-06

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me RUSSELL E. PIKE to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me STEPHANE L. BOGEN to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **TIN-YAU CHAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **YI-TSUNG LIU** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **ZHAONING ZHU** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **F. GEORGE NJOROGE** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **ASHOK ARASAPPAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **TEJAL PAREKH** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **ASHIT K. GANGULY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **KEVIN X. CHEN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SRIKANTH VENKATRAMAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **HENRY A. VACCARO** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **PATRICK A. PINTO** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **BAMA SANTHANAM** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1358

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SCOTT JEFFREY KEMP** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **ODILE ESTHER LEVY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **MARGUERITA LIM-WILBY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SUSAN Y. TAMURA** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **WANLI WU** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SISKA HENDRATA** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1359
1360

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **YUHUA HUANG** _____ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **JESSE K. WONG** _____ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **LATHA G.NAIR** _____ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1361 78

1360

(Joint)

PATENT CASE: IN01159K1

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,

(1) ANIL K. SAKSENA (2) VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN
(3) RAYMOND G. LOVEY (4) EDWIN E. JAO
(5) FRANK BENNETT (6) JINPING L. MC CORMICK
(7) HAIYAN WANG (8) RUSSELL E. PIKE
(9) STEPHANE L. BOGEN (10) TIN-YAU CHAN
(11) YI-TSUNG LIU (12) ZHAONING ZHU
(13) F. GEORGE NJOROGE (14) ASHOK ARASAPPAN
(15) TEJAL PAREKH (16) ASHIT K. GANGULY
(17) KEVIN X. CHEN (18) SRIKANTH VENKATRAMAN
(19) HENRY A. VACCARO (20) PATRICK A. PINTO
(21) BAMA SANTHANAM (22) SCOTT JEFFREY KEMP
(23) ODILE ESTHER LEVY (24) MARGUERITA LIM-WILBY
(25) SUSAN Y. TAMURA (26) WANLI WU
(27) SISKA HENDRATA (28) YUHUA HUANG
(29) JESSE K. WONG (30) LATHA NAIR

respectively residing at

(1) Upper Montclair, New Jersey (2) Parsippany, New Jersey
(3) West Caldwell, New Jersey (4) Warren, New Jersey
(5) Piscataway, New Jersey (6) Edison, New Jersey
(7) Dayton, New Jersey (8) Stanhope, New Jersey
(9) Somerset., New Jersey (10) Edison, New Jersey
(11) Morris Township, New Jersey (12) East Windsor, New Jersey
(13) Union, New Jersey (14) Bridgewater, New Jersey
(15) Woodbridge, New Jersey (16) Upper Montclair, New Jersey
(17) Piscataway, New Jersey (18) Fords, New Jersey
(19) South Plainfield, New Jersey (20) Morris Plains, New Jersey
(21) Bridgewater, New Jersey (22) San Diego, California
(23) San Diego, California (24) La Jolla, California
(25) Santa Fe, New Mexico (26) Edison, New Jersey
(27) Edison, New Jersey (28) Scotch Plains, New Jersey
(29) Monroe Township, New Jersey (30) Scotch Plains, New Jersey

by **SCHERING CORPORATION**, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 , United States of America, (hereinafter called "**ASSIGNEE**"), we each do hereby sell, assign and transfer to said **ASSIGNEE** each of our entire right, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled NOVEL PEPTIDES AS NS3-SERINE PROTEASE INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 10/052,386 filed on January 18, 2002 , and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US03/01430 filed on JANUARY 16, 2003 , in and to the right to file patent applications in the name of **ASSIGNEE**, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that issue on

any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which a Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions therefor, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize **ASSIGNEE** to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ANIL K. SAKSENA

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
RAYMOND G. LOVEY

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
EDWIN E. JAO

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
FRANK BENNETT

1362 1363

Executed this 8th day of February, 2022.

Jinping L. Mc Cormick L.S.

JINPING L. MC CORMICK

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.

HAIYAN WANG

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.

RUSSELL E. PIKE

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.

STEPHANE L. BOGEN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.

TIN-YAU CHAN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.

YI-TSUNG LIU

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.

ZHAONING ZHU

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.

F. GEORGE NJOROGE

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.

ASHOK ARASAPPAN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.

TEJAL PAREKH

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.

ASHIT K. GANGULY

1363
1364

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
KEVIN X. CHEN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SRIKANTH VENKATRAMAN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
HENRY A. VACCARO

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
PATRICK A. PINTO

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
BAMA SANTHANAM

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SCOTT JEFFREY KEMP

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ODILE ESTHER LEVY

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
MARGUERITA LIM-WILBY

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SUSAN Y. TAMURA

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
WANLI WU

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SISKA HENDRATA

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
YUHUA HUANG

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
JESSE K. WONG

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
LATHA G. NAIR

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **ANIL K. SAKSENA** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me **RAYMOND G. LOVEY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

83

1365

1366

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **EDWIN E. JAO** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **FRANK BENNETT** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Mercer)

On this 8th day of February , 20 03, personally appeared before me **JINPING L. MC CORMICK** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Anne H. Logue
Notary Public

ANNE H. LOGUE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/20/2003

1366
1367

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **HAIYAN WANG** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **RUSSELL E. PIKE** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **STEPHANE L. BOGEN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

85

1387
1368

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **TIN-YAU CHAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **YI-TSUNG LIU** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **ZHAONING ZHU** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1366

1369

1368

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **F. GEORGE NJOROGE** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **ASHOK ARASAPPAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **TEJAL PAREKH** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1369
1370

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **ASHIT K. GANGULY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **KEVIN X. CHEN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SRIKANTH VENKATRAMAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1370
321

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **HENRY A. VACCARO** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **PATRICK A. PINTO** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **BAMA SANTHANAM** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

881

1371\32

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SCOTT JEFFREY KEMP** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **ODILE ESTHER LEVY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **MARGUERITA LIM-WILBY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1372 1373

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SUSAN Y. TAMURA** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **WANLI WU** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SISKA HENDRATA** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1378 1370

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **YUHUA HUANG** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **JESSE K. WONG** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **LATHA G.NAIR** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

42

(Joint)

PATENT CASE: IN01159K1 1374 1375

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,

(1) ANIL K. SAKSENA (2) VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN
(3) RAYMOND G. LOVEY (4) EDWIN E. JAO
(5) FRANK BENNETT (6) JINPING L. MC CORMICK
(7) HAIYAN WANG (8) RUSSELL E. PIKE
(9) STEPHANE L. BOGEN (10) TIN-YAU CHAN
(11) YI-TSUNG LIU (12) ZHAONING ZHU
(13) F. GEORGE NJOROGE (14) ASHOK ARASAPPAN
(15) TEJAL PAREKH (16) ASHIT K. GANGULY
(17) KEVIN X. CHEN (18) SRIKANTH VENKATRAMAN
(19) HENRY A. VACCARO (20) PATRICK A. PINTO
(21) BAMA SANTHANAM (22) SCOTT JEFFREY KEMP
(23) ODILE ESTHER LEVY (24) MARGUERITA LIM-WILBY
(25) SUSAN Y. TAMURA (26) WANLI WU
(27) SISKA HENDRATA (28) YUHUA HUANG
(29) JESSE K. WONG (30) LATHA NAIR

respectively residing at

(1) Upper Montclair, New Jersey (2) Parsippany, New Jersey
(3) West Caldwell, New Jersey (4) Warren, New Jersey
(5) Piscataway, New Jersey (6) Edison, New Jersey
(7) Dayton, New Jersey (8) Stanhope, New Jersey
(9) Somerset,. New Jersey (10) Edison, New Jersey
(11) Morris Township, New Jersey (12) East Windsor, New Jersey
(13) Union, New Jersey (14) Bridgewater, New Jersey
(15) Woodbridge, New Jersey (16) Upper Montclair, New Jersey
(17) Piscataway, New Jersey (18) Fords, New Jersey
(19) South Plainfield, New Jersey (20) Morris Plains, New Jersey
(21) Bridgewater, New Jersey (22) San Diego, California
(23) San Diego, California (24) La Jolla, California
(25) Santa Fe, New Mexico (26) Edison, New Jersey
(27) Edison, New Jersey (28) Scotch Plains, New Jersey
(29) Monroe Township, New Jersey (30) Scotch Plains, New Jersey

by **SCHERING CORPORATION**, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 , United States of America, (hereinafter called "**ASSIGNEE**"), we each do hereby sell, assign and transfer to said **ASSIGNEE** each of our entire right, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled NOVEL PEPTIDES AS NS3-SERINE PROTEASE INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 10/052,386 filed on January 18, 2002 , and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US03/01430 filed on JANUARY 16, 2003 , in and to the right to file patent applications in the name of **ASSIGNEE**, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that issue on

any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which a Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions therefor, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize **ASSIGNEE** to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this _____ day of _____ , 20_____.

_____ L.S.
ANIL K. SAKSENA

Executed this _____ day of _____ , 20_____.

_____ L.S.
VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN

Executed this _____ day of _____ , 20_____.

_____ L.S.
RAYMOND G. LOVEY

Executed this _____ day of _____ , 20_____.

_____ L.S.
EDWIN E. JAO

Executed this _____ day of _____ , 20_____.

_____ L.S.
FRANK BENNETT

1376 1377

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
JINPING L. MC CORMICK

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
HAIYAN WANG

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
RUSSELL E. PIKE

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
STEPHANE L. BOGEN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
TIN-YAU CHAN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
YI-TSUNG LIU

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ZHAONING ZHU

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
F. GEORGE NJOROGE

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ASHOK ARASAPPAN

Executed this 31 day of January, 20 02.

_____ L.S.
TEJAL PAREKH

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ASHIT K. GANGULY

1377
1378

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
KEVIN X. CHEN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SRIKANTH VENKATRAMAN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
HENRY A. VACCARO

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
PATRICK A. PINTO

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
BAMA SANTHANAM

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SCOTT JEFFREY KEMP

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ODILE ESTHER LEVY

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
MARGUERITA LIM-WILBY

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SUSAN Y. TAMURA

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
WANLI WU

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SISKA HENDRATA

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
YUHUA HUANG

1378 1379

Executed this _____ day of _____ , 20_____.

_____ L.S.
JESSE K. WONG

Executed this _____ day of _____ , 20_____.

_____ L.S.
LATHA G. NAIR

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **ANIL K. SAKSENA** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **RAYMOND G. LOVEY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1379 1380

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **EDWIN E. JAO** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **FRANK BENNETT** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **JINPING L. MC CORMICK** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1380 98
1381

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **HAIYAN WANG** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **RUSSELL E. PIKE** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **STEPHANE L. BOGEN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **TIN-YAU CHAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **YI-TSUNG LIU** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **ZHAONING ZHU** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1382 1400 1383

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me F. GEORGE NJOROGE to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me ASHOK ARASAPPAN to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of California)
) s.s.:
County of San Mateo)

On this 31ST day of January, 20 02, personally appeared before me TEJAL PAREKH to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that ~~he~~ (she) executed the same, of ~~his~~ (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

CYNTHIA YBARRA
Comm. # 1266029
NOTARY PUBLIC-CALIFORNIA
San Mateo County
My Comm. Expires Feb. 15, 2004

Cynthia Ybarra
Notary Public

1383 1384

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me ASHIT K. GANGULY to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me KEVIN X. CHEN to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me SRIKANTH VENKATRAMAN to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1384 402
1385

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **HENRY A. VACCARO** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **PATRICK A. PINTO** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **BAMA SANTHANAM** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SCOTT JEFFREY KEMP** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **ODILE ESTHER LEVY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **MARGUERITA LIM-WILBY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1386 409 1387

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SUSAN Y. TAMURA** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **WANLI WU** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SISKA HENDRATA** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1387
1388

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me
__YUHUA HUANG_____ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me
__JESSE K. WONG_____ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me
__LATHA G.NAIR_____ to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1388 106

(Joint)

1389

PATENT CASE: IN01159K1

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,

(1) ANIL K. SAKSENA (2) VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN
(3) RAYMOND G. LOVEY (4) EDWIN E. JAO
(5) FRANK BENNETT (6) JINPING L. MC CORMICK
(7) HAIYAN WANG (8) RUSSELL E. PIKE
(9) STEPHANE L. BOGEN (10) TIN-YAU CHAN
(11) YI-TSUNG LIU (12) ZHAONING ZHU
(13) F. GEORGE NJOROGE (14) ASHOK ARASAPPAN
(15) TEJAL PAREKH (16) ASHIT K. GANGULY
(17) KEVIN X. CHEN (18) SRIKANTH VENKATRAMAN
(19) HENRY A. VACCARO (20) PATRICK A. PINTO
(21) BAMA SANTHANAM (22) SCOTT JEFFREY KEMP
(23) ODILE ESTHER LEVY (24) MARGUERITA LIM-WILBY
(25) SUSAN Y. TAMURA (26) WANLI WU
(27) SISKA HENDRATA (28) YUHUA HUANG
(29) JESSE K. WONG (30) LATHA NAIR

respectively residing at

(1) Upper Montclair, New Jersey (2) Parsippany, New Jersey
(3) West Caldwell, New Jersey (4) Warren, New Jersey
(5) Piscataway, New Jersey (6) Edison, New Jersey
(7) Dayton, New Jersey (8) Stanhope, New Jersey
(9) Somerset., New Jersey (10) Edison, New Jersey
(11) Morris Township, New Jersey (12) East Windsor, New Jersey
(13) Union, New Jersey (14) Bridgewater, New Jersey
(15) Woodbridge, New Jersey (16) Upper Montclair, New Jersey
(17) Piscataway, New Jersey (18) Fords, New Jersey
(19) South Plainfield, New Jersey (20) Morris Plains, New Jersey
(21) Bridgewater, New Jersey (22) San Diego, California
(23) San Diego, California (24) La Jolla, California
(25) Santa Fe, New Mexico (26) Edison, New Jersey
(27) Edison, New Jersey (28) Scotch Plains, New Jersey
(29) Monroe Township, New Jersey (30) Scotch Plains, New Jersey

by **SCHERING CORPORATION**, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 , United States of America, (hereinafter called "**ASSIGNEE**"), we each do hereby sell, assign and transfer to said **ASSIGNEE** each of our entire right, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled NOVEL PEPTIDES AS NS3-SERINE PROTEASE INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 10/052,386 filed on January 18, 2002, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US03/01430 filed on JANUARY 16, 2003, in and to the right to file patent applications in the name of **ASSIGNEE**, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that issue on

any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which a Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions therefor, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize **ASSIGNEE** to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ANIL K. SAKSENA

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
RAYMOND G. LOVEY

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
EDWIN E. JAO

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
FRANK BENNETT

1398 1391 188

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
JINPING L. MC CORMICK

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
HAIYAN WANG

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
RUSSELL E. PIKE

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
STEPHANE L. BOGEN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
TIN-YAU CHAN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
YI-TSUNG LIU

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ZHAONING ZHU

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
F. GEORGE NJOROGE

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ASHOK ARASAPPAN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
TEJAL PAREKH

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ASHIT K. GANGULY

1391
1392/09

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
KEVIN X. CHEN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SRIKANTH VENKATRAMAN

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
HENRY A. VACCARO

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
PATRICK A. PINTO

Executed this 30 day of January, 2002.

_____ L.S.
BAMA SANTHANAM

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SCOTT JEFFREY KEMP

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
ODILE ESTHER LEVY

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
MARGUERITA LIM-WILBY

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SUSAN Y. TAMURA

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
WANLI WU

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
SISKA HENDRATA

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
YUHUA HUANG

1390 440

Executed this _____ day of _____ . 20_____.

_____ L.S.
JESSE K. WONG

Executed this _____ day of _____ . 20_____.

_____ L.S.
LATHA G. NAIR

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **ANIL K. SAKSENA** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **RAYMOND G. LOVEY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1392 1394

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **EDWIN E. JAO** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **FRANK BENNETT** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **JINPING L. MC CORMICK** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1395 A42 1395

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **HAIYAN WANG** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **RUSSELL E. PIKE** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **STEPHANE L. BOGEN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1394 A13 1396

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me
TIN-YAU CHAN to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me
YI-TSUNG LIU to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me
ZHAONING ZHU to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1395 1397

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **F. GEORGE NJOROGE** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **ASHOK ARASAPPAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **TEJAL PAREKH** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **ASHIT K. GANGULY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **KEVIN X. CHEN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SRIKANTH VENKATRAMAN** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1397 1396 1399

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **HENRY A. VACCARO** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **PATRICK A. PINTO** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Somerset)

On this 30 day of January , 2002 personally appeared before me **BAMA SANTHANAM** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Jo-Ann Withington
Notary Public

JO-ANN WITHINGTON
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 28, 2004

1398 1400

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SCOTT JEFFREY KEMP** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **ODILE ESTHER LEVY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **MARGUERITA LIM-WILBY** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1399 A48
1401

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SUSAN Y. TAMURA** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **WANLI WU** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me **SISKA HENDRATA** to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

1400

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me YUHUA HUANG to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me JESSE K. WONG to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____ , 20____, personally appeared before me LATHA G.NAIR to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

Atty Docket No. 1401

A S S I G N M E N T

I, SCOTT JEFFREY KEMP, a citizen of the United States of America, residing at 7873 Avenida Navidad #263, San Diego, California 92122, U.S.A., for good and valuable consideration, have assigned and do hereby assign to **CORVAS INTERNATIONAL, INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, with a business address of 3030 Science Park Road, San Diego, California 92121, its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by me and disclosed in United States Patent Application Serial No. **10/052,386** entitled:

NOVEL PEPTIDES AS NS3-SERINE PROTEASE INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS

filed January 18, 2002, (applicant's attorney is authorized to enter application number after execution of this document) and in and to all Convention and Treaty rights of all kinds, in all countries throughout the world, for all such subject matter, including the right to claim for any such foreign applications any priority rights to which such applications are entitled under international conventions, treaties or otherwise and, in and to, all Letters Patent to be obtained for said subject matter by the above application or any continuation, division, continuation-in-part, extension, conversion to 35 USC 111(b) or substitute thereof, and any reissue, reexamination or extension of said Letters Patent.

I agree to do all acts and sign all documents necessary to secure, defend and maintain all said Letters Patent and rights, including any continuations, divisionals, reissues, renewals and extensions, and request issuance of all said Letters Patent to the above Assignee in accordance with this assignment.

Saksena et al.
ASSIGNMENT

Atty Docket No. 1405 [illegible] 1405 474

Date: 3/5/02

Scott Jeffrey Kemp

Scott Jeffrey Kemp

STATE OF CA)
) SS.
COUNTY OF San Diego)

On March 5, 2002, before me, the undersigned, a notary public for the State of California, personally appeared **SCOTT JEFFREY KEMP**, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity and that by his signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Holly C. Wiedenkeller

Notary Public

MOLLY C. WIEDERKEHR
Commission # 1211291
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 21, 2003

A S S I G N M E N T

I, ODILE ESTHER LEVY, a citizen of the United States of America, residing at 5304 Ruette De Mer, San Diego, California 92130, U.S.A., for good and valuable consideration, have assigned and do hereby assign to **CORVAS INTERNATIONAL, INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, with a business address of 3030 Science Park Road, San Diego, California 92121, its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by me and disclosed in United States Patent Application Serial No. **10/052,386** entitled:

NOVEL PEPTIDES AS NS3-SERINE PROTEASE INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS

filed January 18, 2002, (applicant's attorney is authorized to enter application number after execution of this document) and in and to all Convention and Treaty rights of all kinds, in all countries throughout the world, for all such subject matter, including the right to claim for any such foreign applications any priority rights to which such applications are entitled under international conventions, treaties or otherwise and, in and to, all Letters Patent to be obtained for said subject matter by the above application or any continuation, division, continuation-in-part, extension, conversion to 35 USC 111(b) or substitute thereof, and any reissue, reexamination or extension of said Letters Patent.

I agree to do all acts and sign all documents necessary to secure, defend and maintain all said Letters Patent and rights, including any continuations, divisionals, reissues, renewals and extensions, and request issuance of all said Letters Patent to the above Assignee in accordance with this assignment.

Saksena et al.
ASSIGNMENT

Atty Docket No. [illegible]

140 1806 423

Date: [illegible]

[illegible]
Odile Esther Levy

STATE OF [illegible])
) SS.
COUNTY OF [illegible])

On [illegible], before me, the undersigned, a notary public for the State of [illegible], personally appeared **ODILE ESTHER LEVY**, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity and that by her signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

HOLLY C. WIEDERKEHR
Commission # 1211291
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 21, 2003

[illegible]
Notary Public

Atty Docket No. [illegible]

1407 1407

A S S I G N M E N T

I, MARGUERITA LIM-WILBY, a citizen of Malaysia, residing at 6333 Castejon Drive, La Jolla, California 92037, U.S.A., for good and valuable consideration, have assigned and do hereby assign to **CORVAS INTERNATIONAL, INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, with a business address of 3030 Science Park Road, San Diego, California 92121, its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by me and disclosed in United States Patent Application Serial No. To be determined at later date entitled:

10/052,386

NOVEL PEPTIDES AS NS3-SERINE PROTEASE INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS

filed January 18, 2002, (applicant's attorney is authorized to enter application number after execution of this document) and in and to all Convention and Treaty rights of all kinds, in all countries throughout the world, for all such subject matter, including the right to claim for any such foreign applications any priority rights to which such applications are entitled under international conventions, treaties or otherwise and, in and to, all Letters Patent to be obtained for said subject matter by the above application or any continuation, division, continuation-in-part, extension, conversion to 35 USC 111(b) or substitute thereof, and any reissue, reexamination or extension of said Letters Patent.

I agree to do all acts and sign all documents necessary to secure, defend and maintain all said Letters Patent and rights, including any continuations, divisionals, reissues, renewals and extensions, and request issuance of all said Letters Patent to the above Assignee in accordance with this assignment.

Saksena et al.
ASSIGNMENT

Atty Docket No. [illegible]
1408

Date: 3/4/02

Marguerita Lim-Wilby

STATE OF CA)
) SS.
COUNTY OF San Diego)

On March 4, 2002, before me, the undersigned, a notary public for the State of California, personally appeared **MAGUERITA LIM-WILBY**, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity and that by her signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

HOLLY C. WIEDERKEHR
Commission # 1211291
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Feb 21, 2003

Holly C. Wiederkehr
Notary Public

Atty Docket 1407 INTELLIGENT

426

1407

A S S I G N M E N T

I, SUSAN Y. TAMURA, a citizen of the United States of America, residing at 9166 Bedel Court, San Diego, CA 92129, U.S.A., for good and valuable consideration, have assigned and do hereby assign to **CORVAS INTERNATIONAL, INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Delaware, with a business address of 3030 Science Park Road, San Diego, California 92121, its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by me and disclosed in United States Patent Application Serial No. **10/052,386** entitled:

NOVEL PEPTIDES AS NS3-SERINE PROTEASE INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS

filed January 18, 2002, (applicant's attorney is authorized to enter application number after execution of this document) and in and to all Convention and Treaty rights of all kinds, in all countries throughout the world, for all such subject matter, including the right to claim for any such foreign applications any priority rights to which such applications are entitled under international conventions, treaties or otherwise and, in and to, all Letters Patent to be obtained for said subject matter by the above application or any continuation, division, continuation-in-part, extension, conversion to 35 USC 111(b) or substitute thereof, and any reissue, reexamination or extension of said Letters Patent.

I agree to do all acts and sign all documents necessary to secure, defend and maintain all said Letters Patent and rights, including any continuations, divisionals, reissues, renewals and extensions, and request issuance of all said Letters Patent to the above Assignee in accordance with this assignment.

Saksena et al.
ASSIGNMENT

Atty Docket No. INCLI59KL

1406 429
1410

Date: Feb 26, 2002

Susan Y. Tamura

STATE OF California)
) SS.
COUNTY OF San Diego)

CHRISTINE BURKE
Commission # 1190979
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Jul 24, 2002

On 2-26-02, before me, the undersigned, a notary public for the State of California, personally appeared **SUSAN Y. TAMURA**, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity and that by her signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Christine Burke
Notary Public

1408 1411

A QUIEN PUEDA INTERESAR:

La presente certifica que yo, Harvey L. Cohen, por la presente afirmo que la copia adjunta del certificado de fusión de Corvas International, Inc., con Dendreon San Diego LLC, y que la cesión de Dendreon San Diego LLC a favor de Dendreon Corporation cediendo todos sus derechos sobre la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 10/052.386, presentada el 18 de enero de 2002, y las invenciones contenidas allí en todas las naciones del mundo, son copias fieles de los originales.

(firmado ilegible)
HARVEY L. COHEN

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE UNION)

Compareció ante mi el 3 de mayo de 2004 el Señor Harvey L. Cohen, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo por lo motivos expuestos en el mismo.

(firmado: Lisa A. Garbell)
Notario Público
LISA A. GARBELL
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 14 de mayo de 2008

1410 429 1412

DELAWARE
"El primer estado"

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR MEDIO DE LA PRESENTE CERTIFICO QUE LO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL DEL CERTIFICADO DE FUSIÓN, EL CUAL UNE:

"CORVAS INTERNATIONAL, INC.", UNA COMPAÑÍA DE DELAWARE, CON "DENDREON SAN DIEGO LLC" BAJO EL NOMBRE DE "DENDREON SAN DIEGO LLC", UNA COMPAÑÍA DE RESPONSABILIDAD LIMITADA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE, TAL COMO RECIBIÓ Y PRESENTÓ EN ESTE DESPACHO EL DÍA VEINTE Y NUEVE DE JULIO, 2003, A LAS 3:36 PM.

Y POR MEDIO DE LA PRESENTE CERTIFICO ADICIONALMENTE QUE LA FECHA EFECTIVA DEL CERTIFICADO DE FUSIÓN ANTERIOR ES EL DÍA TREINTA DE JULIO DE 2003 A LAS 12:02 AM.

(firma: Harriet Smith Windsor)
Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado
AUTENTICACIÓN: 2612550
FECHA: 09-03-03

Estado de Delaware
Secretario de Estado
División de Personas Jurídicas
Entregado 03:24 PM 07/29/2003
Presentado 03:36 PM 07/29/2003
SRV 030494696 – 3628268 archivo

141 230 143

CERTIFICADO DE FUSIÓN

CORVAS INTERNATIONAL, INC. EN DENDREON SAN DIEGO LLC

De acuerdo a lo establecido en la sección 264(c) de la Ley General de Compañías de Delaware y la Sección 18-209 de la Ley de Compañías de Responsabilidad Limitada de Delaware, Dendreon San Diego LLC, una compañía de responsabilidad limitada de Delaware y la compañía de responsabilidad limitada sobreviviente in esta fusión (la "Fusión"), presenta este Certificado de Fusión y por la presente certifica lo siguiente:

1. Las entidades de negocio constituyentes ("las Entidades Constituyentes" y, cada una de manera individual, una "Entidad Constituyente") y sus domicilios, son: Corvas International, Inc., una compañía (corporación) de Delaware, y Dendreon San Diego LLC, una compañía de responsabilidad limitada de Delaware.

2. Las Entidades Constituyentes son parte de un Acuerdo y Plan de Fusión con fecha 24 de febrero de 2003, y enmendado por Enmienda con fecha de 12 de junio de 2003 ("el Acuerdo de Fusión"). Cada Entidad Constituyente ha aprobado, adoptado, certificado, ejecutado y reconocido el Acuerdo de Fusión según la Ley General de Compañías y la Ley de Compañías de Responsabilidad Limitada de Delaware, respectivamente.

3. La Fusión será efectiva desde las 12:02 a.m. el 30 de julio de 2003.

4. Dendreon San Diego LLC, una compañía de responsabilidad limitada, es la compañía de responsabilidad limitada sobreviviente en la Fusión.

5. El Certificado de Formación de Dendreon San Diego LLC, una compañía de responsabilidad limitada de Delaware, tal como se encuentra enmendada a la fecha, será el Certificado de Formación de la compañía de responsabilidad limitada sobreviviente.

6. El Acuerdo de Fusión ejecutado se encuentra archivado en el domicilio de la compañía de responsabilidad limitada sobreviviente en 3005 First Avenue, Seattle, Wahington 98121.

7. Una copia del Acuerdo de Fusión será proporcionado por la compañía sobreviviente por solicitud y sin costo, a cualquier miembro o accionista de una Entidad Constituyente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Dendreon San Diego LLC, una compañía de responsabilidad limitada de Delaware, ejecutó este Certificado de Fusión el día 29 de julio de 2003.

DENDREON SAN DIEGO LLC,

1412 231 1414

Una compañía de responsabilidad limitada de Delaware

Por: DENDREON CORPORATION,
Su único miembro

Por: Mitchell H. Gold, M.D.
Mitchell H. Gold, M.D., Presidente de la Junta Directiva

Expediente No. 24745-1603HB

1410 432
1415

CESIÓN

DENDREON SAN DIEGO LLC (de aquí en adelante, el Cedente), una compañía constituida bajo las leyes del estado de Delaware, domiciliada en 3030 Science Park Road, San Diego, California 92121, U.S.A., por onerosa consideración, ha cedido y por la presente cede a nombre de DENDREON CORPORATION, una compañía organizada bajo las leyes del Estado de Delaware, con domicilio en 3030 Science Park Road, San Diego, California 92121, sus sucesores, cesionarios, y representantes legales, la totalidad del derecho, título e interés del material inventado por mi y divulgado en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 10/052.386 titulada:

PÉPTIDOS NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE NS3-SERINA PROTEASA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

presentada el 18 de enero de 2002, (el apoderado del solicitante queda autorizado de ingresar el número de solicitud después de la ejecución de este documento) y todos los derechos Convencionales y de Tratado, en todos los países alrededor del mundo, para todo el material, incluyendo el derecho de reivindicar cualquier derecho de prioridad en tales solicitudes extranjeras al cual tienen derecho bajo convenciones internacionales, tratados u otros, y para cualquier patente obtenida para dicho material por dicha solicitud o cualquier continuación, división, continuación en parte, extensión, conversión al 35 USC 111(b) o sustitución del mismo, y cualquier re-otorgamiento, re-examen, o extensión de dicha Patente.

El cedente se compromete realizar todos los actos y firmar todos los documentos necesarios para asegurar, defender y mantener dichas Patentes y derechos, incluyendo cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación, y extensión de dichas Patentes a nombre de dicho cesionario según lo establecido por esta cesión.

FECHA: 10/24/03

(firma: ilegible)
Deborah A. Elvins
Vice-Presidente de Asuntos Legales
DENDREON SAN DIEGO LLC

ESTADO DE WASHINGTON)
CONDADO DE KING) SS.

El 24 de octubre de 2003, ante mi el suscrito, Notario Público del Estado de Washington, compareció Deborah A. Elvins, Vice-Presidente de Asuntos Legales para DENDREON SAN DIEGO LLC, conocido personalmente (o mediante presentación de evidencia satisfactoria) en ser la persona cuyo nombre es el suscrito en este instrumento, y reconoció ante mi que ejecutó dicho instrumento por propia voluntad y que por medio de su firma sobre este instrumento la persona natural o jurídica a la cual representa, ejecuta dicho instrumento.

En testimonio de lo cual, me suscribo y coloco sello oficial.

(firma ilegible)

NOTARIO PÚBLICO

GLORIA M. TEVES
Notario Público - Washington
Mi comisión vence 10-27-04

1415

APOSTILLA

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

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: LISA A GARBELL

3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY

4. LLEVA EL SELLO DE: LISA A GARBELL, NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN TRENTON, NEW JERSEY

6. EL 18 DE MAYO DE 2004

7. POR: John E. McCormac, Contador Público Certificado, Tesorero del Estado de New Jersey

8. No. A198361

9. SELLO: ilegible

10. FIRMA: ilegible

APOSTILLE

1416
148

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
LISA A GARBELL

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
LISA A GARBELL, NOTARY

CERTIFIED

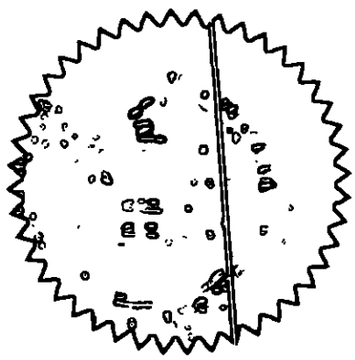
5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 18TH DAY OF MAY 2004

7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A198361

9. SEAL/STAMP:



10. SIGNATURE

1417 1419

TO WHOM IT MAY CONCERN:

This will certify that I, Harvey L. Cohen, do hereby attest that the attached copy of the certificate of merger of Corvas International, Inc. with and into Dendreon San Diego LLC, and the assignment from Dendreon San Diego LLC to Dendreon Corporation assigning all rights to United States Patent Application Serial No. 10/052,386, filed January 18, 2002 and the invention therein in all nations of the world are true copies of the originals.

HARVEY L. COHEN

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) SS:
COUNTY OF UNION)

On this 3rd day of May 2004 before me personally appeared, Harvey L. Cohen, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and who thereupon acknowledged to me that he executed the same for the purposes therein set forth.

Notary Public

490947_1.DOC

LISA A. GARBELL
A Notary Public Of New Jersey
My Commission Expires May 14, 2008

Delaware

1418 1420

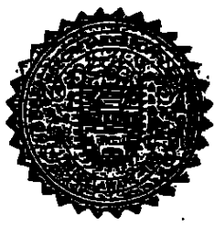
The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF MERGER, WHICH MERGES:

"CORVAS INTERNATIONAL, INC.", A DELAWARE CORPORATION,

WITH AND INTO "DENDREON SAN DIEGO LLC" UNDER THE NAME OF "DENDREON SAN DIEGO LLC", A LIMITED LIABILITY COMPANY ORGANIZED AND EXISTING UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE, AS RECEIVED AND FILED IN THIS OFFICE THE TWENTY-NINTH DAY OF JULY, A.D. 2003, AT 3:36 O'CLOCK P.M.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE EFFECTIVE DATE OF THE AFORESAID CERTIFICATE OF MERGER IS THE THIRTIETH DAY OF JULY, A.D. 2003, AT 12:02 O'CLOCK A.M.



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2335856 8100M

030567717

AUTHENTICATION: 2612550

DATE: 09-03-03

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 03:24 PM 07/29/2003
FILED 03:36 PM 07/29/2003
SRV 030496696 – 3628268 FILE

1419
1420
1421

CERTIFICATE OF MERGER

CORVAS INTERNATIONAL, INC. INTO DENDREON SAN DIEGO LLC

Pursuant to Section 264(c) of the Delaware General Corporation Law and Section 18-209 of the Delaware Limited Liability Company Act, Dendreon San Diego LLC, a Delaware limited liability company and the surviving limited liability company in this merger (the "Merger"), files this Certificate of Merger and does hereby certify the following:

1. The constituent business entities (the "Constituent Entities" and, each individually, a "Constituent Entity") and their states of domicile are Corvas International, Inc., a Delaware corporation, and Dendreon San Diego LLC, a Delaware limited liability company.

2. The Constituent Entities are parties to an Agreement and Plan of Merger dated February 24, 2003, as amended by a Waiver and Amendment dated June 12, 2003 (the "Merger Agreement"). Each of the Constituent Entities has approved, adopted, certified, executed and acknowledged the Merger Agreement in accordance with the Delaware General Corporation Law and the Delaware Limited Liability Company Act, as applicable.

3. The Merger shall be effective as of 12:02 a.m. on July 30, 2003.

4. Dendreon San Diego LLC, a Delaware limited liability company, is the surviving limited liability company in the Merger.

5. The Certificate of Formation of Dendreon San Diego LLC, a Delaware limited liability company, as amended to date, shall be the Certificate of Formation of the surviving limited liability company.

6. The executed Merger Agreement is on file at the principal place of business of the surviving limited liability company at 3005 First Avenue, Seattle, Washington 98121.

7. A copy of the Merger Agreement will be furnished by the surviving corporation on request and without cost, to any member or stockholder of a Constituent Entity.

IN WITNESS WHEREOF, Dendreon San Diego LLC, a Delaware limited liability company, has executed this Certificate of Merger on this 29th day of July, 2003.

DENDREON SAN DIEGO LLC,
a Delaware limited liability company

By: DENDREON CORPORATION,
Its sole member

By: /s/ Mitchell H. Gold, M.D.
Mitchell H. Gold, M.D., Chief Executive Officer

Our Docket No. 24745-1603HB
Your Docket No. 10-105-001DVSA

1422

ASSIGNMENT

DENDREON SAN DIEGO LLC (hereinafter Assignor), a corporation organized under the laws of Delaware, having a principal business address of 3030 Science Park Road, San Diego, California 92121, U.S.A., for good and valuable consideration, have assigned and do hereby assign to **DENDREON CORPORATION**, a corporation organized under the laws of Delaware, having a principal business address of 3030 Science Park Road, San Diego, California 92121, U.S.A., its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by me and disclosed in the application for Letters Patent of the United States Serial No. 10/052,386 entitled:

NOVEL PEPTIDES AS NS3-SERINE PROTEASE INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS

which was filed on January 18, 2002; and in and to all Convention and Treaty rights of all kinds, in all countries throughout the world, for all such subject matter, including the right to claim for any such applications any priority rights to which such applications are entitled under international conventions, treaties or otherwise and, in and to, all Letters Patent to be obtained for said subject matter by the above application or any continuation, division, continuation-in-part, extension, conversion to 35 USC 111(b) or substitute thereof, and any reissue, reexamination or extension of said Letters Patent.

1421 1423 440

ASSIGNMENT
Saksena *et al.*

Our Docket No. 24745-1603HB
Your Docket No. _____

Assignor agrees to do all acts and sign all documents necessary to secure, defend and maintain all said Letters Patent and rights, including any continuations, divisionals, reissues, renewals and extensions, and request issuance of all said Letters Patent to the above Assignee in accordance with this assignment.

DATE: 10/24/03

Deborah A. Elvins
Vice President Legal Affairs
DENDREON SAN DIEGO LLC

STATE OF Washington)
) SS.
COUNTY OF King)

On Oct. 24. 2003, before me, the undersigned, a notary public for the State of WA, personally appeared Deborah A. Elvins, Vice President Legal Affairs for **DENDREON SAN DIEGO LLC** personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he/she executed the same in his/her authorized capacity and that by his/her signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

GLORIA M. TEVES NOTARY PUBLIC COMMISSION EXPIRES 10-27-04 STATE OF WASHINGTON

Gloria M. Teves
Notary Public

1422 1424

Nuevos Péptidos como Inhibidores de la Proteasa Serina NS3 del Virus de la Hepatitis C

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C ("HCV"), composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de dichos inhibidores, métodos para preparar dichos inhibidores y métodos de uso de dichos inhibidores para tratar la hepatitis C y otros trastornos relacionados. Esta invención describe en forma específica nuevos compuestos peptídicos como inhibidores de la proteasa serina NS3/NS4a del HCV. La prioridad de la invención se basa en las solicitudes de Patentes de los Estados Unidos con Número de Serie 60/220.108, presentada el 21 de julio de 2000, y Número de Serie 09/908.955, presentada el 19 de julio de 2001.

Fundamento de la Invención

El virus de la hepatitis C es un virus con ARN de una hebra de sentido (+) que se ha relacionado como el agente causativo mayor de la hepatitis no A, no B (NANBH), en particular en la NANBH asociada con la sangre (BB-NANBH) (ver, Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 89/04669 y la Publicación de la Solicitud de Patente Europea No. EP 381 216). La NANBH debe distinguirse de otros tipos de enfermedad hepática inducida por virus, como el virus de la hepatitis A (HAV), el virus de la hepatitis B (HBV), el virus de la hepatitis delta (HDV), el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (EBV), como también de otras formas de enfermedades hepáticas como el alcoholismo y la cirrosis biliar primaria.

Recientemente, se ha identificado, clonado y expresado una proteasa del HCV necesaria para el procesamiento polipeptídico y la replicación viral; (ver, por ej., la Patente de los Estados Unidos No. 5.712.145). Esta poliproteína de aproximadamente 3.000 aminoácidos contiene, desde la extremidad amino hasta la extremidad carboxi, una proteína nucleocapsídica (C), proteínas codificadas

1425 1425A1/2

(E1 y E2) y varias proteínas no estructurales (NS1, 2, 3, 4a, 5a y 5b). La NS3 es una proteína de aproximadamente 68 kda, codificada por aproximadamente 1893 nucleótidos del genoma de HCV, y tiene dos dominios distintos: (a) un dominio de la proteasa serina formado por aproximadamente 200 de los animoácidos N-terminales; y (b) un dominio de ATPasa ARN-dependiente en la extremidad C de la proteína. La proteasa NS3 se considera un miembro de la familia de quimiotripsina debido a sus similitudes en la secuencia de la proteína, la estructura tridimensional general y el mecanismo de catálisis. Otras enzimas con aspecto de quimiotripsina son la elastasa, el factor Xa, la trombina, la tripsina, la plasmina, la uroquinasa, tPA y PSA. La proteasa serina NS3 del HCV es responsable de la proteólisis del polipéptido (poliproteína) en las uniones NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a y NS5a/NS5b y, por consiguiente, es responsable de generación de cuatro proteínas virales durante la replicación viral. Esto ha logrado que la proteasa serina NS3 del HCV sea un blanco atractivo para la quimioterapia antiviral.

Se ha determinado que la proteína NS4a, un polipéptido de aproximadamente 6 kda, es un co-factor de la actividad de la proteasa serina de NS3. La autodisociación de la unión NS3/NS4a a través de la proteasa serina NS3/NS4a ocurre dentro de la molécula (es decir, *cis*) mientras que los otros sitios de disociación se procesan entre las moléculas (es decir, *trans*).

El análisis de los sitios de disociación natural para la proteasa del HCV reveló la presencia de cisteína en P1 y serina en P1' y que estos residuos se conservan en forma estricta en las uniones NS4a/NS4b, NS4/NS5a y NS5a/NS5b. La unión NS3/NS4a contiene una treonina en P1 y una serina en P1'. La sustitución Cys → Thr en NS3/NS4a se postula como explicación del requerimiento del procesamiento de *cis* en lugar de *trans* en esta unión. Ver, por ej., Pizzi et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci (USA) 91: 888-892, Failla et al (1996) Folding & Design 1: 35-42. El sitio de disociación de NS3/NS4a también es más

1424 1426 443

tolerante de mutagénesis que los otros sitios. Ver, por ej. Kollykhalov et al. (1994) J. Virol. 68: 7525-7533. Se ha encontrado, además, que los residuos ácidos en la región ascendente del sitio de disociación se requieren para lograr una disociación eficiente. Ver, por ej., Komoda et al. (1994) J. Virol. 68: 7351-7357.

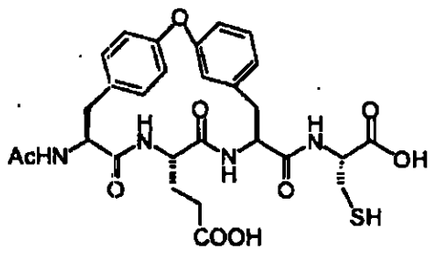
Los inhibidores de la proteasa del HCV que se han reportado incluyen antioxidantes (ver la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 98/14181), ciertos péptidos y análogos de péptidos (ver la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 98/17679, Landro et al. (1997) Biochem. 36: 9340-9348, Ingallinella et al. (1998) Biochem. 37 8906-8914, Llinàs-Brunet et al. (1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 1713-1718), inhibidores basados en la eglina c polipeptídica de 70 aminoácidos (Martin et al. (1998) Biochem. 37: 11459-11468, afinidad por los inhibidores seleccionados del inhibidor de tripsina de secreción pancreática humana (hPSTI-C3) y repertorios de mini-cuerpos (MBip) (DIMASI et al. (1997) J. Virol. 71: 7461-7469), cV_HE2 (un fragmento del anticuerpo "camelizado" de dominio variable) (Martin et al. (1997) Protein Eng. 10: 607-614), y α1-antiquimiotripsina (ACT) (Elzouki et al.) (1997) J. Hepat. 27: 42-28). Una ribozima diseñada para destruir en forma selectiva el ARN del virus de la hepatitis C se ha descrito recientemente (ver, *BioWorld Today* 9(217): 4 (10 de noviembre de 1998)).

Además, se hace referencia a las Publicaciones de PCT, No. WO 98/17679, publicada el 30 de abril de 1998 (Vertex Pharmaceuticals Incorporated); WO 98/22496 publicada el 28 de mayo de 1998 (F. Hoffmann-La Roche AG); y WO 99/07734, publicada el 18 de febrero de 1999 (Boehringer Ingelheim Canada Ltd.).

El HCV se ha implicado en la cirrosis hepática y en la inducción del carcinoma hepatocelular. El pronóstico de los pacientes que sufren de infección por HCV es actualmente escaso. La infección por HCV es más difícil de tratar

que otras formas de hepatitis debido a la falta de inmunidad o remisión asociadas con la infección por HCV. Los datos actuales indican una tasa menor del 50% de supervivencia después de 4 años del diagnóstico de cirrosis. Los pacientes que reciben un diagnóstico de carcinoma hepatocelular localizado que puede eliminarse por cirugía presentan una tasa de supervivencia a los 5 años del 10-30%, mientras que aquellos con carcinoma hepatocelular que no puede eliminarse por cirugía presentan una tasa de supervivencia a los cinco años inferior al 1%.

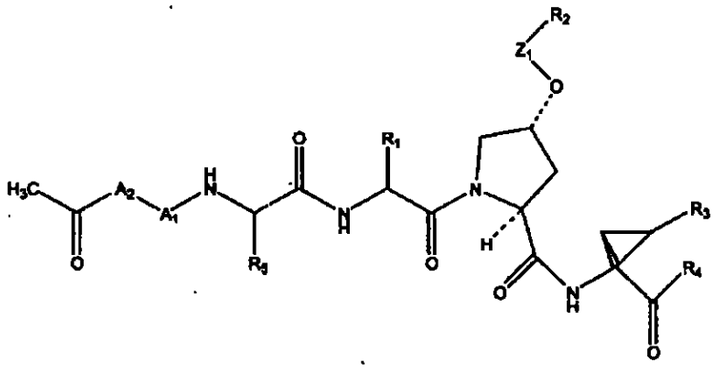
Se hace referencia a A. Marchetti *et al, Synlett*, S1, 1000-1002 (1999) que describe la síntesis de los análogos bicíclicos de un inhibidor de la proteasa NS3 del HCV. Allí se describe un compuesto que tiene la fórmula:



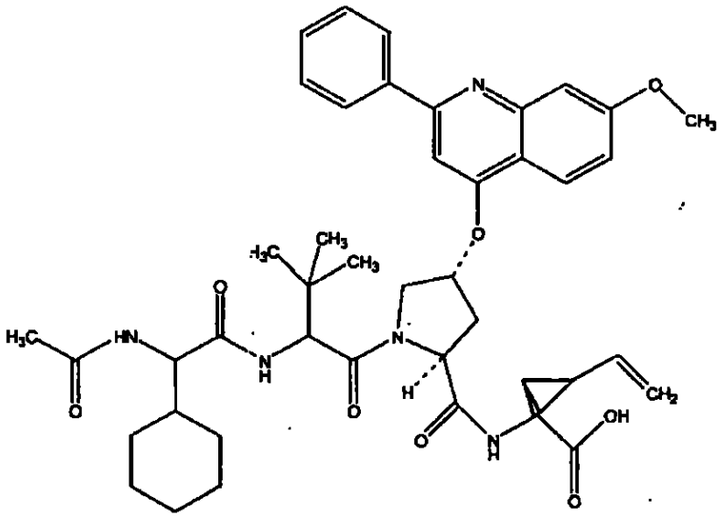
Además, se hace referencia a W. Han *et al, Bioorganic & Medicinal Chem. Lett*, (2000) 10, 711-713, que describe la preparación de ciertas α-cetoamidas, ciertos α-cetoésteres y ciertas α-dicetonas que contienen grupos funcionales alilo y etilo.

Además se hace referencia a la WO 00/09558 (Cesionario: Boehringer Ingelheim Limited; Publicada el 24 de febrero de 2000) que describe derivados peptídicos de la fórmula:

1428 1428 AHC

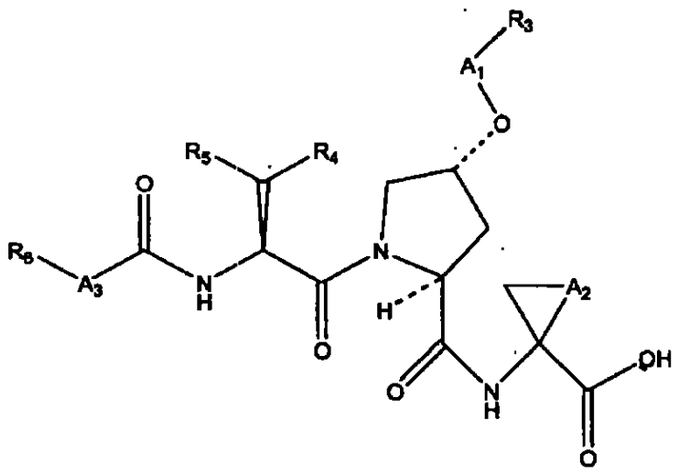


en la cual los diferentes elementos se definen en esa referencia. Un compuesto ilustrativo de esa serie es:

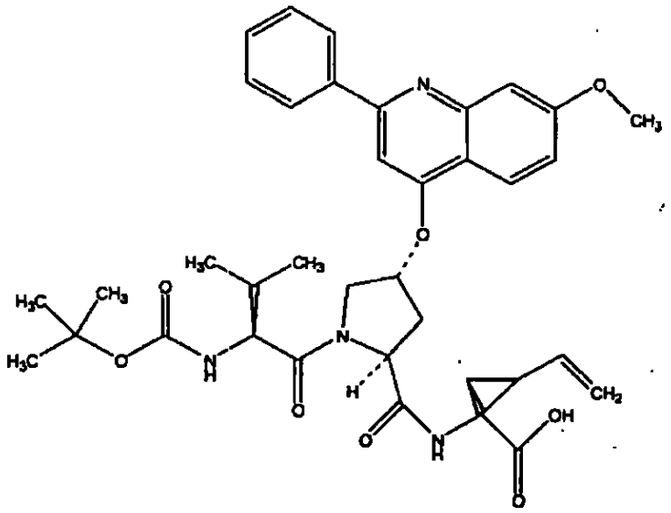


Además se hace referencia a la WO 00/09543 (Cesionario: Boehringer Ingelheim Limited; Publicada el 24 de febrero de 2000) que describe derivados peptídicos de la fórmula:

1427 1426 1429



en la cual los diferentes elementos se definen en esa referencia. Un compuesto ilustrativo de esa serie es:



Los tratamientos actuales para la hepatitis C incluyen la terapia con interferón-α (INF_α) y la terapia combinada con ribavirina e interferón. Ver, por ej., Beremguer et al. (1998) Proc. Assoc. Am. Physicians 110(2): 98-112. Estas terapias sufren de una baja tasa de liberación prolongada y frecuentes efectos colaterales. Ver, por ej., Hoofnagle et al. (1997) N. Engl. J. Med. 336: 347. Actualmente, no se encuentra disponible ninguna vacuna para la infección por HCV.

1428 1430

Las solicitudes de Patente de los Estados Unidos pendientes y co-pendientes, No. de Serie 60/194.607, presentada el 5 de abril de 2000, y No. de serie 60/198.204, presentada el 19 de abril de 2000, No. de serie 60/220.110, presentada el 21 de julio de 2000; No. de serie 60/220.109, presentada el 21 de julio de 2000, No. de serie 60/220/107, presentada el 21 de julio de 2000, No. de serie 60/254.869, presentada el 12 de diciembre de 2000, y No. de serie 60/220.101, presentada el 21 de julio de 2000, describen varios tipos de péptidos y/u otros compuestos como inhibidores de la proteasa serina NS-3 del virus de la hepatitis C.

Existe una necesidad de lograr nuevos tratamientos y nuevas terapias para la infección por HCV. Por lo tanto, es un objetivo de esta invención proveer compuesto útiles en el tratamiento o la prevención o el alivio de uno o más síntomas de la hepatitis C.

Un objetivo adicional de la invención es proveer métodos de tratamiento o prevención o alivio de uno o más síntomas de la hepatitis C.

Aún otro objetivo de la presente invención es proveer métodos para modular la actividad de las proteasas serinas, en particular la proteasa serina NS3/NS4a del HCV, usando los compuestos provistos aquí.

Otro objetivo de la invención es proveer métodos para modular el procesamiento del polipéptido del HCV usando los compuestos provistos aquí.

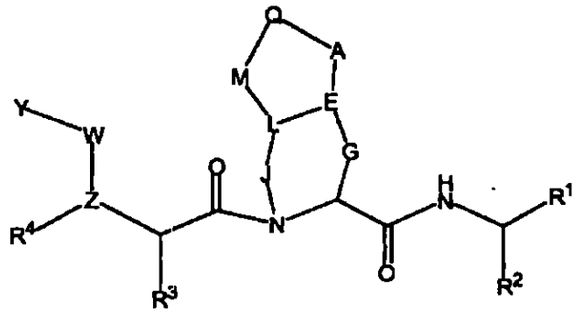
Breve Descripción de la Invención

En sus muchas realizaciones, la presente invención provee una nueva clase de inhibidores de la proteasa del HCV, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos, métodos para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, y métodos de tratamiento, prevención o alivio de uno o más de los síntomas de la hepatitis C. Además, se proveen métodos para modular la interacción del polipéptido del HCV con la proteasa del HCV. Entre los compuestos provistos aquí, se prefieren los

1425

1431

compuestos que inhiben la actividad de la proteasa serina NS3/NS4a del HCV. La presente solicitud describe un compuesto, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra en la Fórmula I:



Fórmula I

donde: Y se selecciona del grupo formado por alquilo, alquil-arilo, heteroalquilo, heteroarilo, aril-heteroarilo, alquil-heteroarilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquil-ariloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino, con la salvedad de que Y puede estar sustituido en forma opcional con X^{11} o X^{12};

X^{11} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, o heteroarilalquilo, con la salvedad de que X^{11} puede estar sustituido adicionalmente en forma opcional con X^{12}; X^{12} es hidroxi, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarboniloxi, alquilureido, arilureido, halógeno, ciano, o nitro, con la salvedad de que dicho alquilo, alcoxi, y arilo pueden estar sustituidos

adicionalmente en forma opcional con restos seleccionados en forma independiente de X^{12};

R^1 es $-C(O)R^5$ o $-B(OR)_2$, donde R^5 es H, -OH, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-C_3F_7$, $-CF_2R_6$, $-R^6$, o $-C(O)R^7$ donde R^7 es H, -OH, $-OR^8$, $-CHR^9R^{10}$, o $-NR^9R^{10}$, donde R6, R^8, R^9 y R^{10} se seleccionan en forma independiente del grupo formado por H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)OR^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)NR^{12}R^{13}$, $-[CH(R^{1'})]_pS(O_2)R^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)R^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pCH(OH)R^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})R'$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)OR11$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)N(H)CH(R^{5'})C(O)OR^{11}$ y $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)N(H)CH(R^{5'})C(O)NR^{12}R^{13}$, donde $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13}, y R' se seleccionan en forma independiente del grupo formado por H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquil-arilo, alquil-heteroarilo, aril-alquil y heteroaralquilo;

Z se selecciona de O, N, C(H) o C(R);

W puede estar presente o ausente, y si W está presente, W se selecciona de C(=O), C(=S), C(=N-CN), o $S(O_2)$;

Q puede estar presente o ausente, y cuando Q está presente, Q es C(H), N, P, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, O, NR, S, o SO_2; y cuando Q está ausente, M puede estar presente o ausente; cuando Q y M están ausentes, A está ligado directamente a L;

1431 A50 1433

A es O, CH_2, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CRR')_p$, N(R), S, $S(O_2)$ o un enlace;

E es CH, N, CR, o un enlace doble hacia A, L o G;

G puede estar presente o ausente, y cuando G está presente, G es $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, o $(CRR')_p$; y cuando G está ausente, J está presente y E está conectado directamente al átomo de carbono en la Fórmula I como está ligado G;

J puede estar presente o ausente, y cuando J está presente, J es $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, o $(CRR')_p$, $S(O_2)$, N(H), N(R) u O; y cuando J está ausente, G está presente y E está ligado directamente a N como se muestra en la Formula I ligado a J;

L puede estar presente o ausente, y cuando L está presente, L es C(H), C(R), O, S o N(R); y cuando L está ausente, entonces M puede estar presente o ausente; y si M está presente y L está ausente, entonces M está ligado directa e independientemente a E, y J está ligado directa e independientemente a E;

M puede estar presente o ausente, y cuando M está presente, M es O, NR, S, $S(O_2)$, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ $(CHR\text{-}CHR')_p$, o $(CRR')_p$;

p es un número desde 0 hasta 6; y

R, R', R^2, R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo formado por H; alquilo de C_1-C_{10}; alquenilo de C_2-C_{10}; cicloalquilo de C_3-C_8; heterocicloalquilo de C_3-C_8, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, urea, cetona, aldehído, ciano, nitro, halógeno; (cicloalquil)alquilo y (heterocicloalquil)alquilo, donde dicho cicloalquilo está formado por tres hasta ocho átomos de carbono, y desde cero hasta seis átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo, y dicho alquilo tiene desde uno hasta seis átomos de carbono; arilo; heteroarilo; alquil-arilo; y alquil-heteroarilo;

1432 1439

donde dichos restos alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden estar sustituidos opcionalmente y en forma apropiada por medios químicos, donde dicho término "sustituido" se refiere a una sustitución opcional y apropiada químicamente con uno o más restos seleccionados del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterocíclico, halógeno, hidroxi, tio, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, urea, cetona, aldehído, ciano, nitro, sulfonamido, sulfóxido, sulfona, sulfonil urea, hidrazida, y hidroxamato; además donde dicha unidad N-C-G-E-L-J-N en la Fórmula I representa tanto una estructura anular cíclica de cinco miembros como una estructura anular cíclica de seis miembros con la salvedad de que cuando dicha unidad N-C-G-E-L-J-N representa una estructura anular cíclica de cinco miembros, o cuando la estructura anular bicíclica en la Fórmula I que comprende N, C, G, E, L, J, N, A, Q, y M representa una estructura anular cíclica de cinco miembros, entonces dicha estructura anular cíclica de cinco miembros carece de un grupo carbonilo como parte del anillo cíclico.

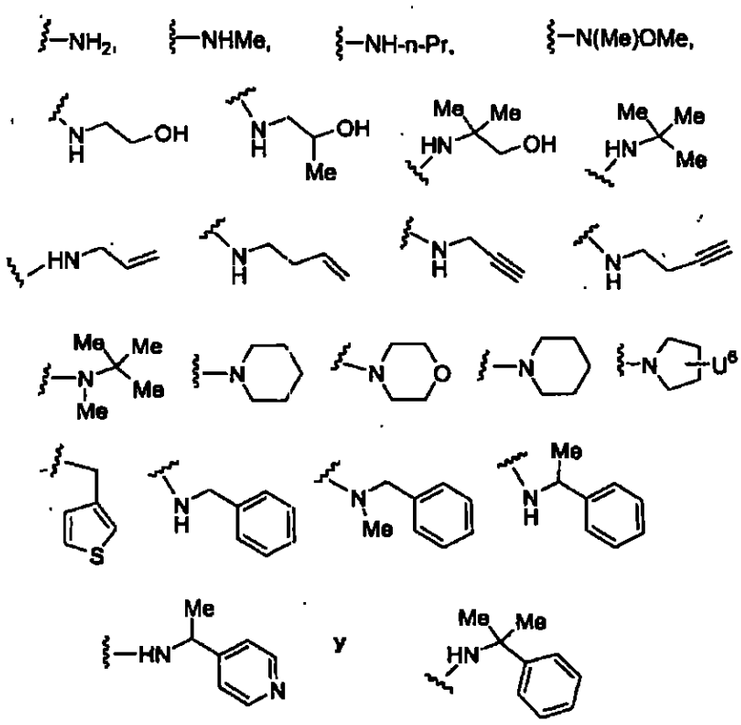
Entre las definiciones anteriores para los diferentes restos de Fórmula I, los grupos preferidos para los diferentes restos son de la siguiente manera: La definición preferida para R^1 es $-C(O)R^5$ donde R^5 es H, -OH, $-C(O)OR^8$ o $-C(O)NR^9R^{10}$, donde R^8, R^9 y R^{10} se definieron con anterioridad. El resto aún más preferido para R^1 es $-C(O)C(O)NR^9R^{10}$, donde R9 es H; y R^{10} es H, $-R^{14}$, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)OR^{11}$, $-[CH(R^{11})]_pC(O)NR^{12}R^{13}$, $-[CH(R^{1'})]_pS(O_2)R^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pS(O_2)NR^{12}R^{13}$, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)R^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)NR^{12}R^{13}$, o $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})$ (R'), donde R^{14} es H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquil-arilo, alquil-heteroarilo, aril-alquilo, alquenilo, alquinilo o heteroaralquilo.

Entre los anteriores para R^{10}, los restos preferidos para R^{10} are: H, $-R^{14}$, $-CH(R^{1'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)NR^{12}R^{13}$,

1433 1435

$-CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})S(O_2)R^{11}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})S(O_2)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)R^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)NR^{12}R^{13}$, o $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})$ (R'), donde $R^{1'}$ es H o alquilo, y $R^{2'}$ es fenilo, fenilo sustituido, fenilo sustituido con un heteroátomo, tiofenilo, cicloalquilo, piperidilo o piridilo.

Los restos más preferidos son: para $R^{1'}$ es H, para R^{11} es H, metilo, etilo, alilo, tertbutilo, bencilo, α-metilbencilo, α,α-dimetilbencilo, 1-metilciclopropilo o 1-metilciclopentilo; para R' es hidroximetilo o $-CH_2C(O)NR^{12}R^{13}$ donde $NR^{12}R^{13}$ se selecciona del grupo formado por:

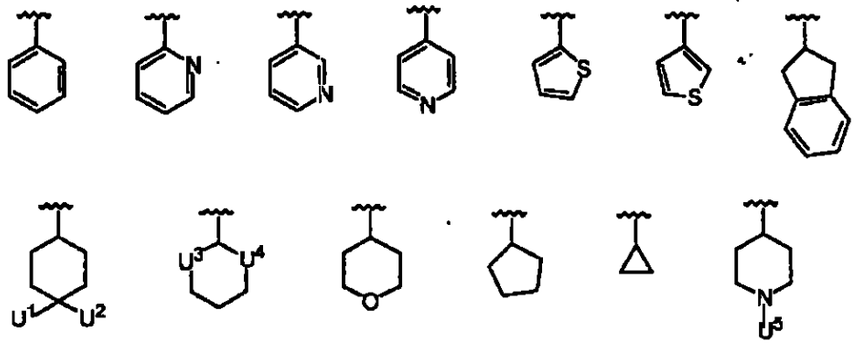


donde U^6 es H, OH, o CH_2OH;

R^{14} se selecciona, con preferencia, del grupo formado por: H, Me, Et, *n*-propilo, metoxi, ciclopropilo, *n*-butilo, 1-but-3-inilo, bencilo, α-metilbencilo, fenetilo, alilo, 1-but-3-enilo, OMe y ciclopropilmetilo;

1434 1036

y $R^{2'}$ se selecciona, con preferencia, en forma independiente, del grupo formado por:



donde

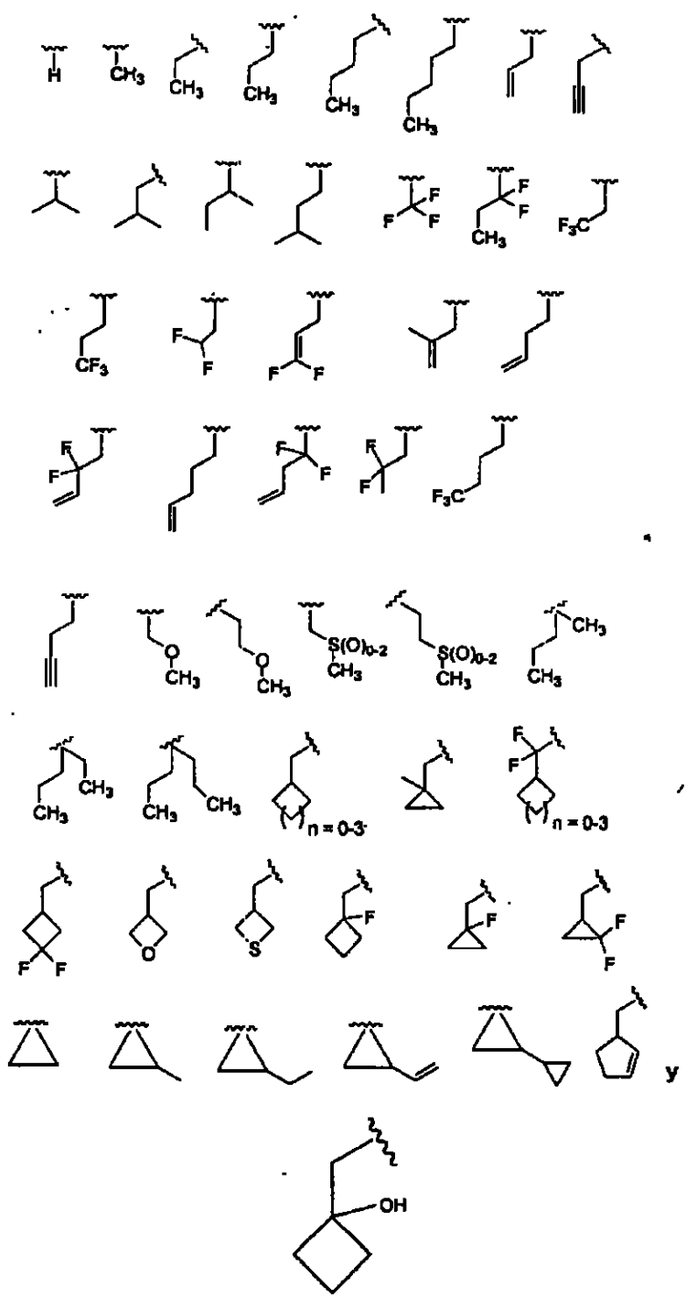
U^1 y U^2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo formado por H, F, CH_2COOH, CH_2COOMe, CH_2CONH_2, $CH_2CONHMe$, CH_2CONMe_2, azido, amino, hidroxilo, amino sustituido e hidroxilo sustituido;

U^3 y U^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O y S;

U^5 se selecciona de los restos formados por alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroalquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo o una de sus combinaciones.

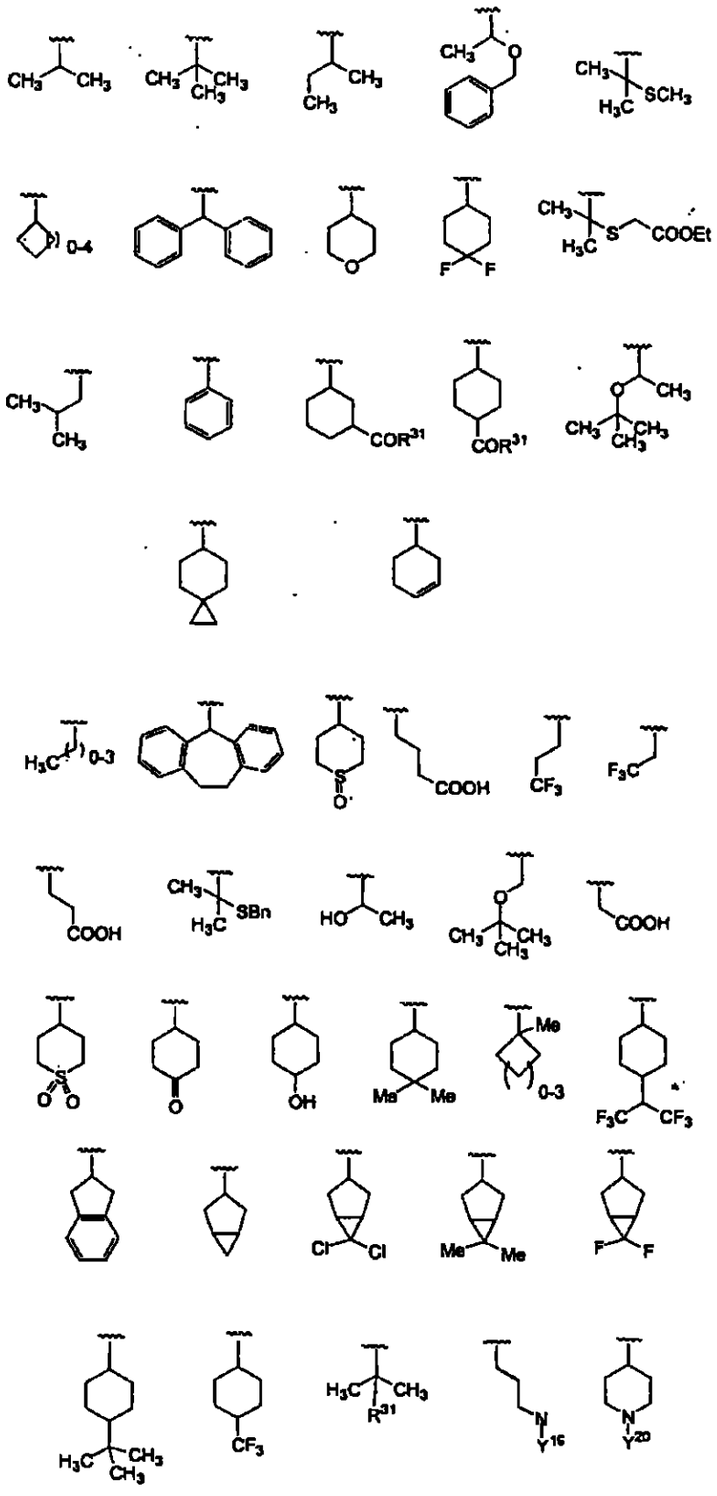
Los restos preferidos para R^2 son:

1435 1432



Los restos preferidos para R^3 son:

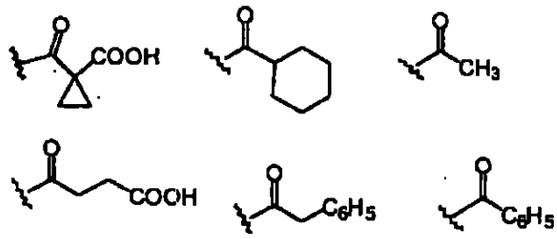
1436 1438


0-4
0-3
COR31
COR31
COOH
CF3
F3C
COOH
SBn
HO
COOH
OH
Me
Me
Me
0-3
F3C
CF3
Cl
Cl
Me
Me
F
F
CF3
R31
N
Y16
N
Y20

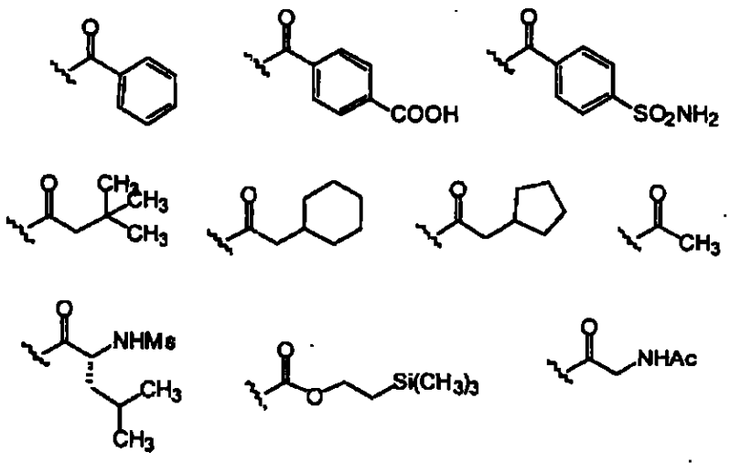
1437 1456 1439

donde R^{31} = OH u OH-alquilo;

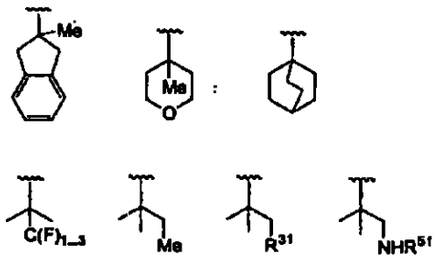
Y^{19} se selecciona de los siguientes restos:



y Y^{20} se selecciona de los siguientes restos:



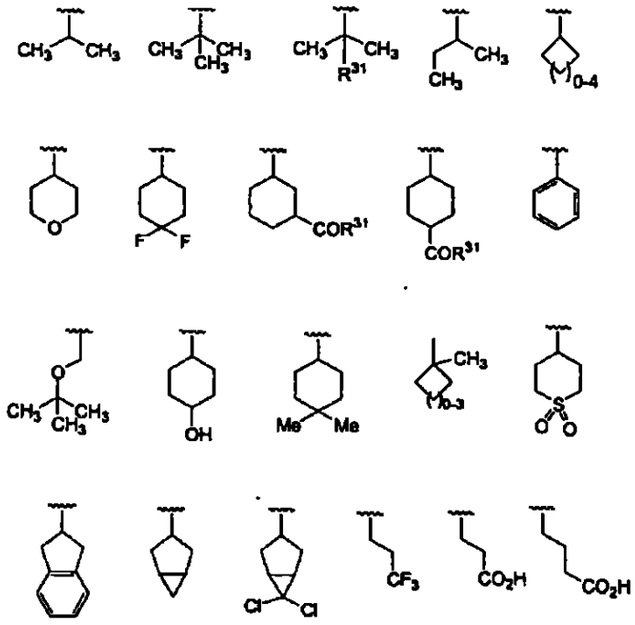
Los restos más preferidos para R^3 son:



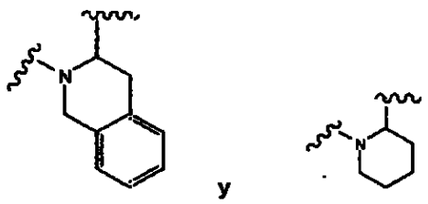
donde R^{51} = H, -$COCH_3$, -COOtBu o -CONHtBu.

Los restos más preferidos para R^3 son:

1438 AS 1440

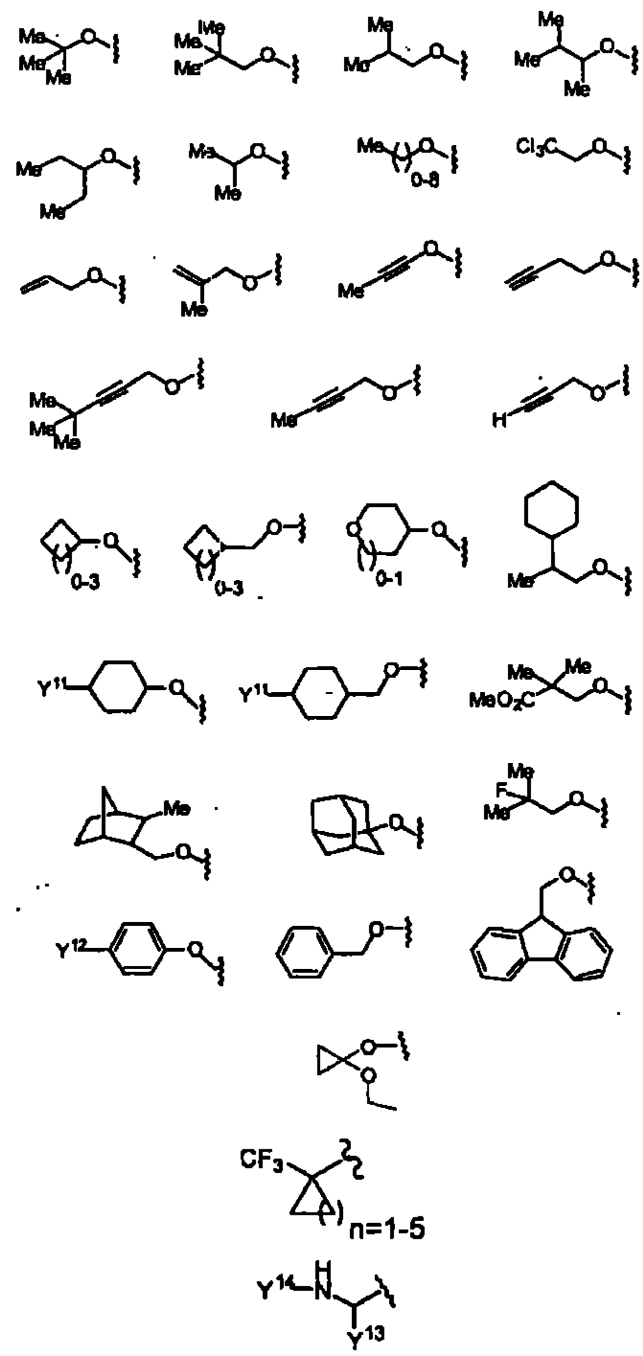


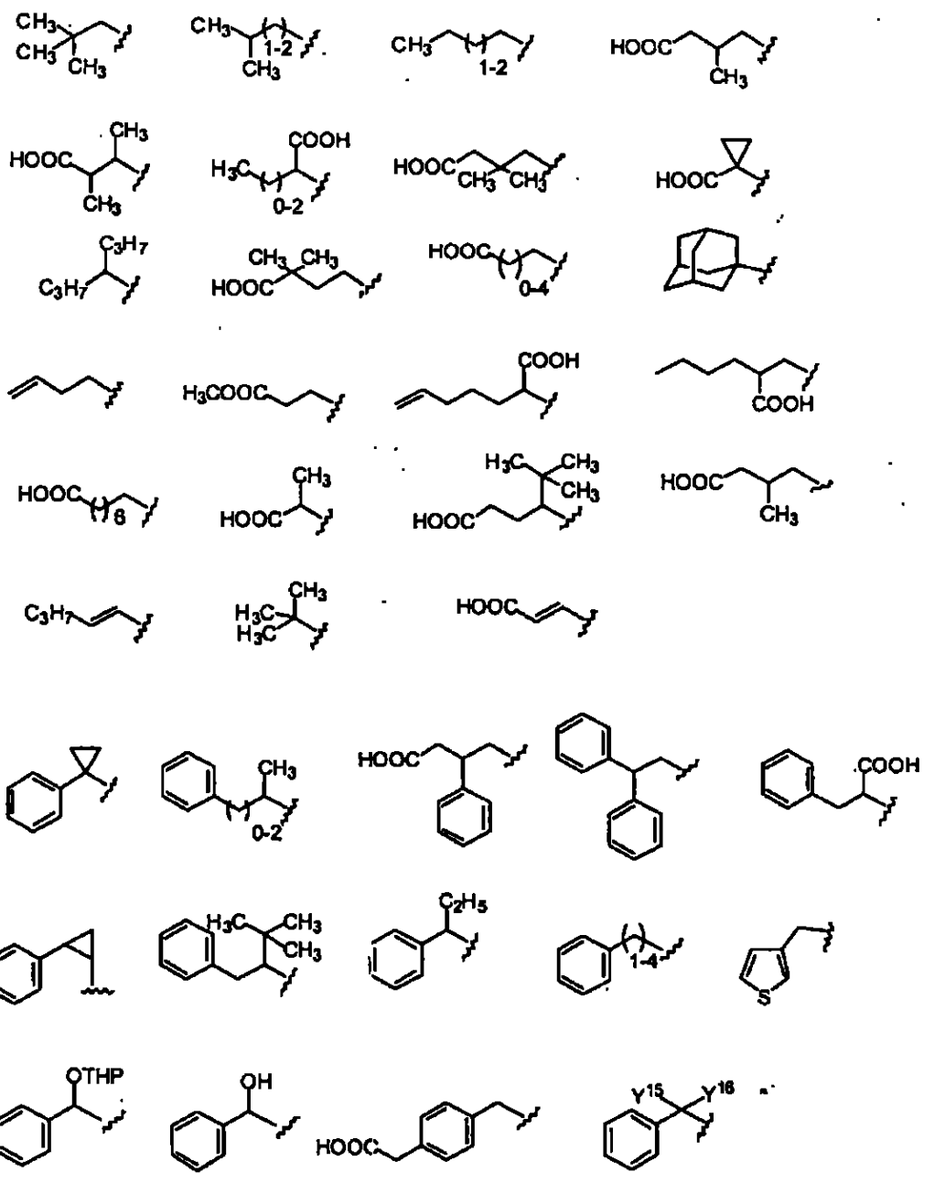
Algunos otros restos preferidos son: para Z es N, para R^4 es H, y para W es C=O. En forma adicional, el resto Z-C-R^3 en la Fórmula I, cuando R^4 está ausente, puede estar representado por las siguientes estructuras:



y

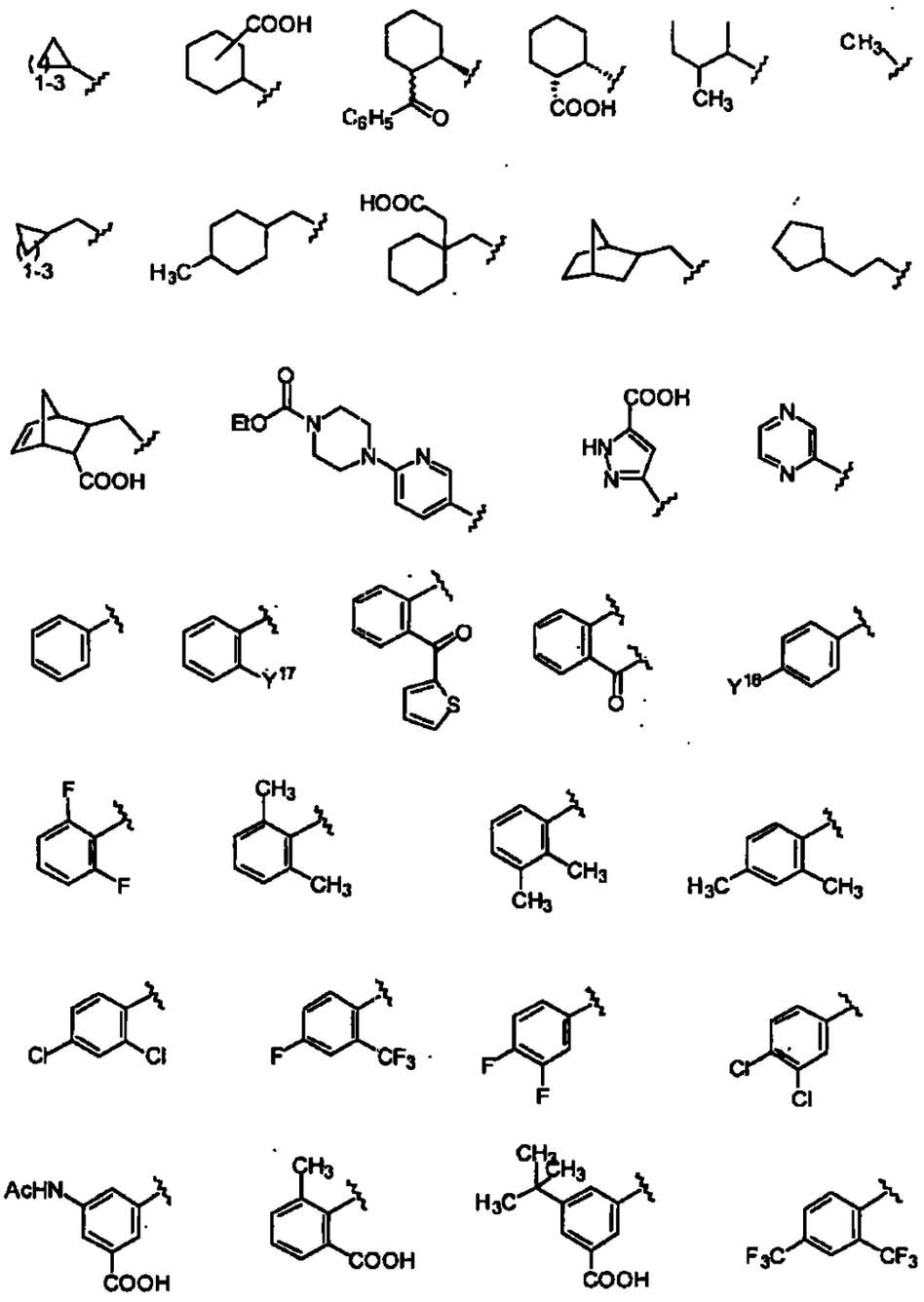
Los restos preferidos para Y son:



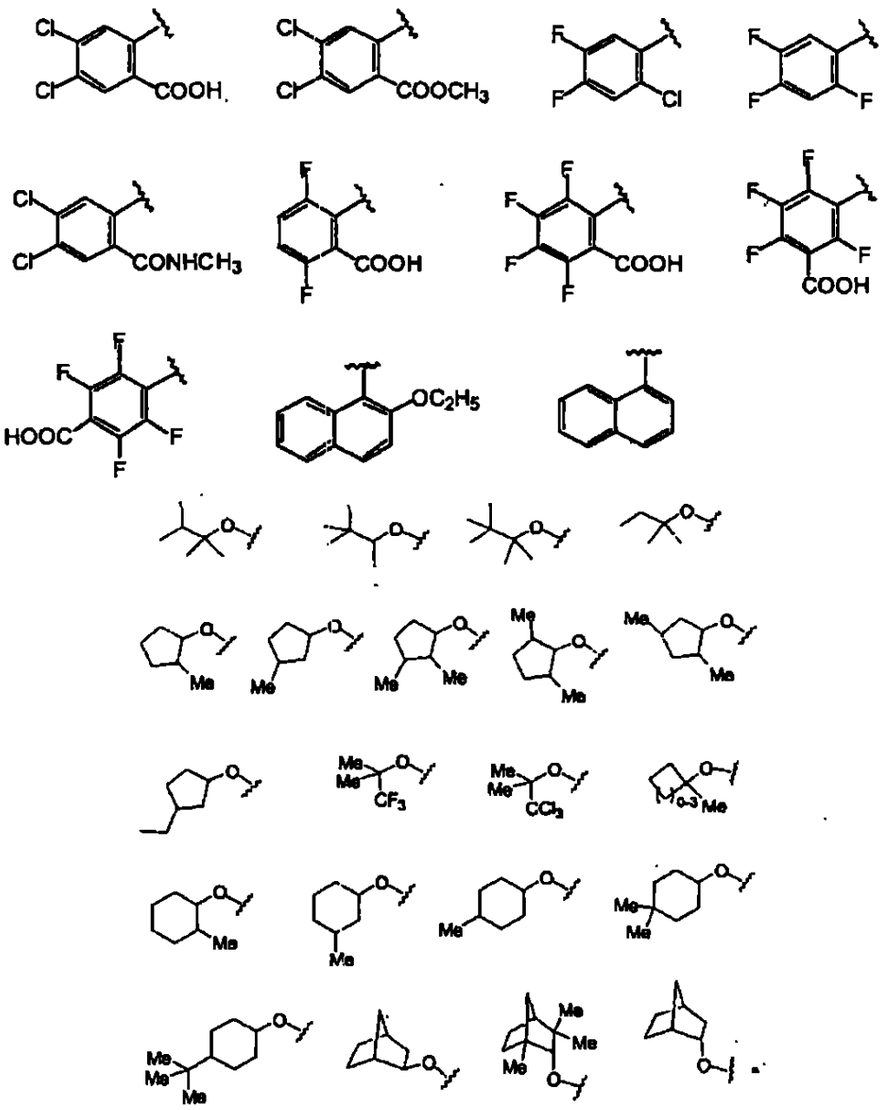


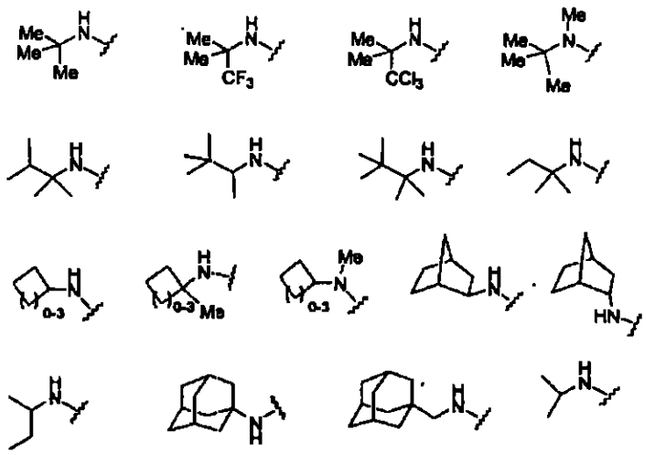
- 1441

A60
1443



1442



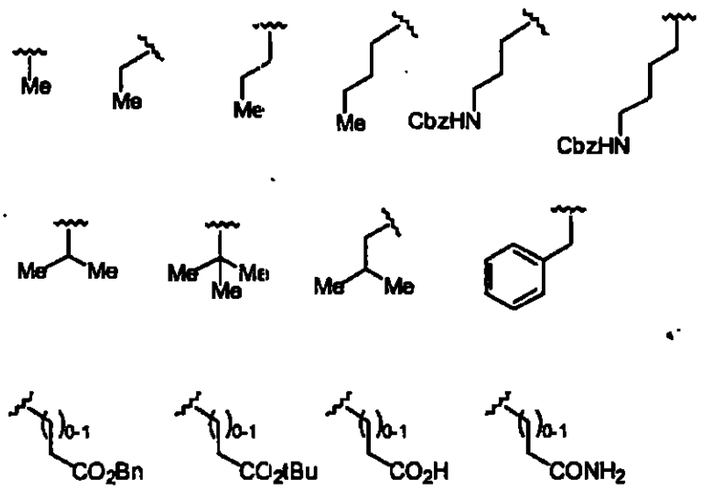


donde:

Y^{11} se selecciona de H, COOH, COOEt, OMe, Ph, OPh, NHMe, NHAc, NHPh, $CH(Me)_2$, 1-triazolilo, 1-imidazolilo, y $NHCH_2COOH$;

Y^{12} se selecciona de H, COOH, COOMe, OMe, F, Cl, o Br;

Y^{13} se selecciona de los siguientes restos:



Y^{14} se selecciona de $MeS(O)_2$, Ac, Boc, ¡Boc, Cbz, o Alloc;

Y^{15} e Y^{16} se seleccionan en forma independiente de alquilo, arilo, heteroalquilo y heteroarilo;

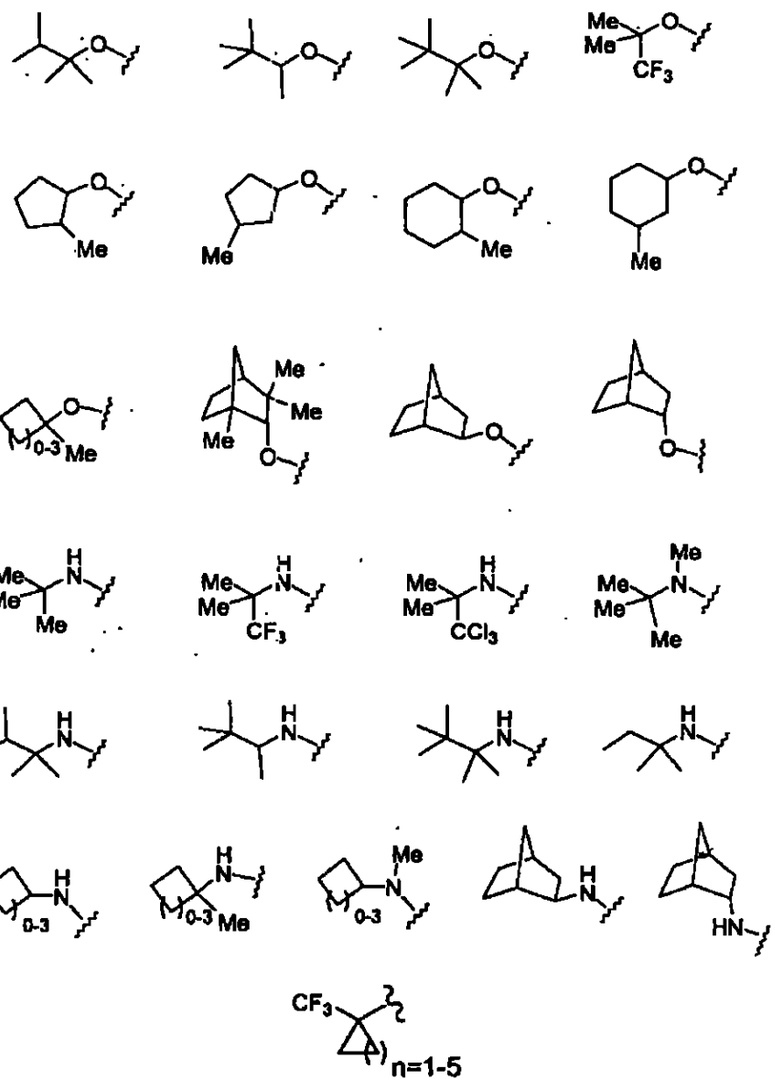
Y^{17} es $-CF_3$, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, -OH, $-C(O)OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_6H_5$, $-C_6H_5$, $-C(O)C_6H_5$, $-NH_2$, o -C(O)OH; e

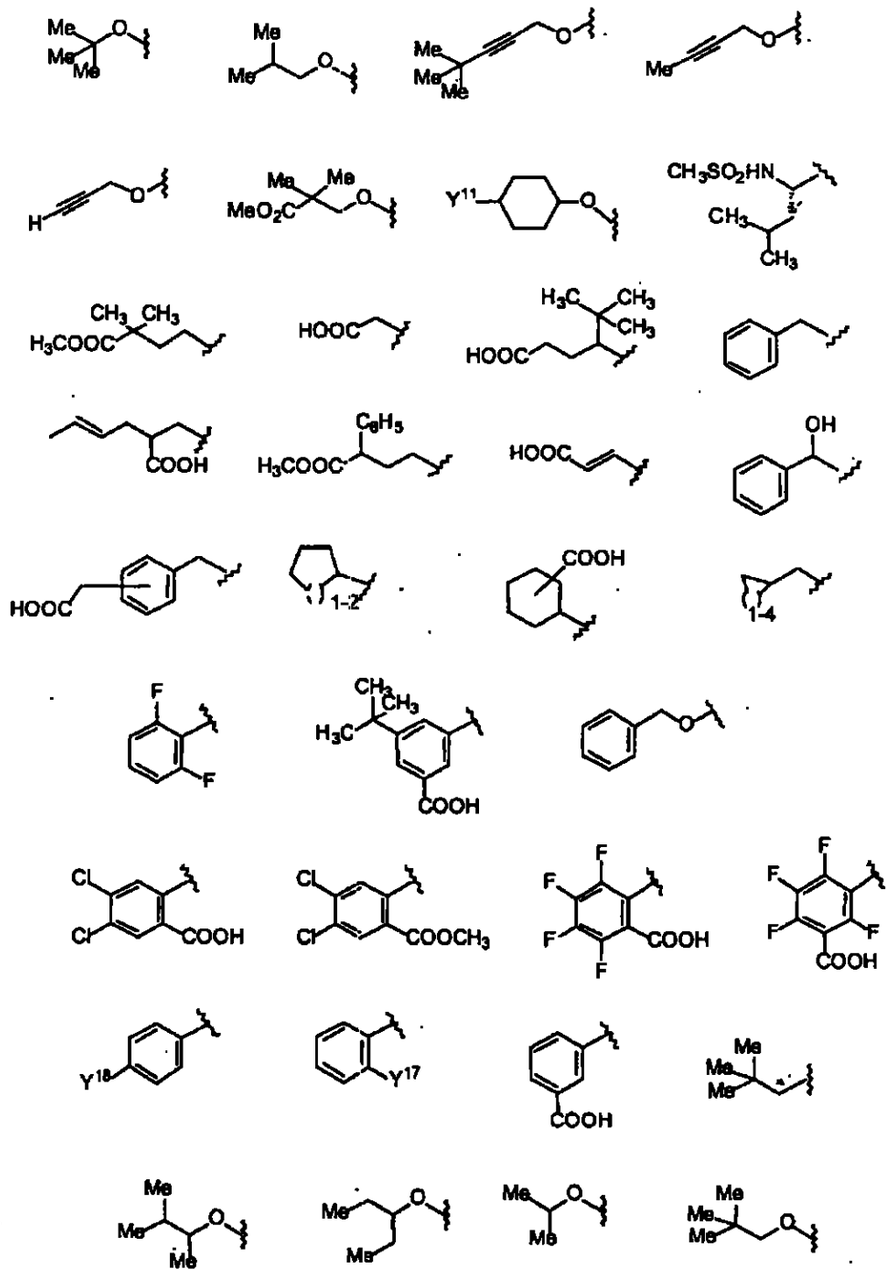
1446

Y^{18} es $-C(O)OCH_3$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, F, $-OCH_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-S(O_2)NH_2$, o $-NHCOCH_3$.

Y puede estar representado con mayor preferencia por:

1445


Me
Me
CF3
Me
Me
Me
Me
0-3
Me
Me
Me
Me
Me
Me
CF3
Me
Me
CCl3
Me
Me
Me
Me
0-3
0-3
Me
Me
0-3
HN
CF3
n=1-5



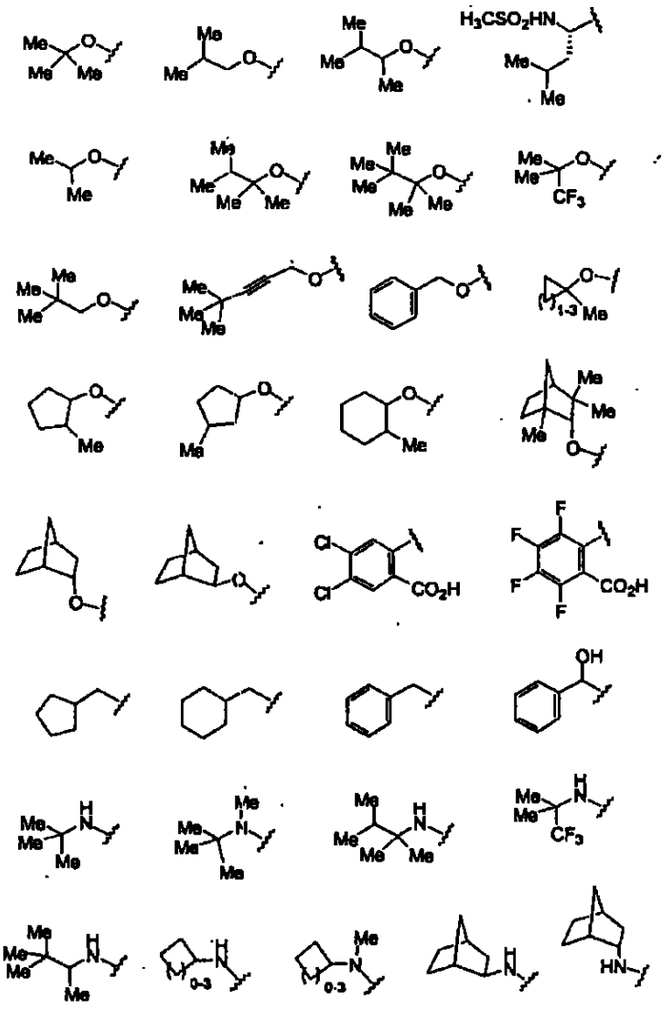
donde:

Y^{17} = CF_3, NO_2, $CONH_2$, OH, NH_2, o COOH;

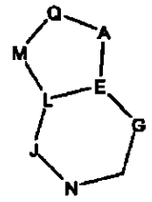
Y^{18} = F, COOH.

Los restos aún más preferidos para Y son:

1447 1466 1449



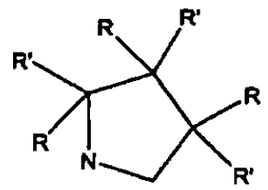
Como se muestra en la Fórmula I, la unidad:



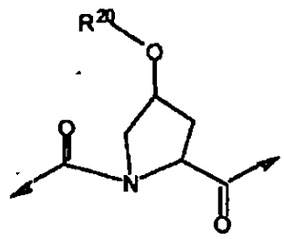
representa una estructura anular cíclica, que puede ser una estructura anular de cinco miembros o de seis miembros. Cuando ese anillo cíclico representa un anillo cíclico de cinco miembros, un requerimiento de esta invención es que el anillo cíclico de cinco miembros no contenga un grupo carbonilo como parte de la

1448 1450

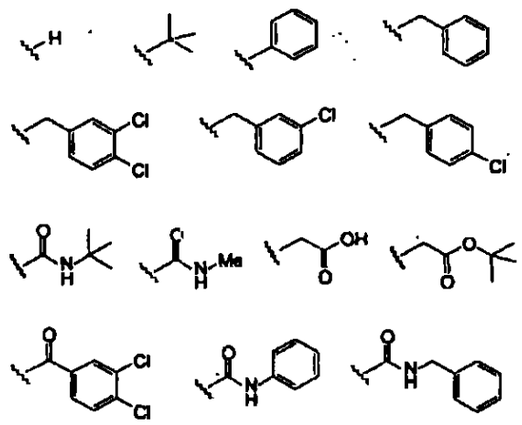
estructura anular cíclica. Con preferencia, ese anillo de cinco elementos tiene la estructura:



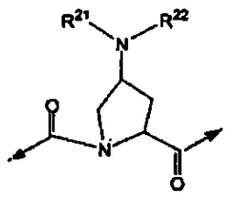
donde R y R' son como se los definió con anterioridad. Las representaciones preferidas para la estructura anular cíclica de cinco miembros es:



donde R^{20} se selecciona de los siguientes restos:



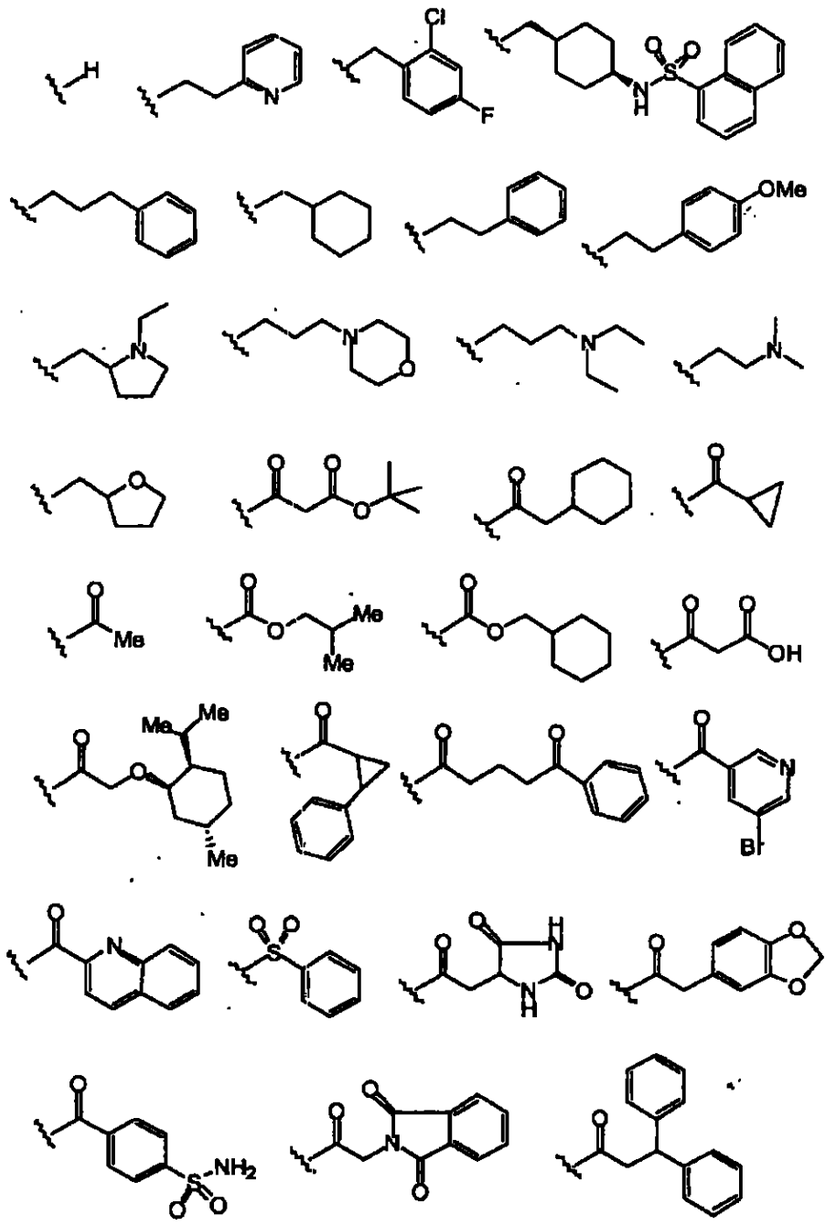
Además, ese anillo de cinco miembros, junto con sus dos carbonilos exocíclicos adyacentes, puede esta representado de la siguiente manera:



en cuyo caso, R^{21} y R^{22} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente de los siguientes restos:

1450

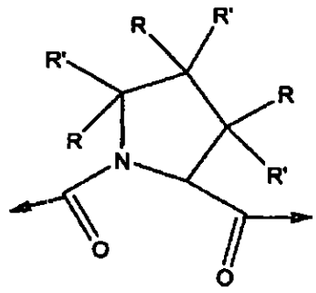
A19
A0.1
1452



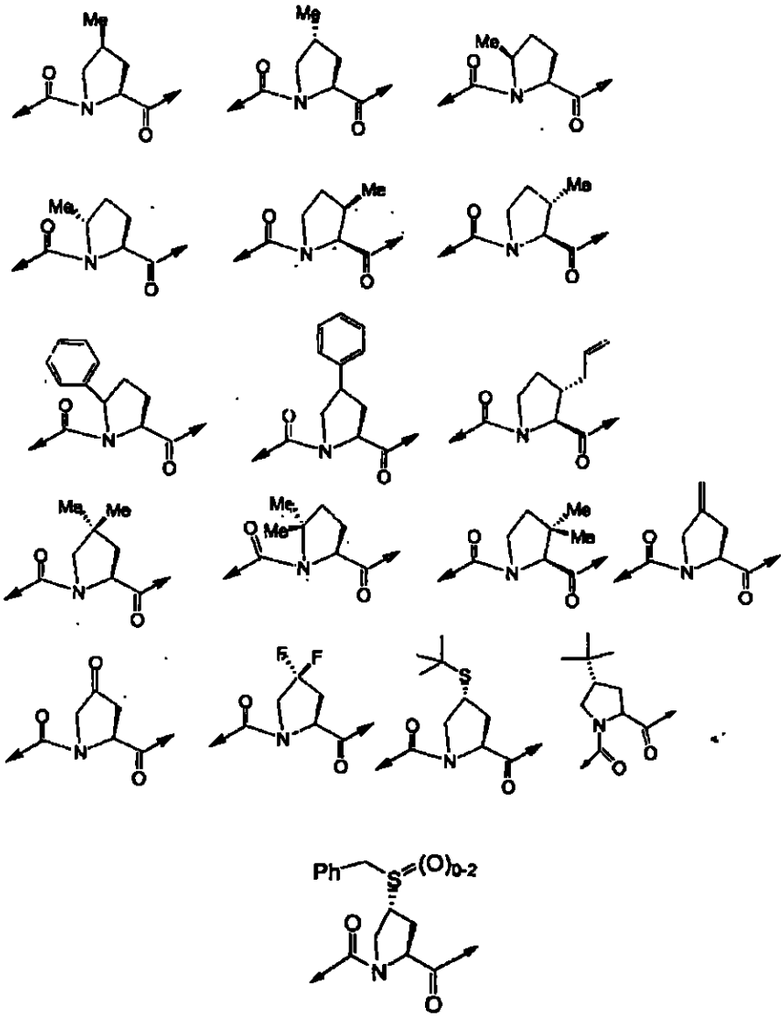
Algunas ilustraciones para la estructura anular de cinco miembros:

1451

A20
1453

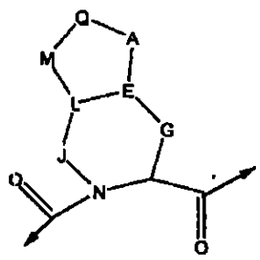


son las siguientes:

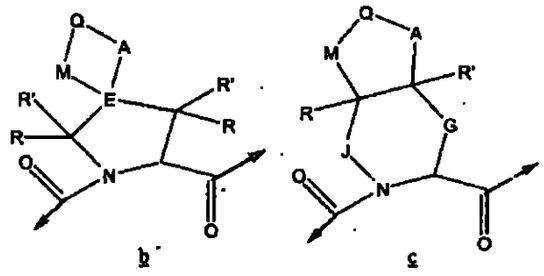


En forma adicional, la unidad:

1452

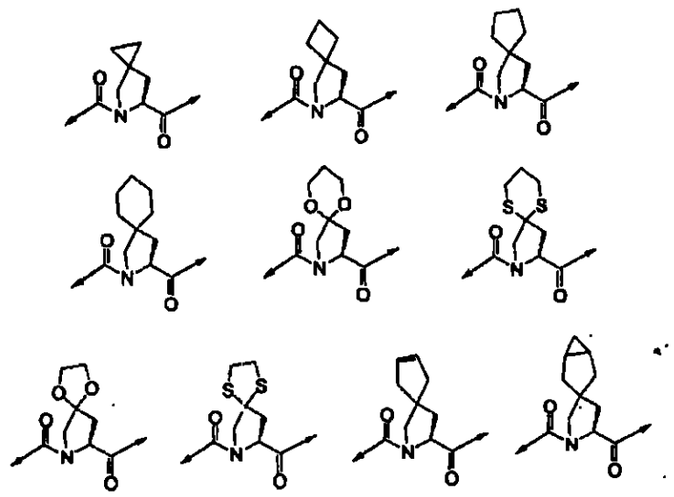


en la fórmula I puede estar representada por las siguientes estructuras b y c:



b c

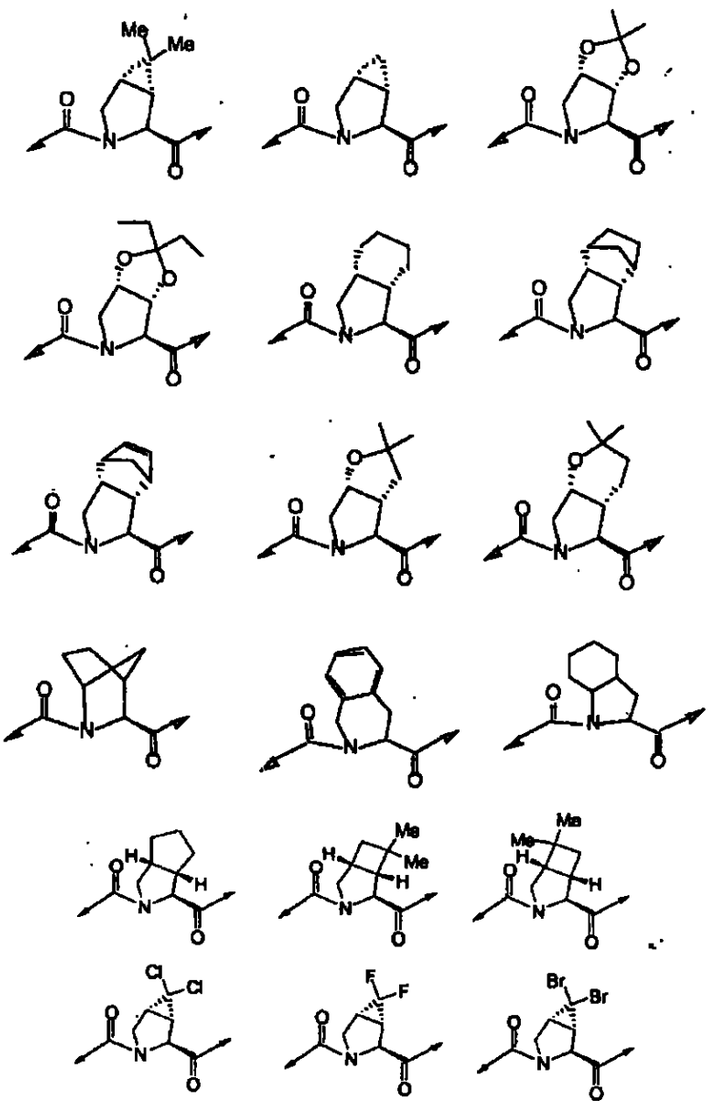
Las definiciones preferidas para b son:

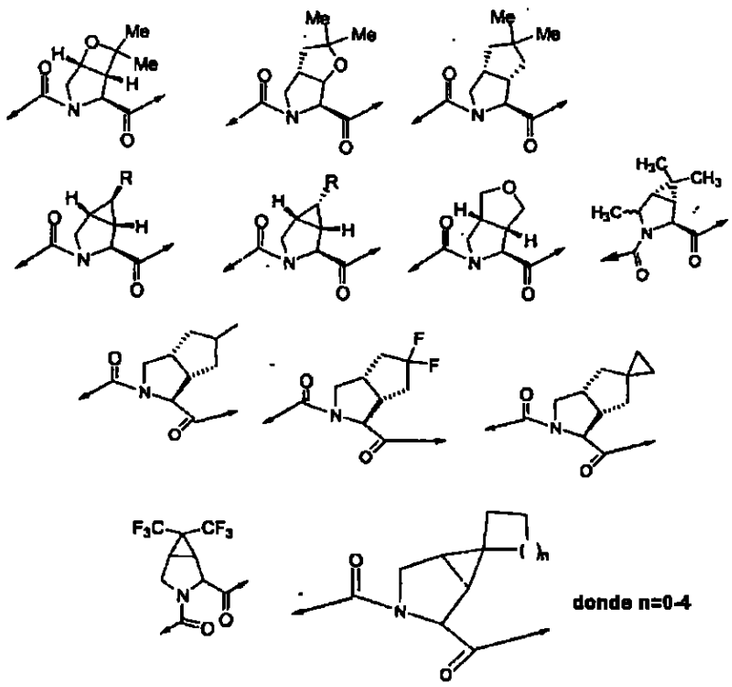


En c, G y J se seleccionan en forma independiente del grupo formado por $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$ y $(CRR')_p$; A y M se seleccionan en forma independiente del grupo formado por O, S, SO_2, NR, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, y $(CRR')_p$ y Q es CH_2, CHR, CRR', NH, NR, O, S, SO_2, NR $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ y $(CRR')_p$. Las definiciones preferidas para c son:

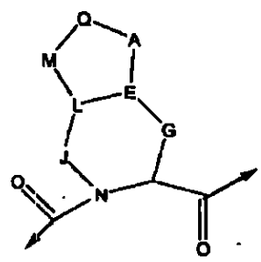
1453

A72
1455



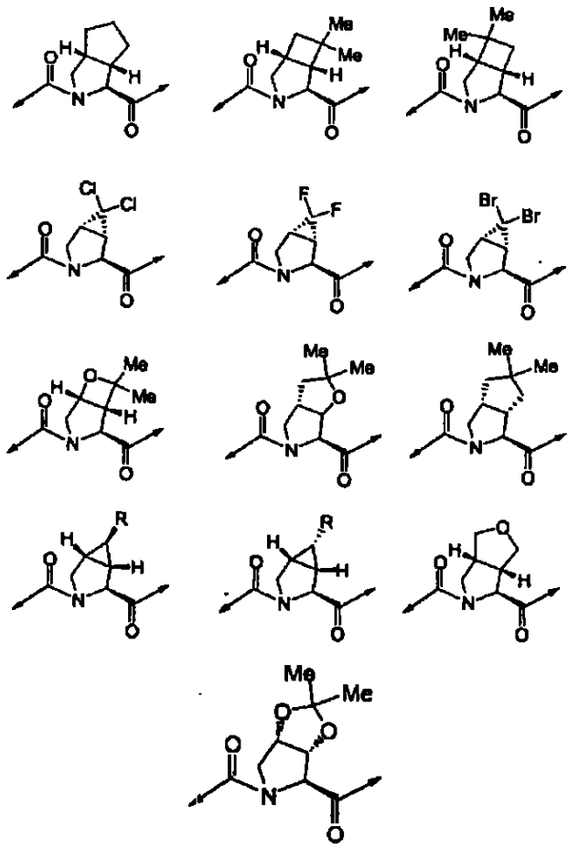


Cuando la estructura anular cíclica se presenta como:

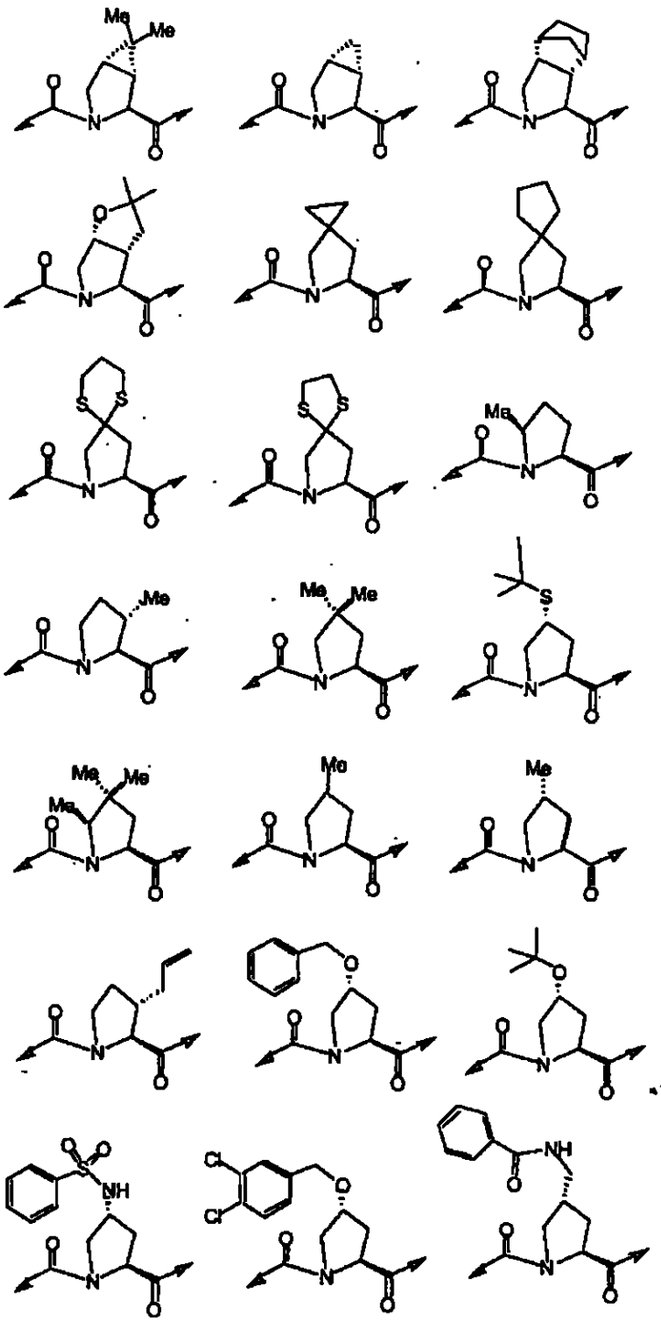


las ilustraciones más preferidas son las siguientes:

1455 1457



1456 A25 1458

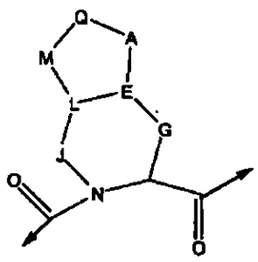


Algunos de los restos aún preferidos para la unidad:

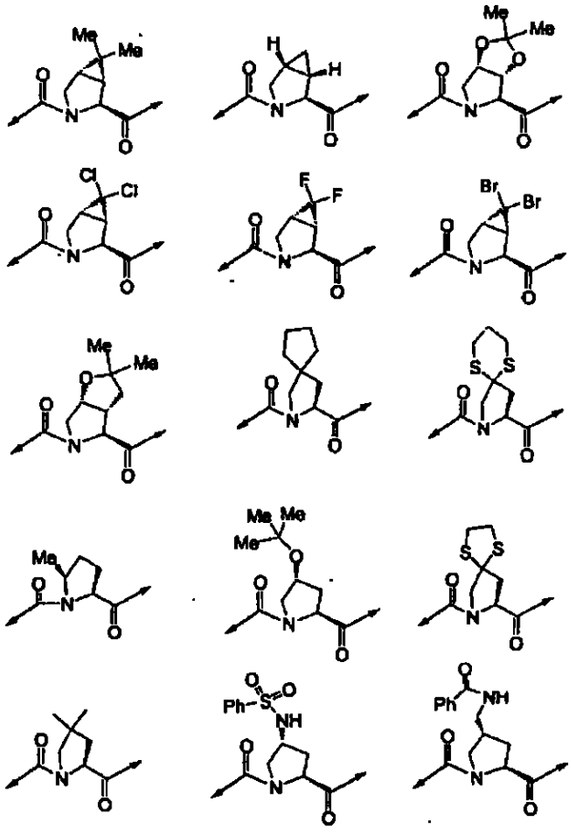
1457

1456

1454



que se mostró anteriormente son:



Salvo que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que las personas expertas en el arte al cual la invención pertenece le asignan comúnmente. Así, por ejemplo, el término alquilo (que incluye las porciones alquílicas del alcoxi) se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada

1458
1460

a través de la eliminación de un solo átomo que tiene desde 1 hasta 8 átomos de carbono, con preferencia desde 1 hasta 6;

arilo - representa un grupo carbocíclico que tiene desde 6 hasta 14 átomos de carbono y que tiene por lo menos un anillo bencenoide, con todos los átomos de carbono aromáticos sustituibles disponibles considerados como posibles puntos de unión. Los grupos arilo preferidos incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo e indanilo, y especialmente fenilo y fenilo sustituido;

aralquilo - representa un resto que tiene un grupo arilo ligado a través de un alquilo inferior;

alquilarilo - representa un resto que contiene un alquilo inferior ligado a través de un grupo arilo;

cicloalquilo - representa un anillo carbocíclico saturado que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono, con preferencia 5 ó 6, opcionalmente sustituido.

heterocíclico - representa, además de los grupos heteroarilo definidos a continuación, grupos orgánicos cíclicos saturados o insaturados que tienen por lo menos un átomo de O, S y/o N interrumpiendo una estructura anular carbocíclica formada por un anillo o dos anillos fusionados, donde cada anillo tiene 5, 6 ó 7 miembros y puede o no tener enlaces dobles que carecen de electrones pi no localizados, cuya estructura anular tiene desde 2 hasta 8, con preferencia desde 3 hasta 6 átomos de carbono, por ej., 2- ó 3-piperidinilo, 2- ó 3-piperazinilo, 2- ó 3-morfolinilo o 2- ó 3-tiomorfolinilo;

halógeno - representa flúor, cloro, bromo y yodo;

heteroarilo - representa un grupo orgánico cíclico que tiene por lo menos un átomo de O, S y/o N interrumpiendo una estructura anular carbocíclica y tiene un número suficiente de electrones pi no localizados para dar el carácter aromático, donde el grupo heterocíclico aromático tiene desde 2 hasta 14, con preferencia 4 ó 5 átomos de carbono, por ej., 2-, 3-, ó 4-piridilo, 2- ó 3-furilo, 2-ó 3-tienilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 2- ó 4-imidazolilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo ó

1459 1461

3- ó 4-piridazinilo, etc. Los grupos heteroarilo preferidos son 2-, 3- y 4-piridilo; dichos grupos heteroarilo pueden estar, además, sustituidos en forma opcional. Adicionalmente, salvo que se defina lo contrario en forma específica, como se indicó con anterioridad, el término "sustituido o no sustituido", o "sustituido en forma opcional" se refiere al resto sujeto que está sustituido en forma opcional y apropiado para la química con un resto perteneciente a R^{12} o R^{13}. Según se usa aquí, "profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de fármacos que, luego de la administración a un paciente, liberan el fármaco *in vivo* a través de algunos procesos químicos o fisiológicos (por ej., un profármaco que luego de llevarse al pH fisiológico o a través de la acción enzimática se convierte en la forma de fármaco deseada).

Además, se incluyen en la invención los tautómeros, los rotámeros, los enantiómeros y otros isómeros ópticos, como también los profármacos, de los compuestos de Fórmula I, como también sus sales, solvatos y sus derivados aceptables para uso farmacéutico.

Una característica adicional de la invención es la de composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo un compuesto de Fórmula I (o sus sales, solvatos o isómeros) junto con un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

La invención provee, además, métodos para preparar compuestos de fórmula I, como también métodos para tratar enfermedades como, por ejemplo, el HCV, el SIDA (Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida), y trastornos relacionados. Los métodos para el tratamiento comprenden la administración a un paciente que sufre de dicha enfermedad o enfermedades de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I.

1460

Se describe, además, el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del HCV, del SIDA y trastornos relacionados.

Se describe, además, un método para el tratamiento de un trastorno asociado con el virus de la hepatitis C, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos de la invención.

Se describe, además, un método para modular la actividad de la proteasa del virus de la hepatitis C (HCV), que comprende el contacto de la proteasa del HCV con uno o más compuestos de la invención.

Se describe, además, un método para tratar, prevenir, o aliviar uno o más de los síntomas de la hepatitis C, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la invención. La proteasa del HCV es la proteasa NS3 ó NS4a. Los compuestos de la invención inhiben dicha proteasa. Éstos además modulan el procesamiento del polipéptido del virus de la hepatitis C (HCV).

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

En una realización, la presente invención describe compuestos de fórmula I como inhibidores de la proteasa del HCV, en especial la proteasa serina NS3/NS4a del HCV, o uno de sus derivados aceptables para uso farmacéutico, donde las diferentes definiciones se proveyeron con anterioridad.

Los compuestos representativos de la invención, que presentan excelente actividad de inhibición de la proteasa del HCV se enumeran a continuación en las **Tablas 1 hasta 5** junto con su actividad (rangos de los valores Ki* en nanomolar, nM). Varios compuestos, como también compuestos adicionales, se describen en forma adicional en las Reivindicaciones.

Tabla 1: Compuestos y Resultados Continuos de Valoración de la Proteasa del HCV

1461 1463

Compuesto del Ejemplo No.	Rango de Ki*
1	C
2	C
3	C
4	C
5	C
6	C
7	C
8	C
9	C
10	C
11	C
12	C
13	C
14	C
15	C
16	C
17	C
18	C
19	C
20	C
21	C
22	C
23	C
24	C
25	C
26	C
27	C
28	C
29	C
30	C
31	C
32	C
33	C
34	C
35	C
36	C
37	C
38	C
39	C
40	C
41	C
42	C
43	C
44	C
45	C

1462 A84 1464

Compuesto del Ejemplo No.	Rango de Ki*
46	C
47	C
48	C
49	C
50	C
51	C
52	C
53	C
54	C
55	C
56	C
57	C
58	C
59	C
60	C
61	C
62	C
63	C
64	C
65	C
66	C
67	C
68	B
69	C
70	C
71	B
72	C
73	B
74	C
75	C
76	A
77	B
78	A
79	C
80	A
81	C
82	A
83	B
84	C
85	C
86	B
87	B
88	A
89	B
90	C

1485

1465

Compuesto del Ejemplo No.	Rango de Ki*
91	C
92	C
93	C
94	C
95	C
96	C
97	C
98	B
99	B
100	A
101	A
102	C
103	C
104	C
105	C
106	C
107	B
108	A
109	A
110	A
111	A
112	A
113	B
114	A
115	B
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	B
122	B
123	A
124	B
125	B
126	B
127	A
128	A
129	A
130	B
131	A
132	A
133	A
134	B
135	A

1484 1466

Compuesto del Ejemplo No.	Rango de Ki*
136	A
137	A
138	A
139	A
140	B
141	A
142	A
143	B
144	B
145	C
146	A
147	A
148	B
149	A
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	B
156	B
157	B
158	C
159	B
160	A
161	A
162	A
163	C
164	A
165	C
166	B
167	A
168	C
169	B
170	B
171	A
172	A
173	A
174	A
175	A
176	B
177	B
178	A
179	A
180	B

1465

Compuesto del Ejemplo No.	Rango de Ki*
181	A
182	B
183	A
184	A
185	A
186	A
187	A
188	A
189	B
190	B
191	B
192	A
193	A
194	B
195	A
196	B
197	A
198	A
199	A
200	A
201	B
202	A
203	B
204	B
205	B
206	B
207	B
208	A
209	A
210	A
211	A
212	A
213	B
214	B
215	B
216	B
217	C
218	A
219	A
220	A
221	A
222	A
223	B
224	C
225	C

1486

Compuesto del Ejemplo No.	Rango de Ki*
226	A
227	A
228	C
229	A
230	A
231	A
232	C
233	C
234	C
235	C
236	B
237	C
238	A
239	C
240	A
241	C
242	B
243	C
244	B
245	C
246	B
247	A
248	A
249	C
250	C
251	B
252	C
253	C
254	B
255	B
256	A
257	C
258	A
259	A
260	C
261	C
262	A
263	B
264	B
265	C
266	B
267	A
268	C
269	A
270	C

1467 1469

Compuesto del Ejemplo No.	Rango de Ki*
271	A
272	C
273	C
274	C
275	C
276	A
277	B
278	A
279	B
280	A
281	C
282	C
293	C
284	C
285	C
286	C
287	C
288	B
289	B
290	C
291	C
292	C
293	C
294	C
295	C
296	B
297	C
298	C
299	B
300	B
301	C
302	C
303	B
304	C
305	C
306	C
307	B
308	B
309	C
310	C
311	C
312	C
313	B
314	A
315	B

1466

Compuesto del Ejemplo No.	Rango de Ki*
316	B
317	A
318	A
319	A
320	A
321	C
322	C
323	C
324	C
325	A
326	A
327	C
328	B
329	B
330	A
331	A
332	A
333	B
334	B
335	B
336	A
337	A
338	C
339	A
340	C
341	C
342	C
343	A
344	C
345	C
346	C
347	B
348	B
349	C
350	C
351	C
352	C
353	C
354	C
355	C
356	A
357	A
358	C
359	A
360	B

1469

1471

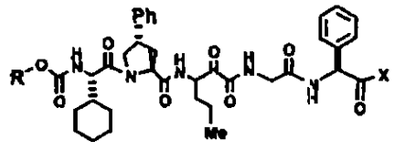
361		B
362		C

Rango de Ki* de valoración continua de HCV.

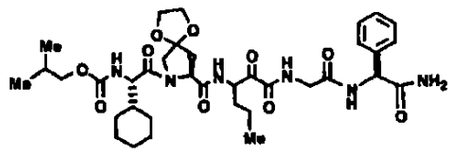
Categoría A = 1-100 nM; Categoría B = 101-1.000 nm; Categoría C > 1.000 nM.

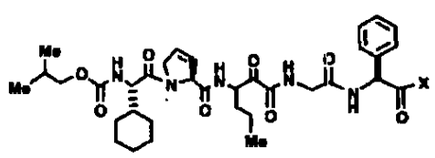
Algunos de los tipos de los compuestos de la invención y los métodos para sintetizar los diferentes tipos de los compuestos de la invención de Fórmula I se enumeran a continuación, luego se describen en forma esquemática, seguido de los Ejemplos ilustrativos.

1470 1472

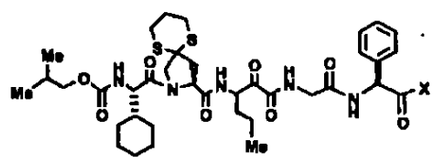


(R = t-butile, X = NH2)
(R = Isobutile, X = NH2)
(R = t-butile, X = OH)
(R = tricloroetile, X = OH)

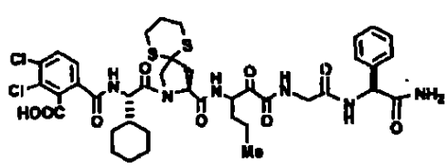


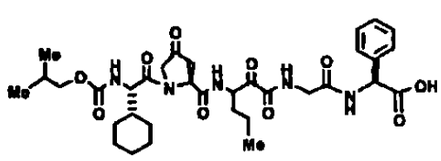


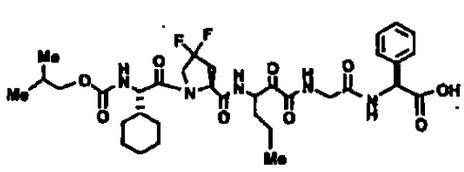
(X = O^{t}Bu)
(X = OH)

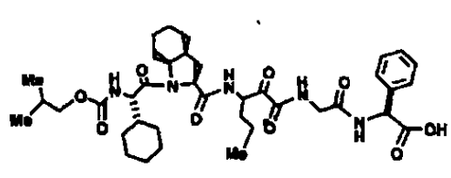


(X = OH)
(X = O^{t}Bu)
(X = NH_2)
(X = NHMe)
(X = NMe_2)



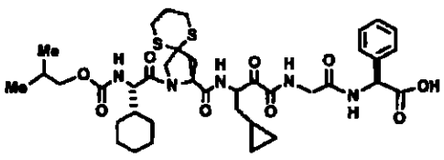


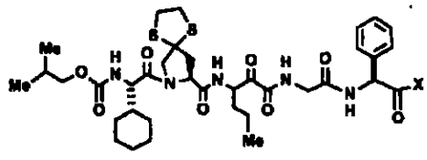




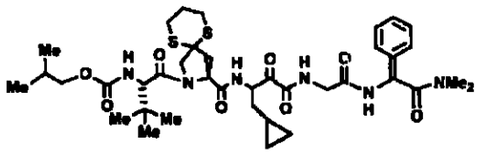
1471

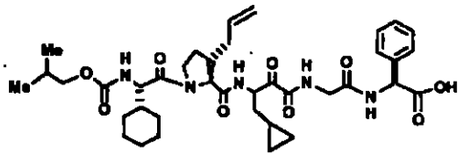
1423

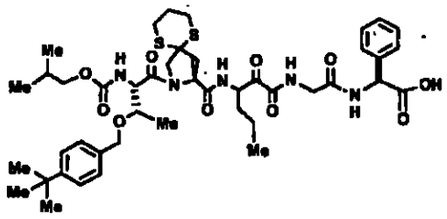


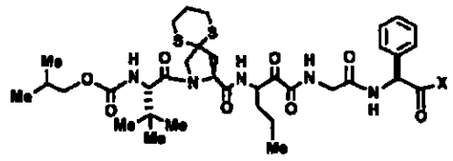


(X = NH_2)
(X = NMe_2)
(X = NHMe)
(X = OH)

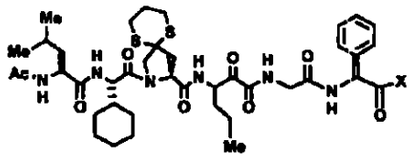


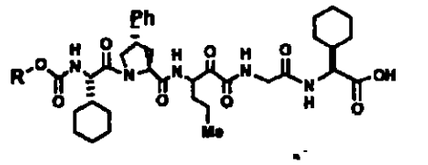






(X = O^{t}Bu)
(X = OH)
(X = NH_2)
(X = NMe_2)

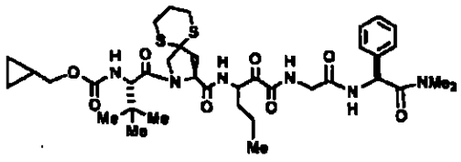


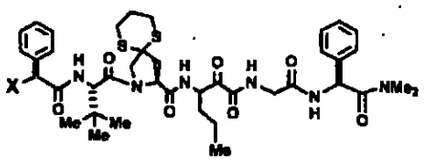


(X = O^{t}Bu)
(X = OH)
(X = NH_2)
(X = NMeOMe)

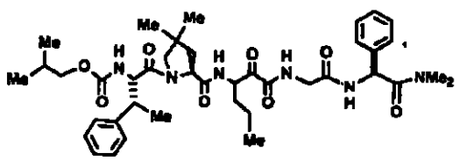
(R = t-butile)
(R = isobutile)

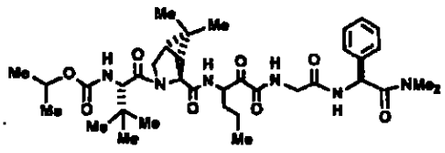
1472 494 1474

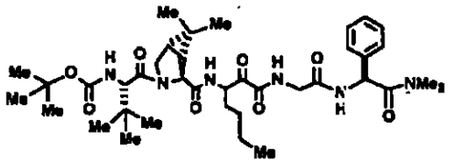


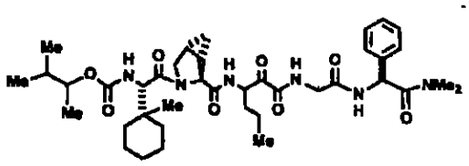


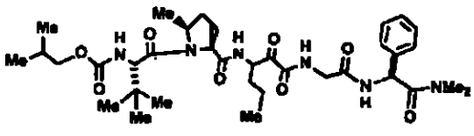
(X = Me, Y = CH_2Me)
(X = OAc, Y = Me)

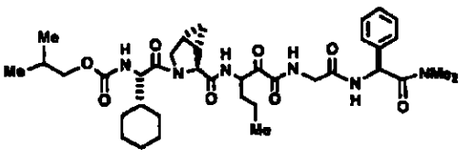


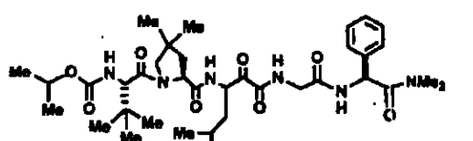


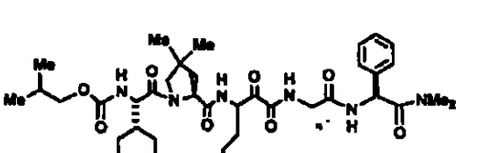


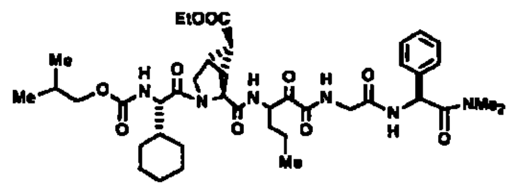


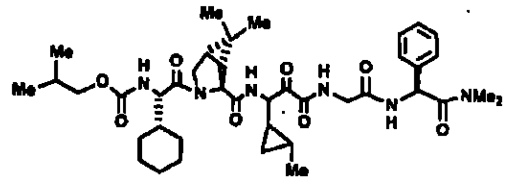


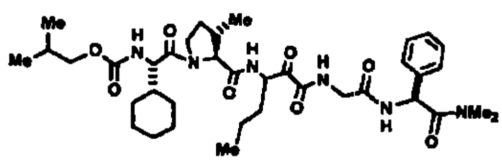


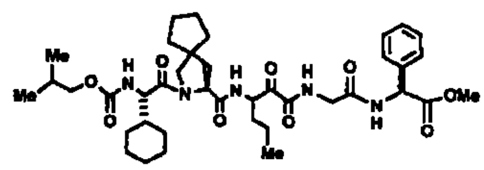


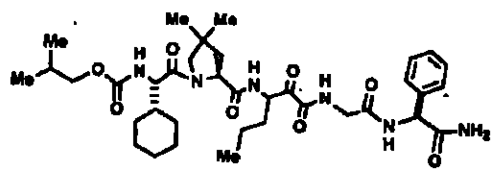


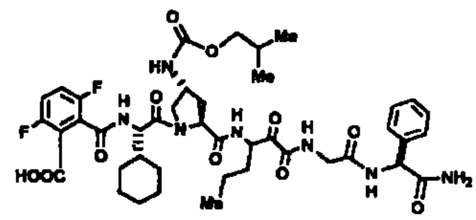


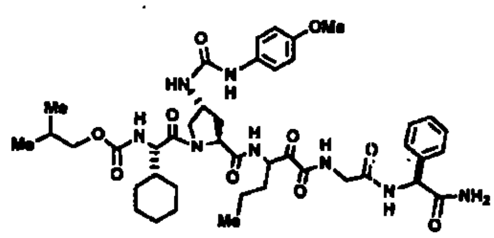


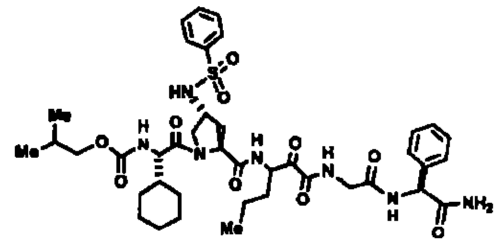


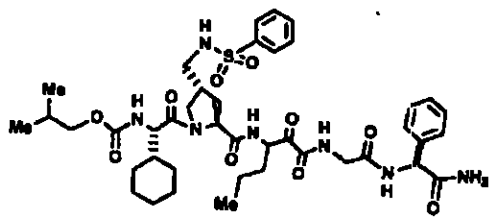


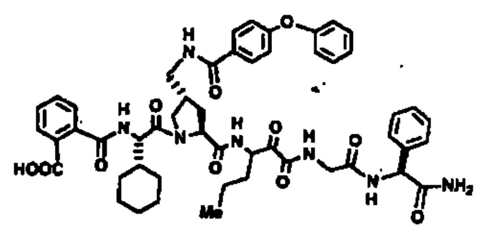




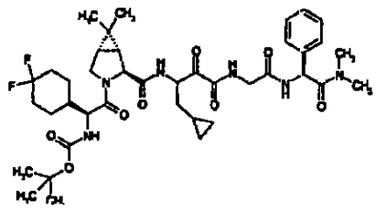


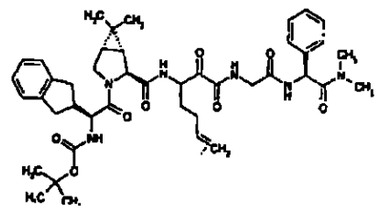


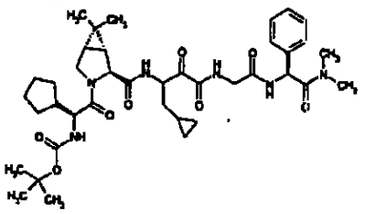


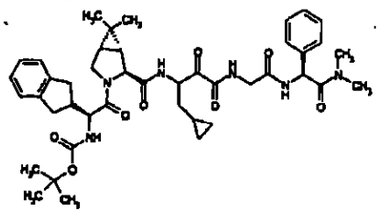


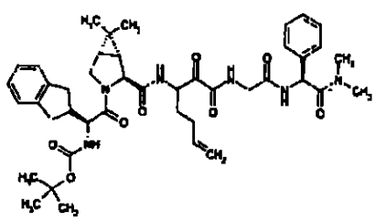
1474

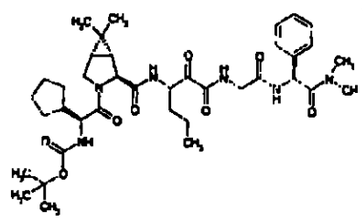


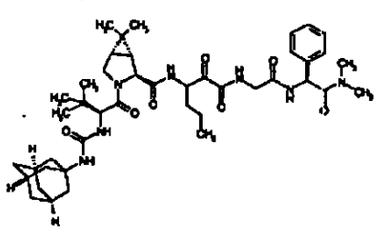


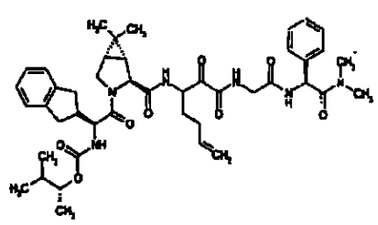


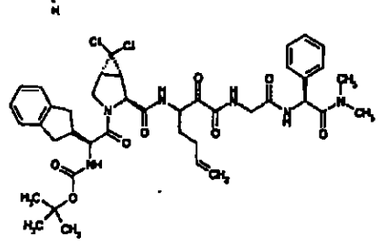


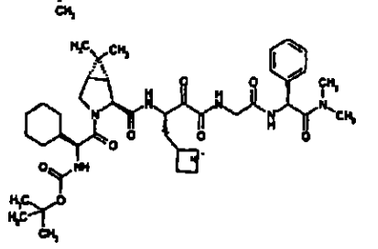


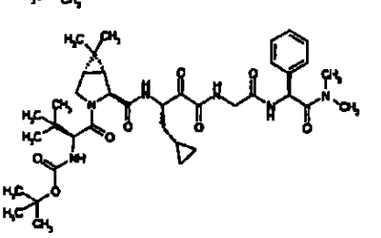


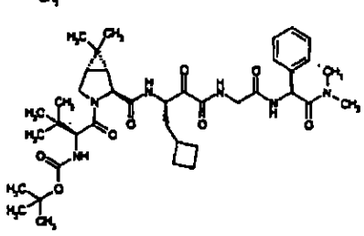








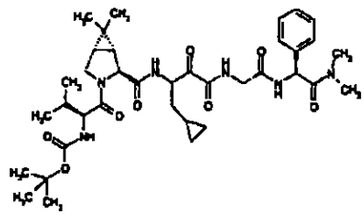


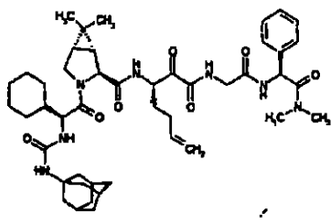


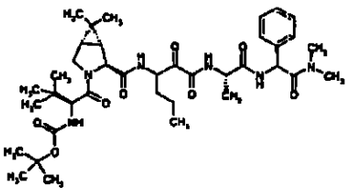


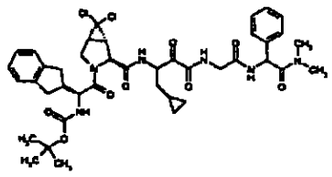


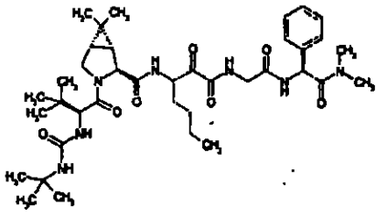
1475 ~~1477~~ 1477

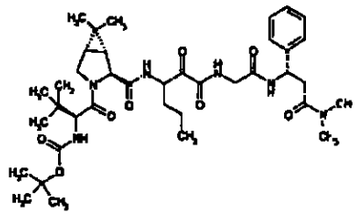


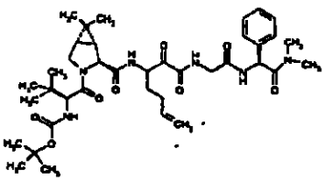


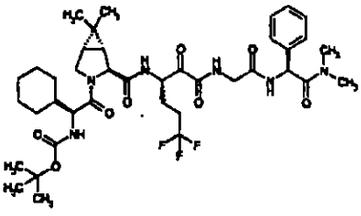


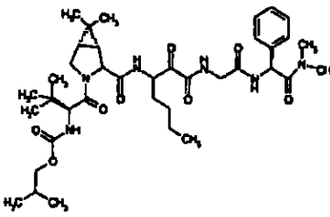


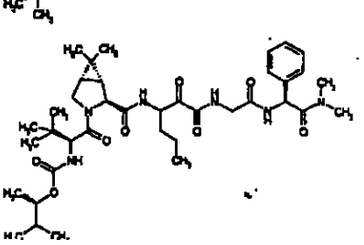


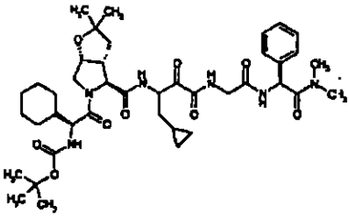


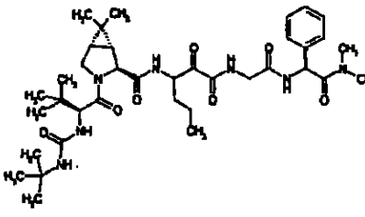








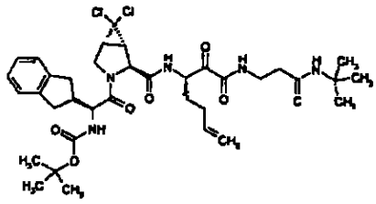


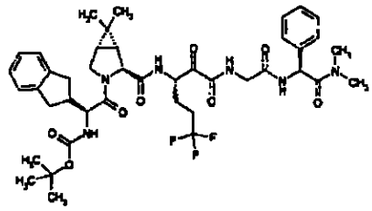


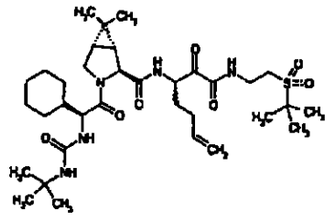


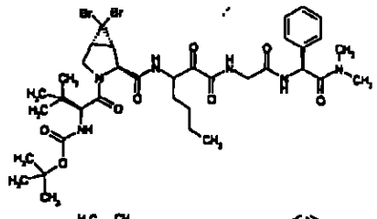
1476

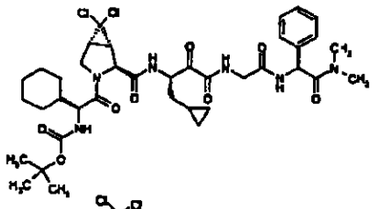
~~1475~~
1478

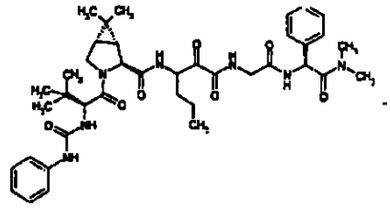


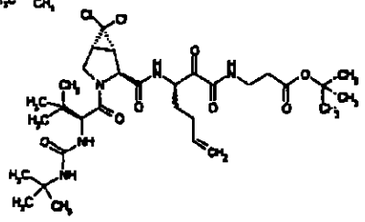


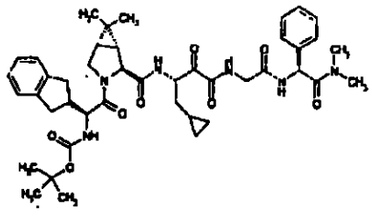


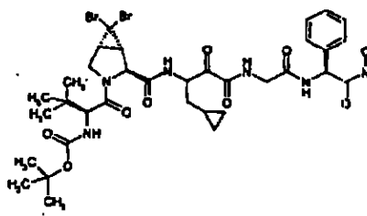


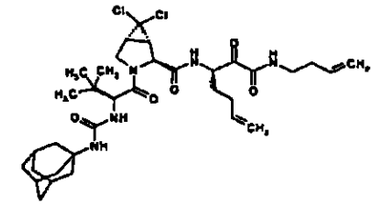


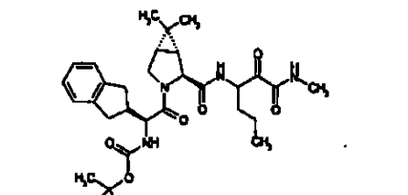


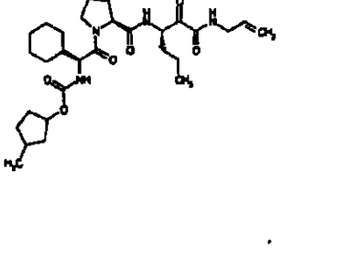






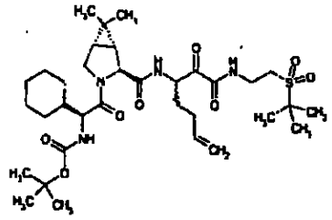


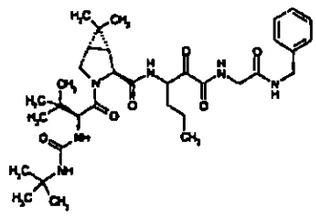


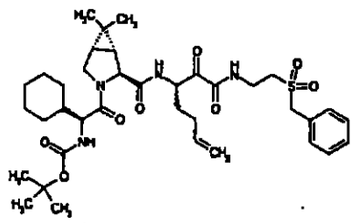


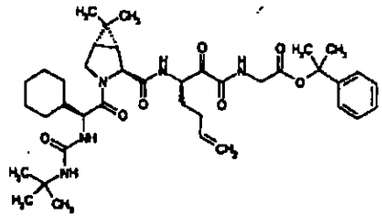


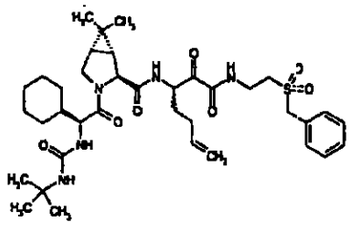
1477 A46 1479

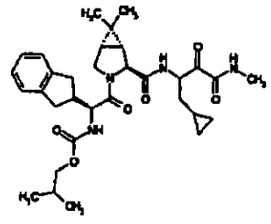


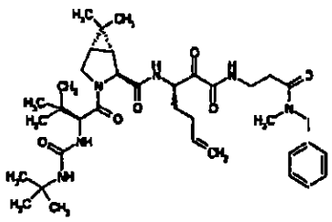


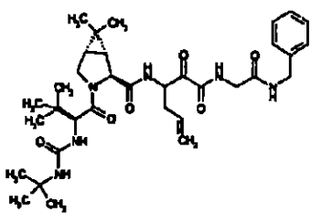


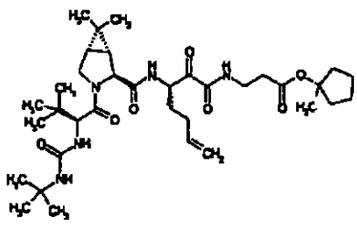


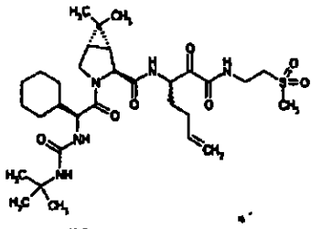


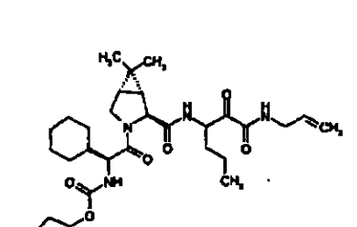


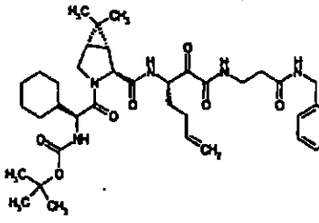


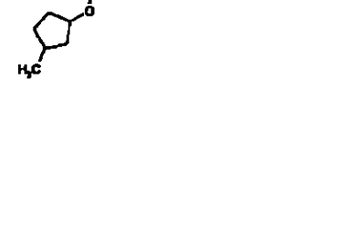






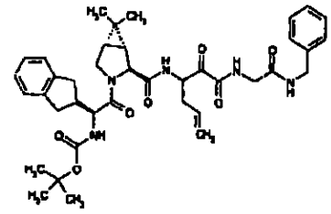


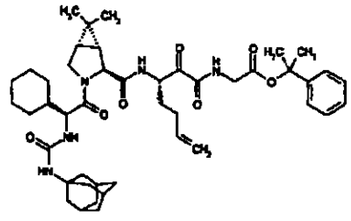


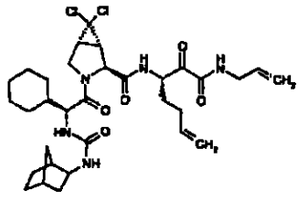


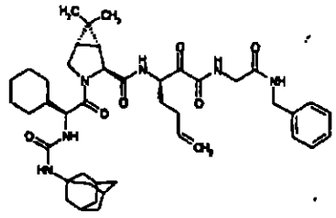
1478

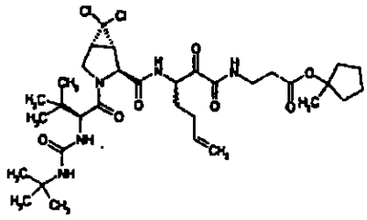
1480

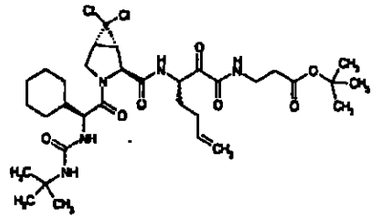


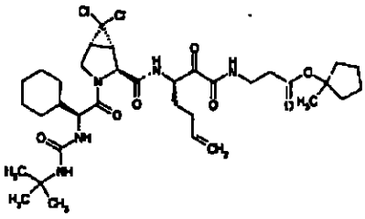


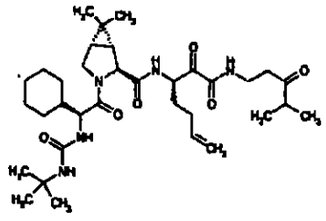


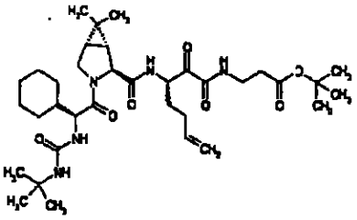


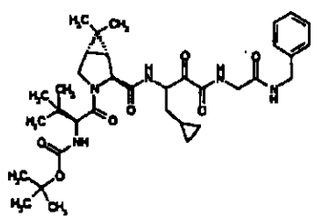


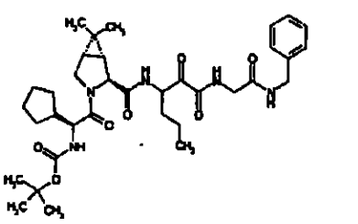


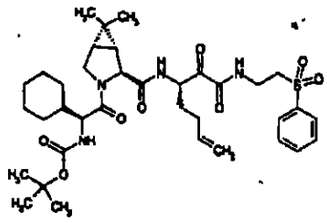




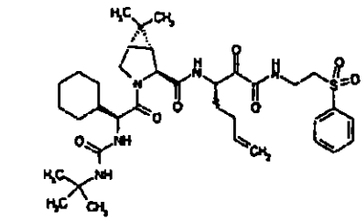


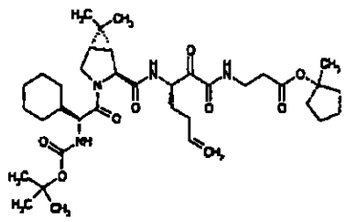


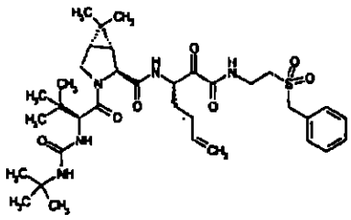


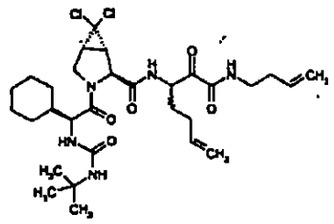


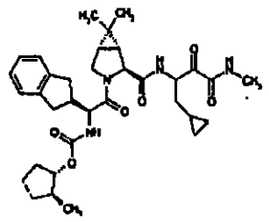
1479 1480 1481

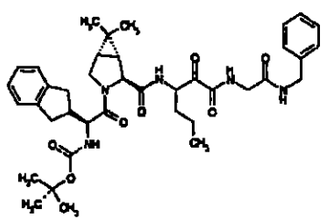


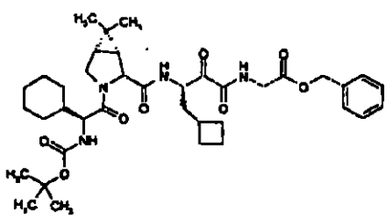


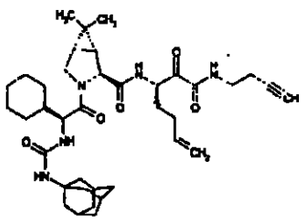


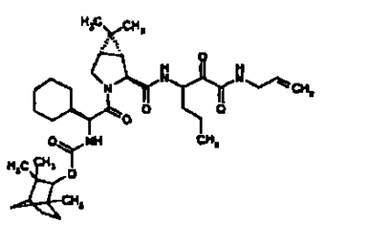


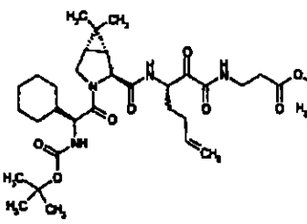


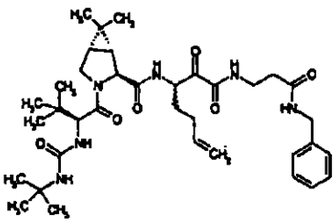


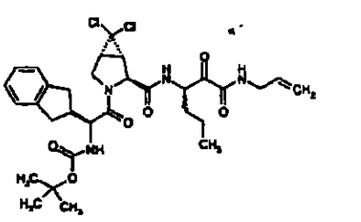






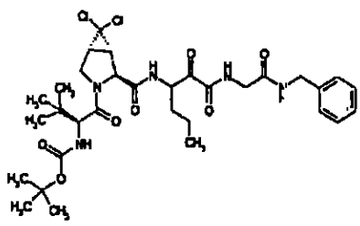


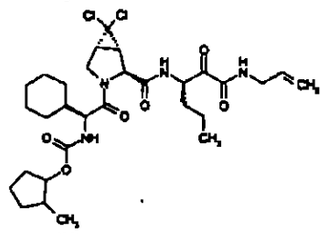


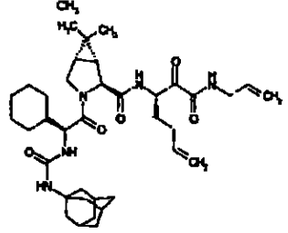


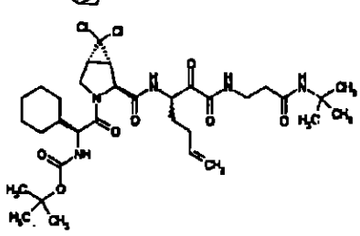


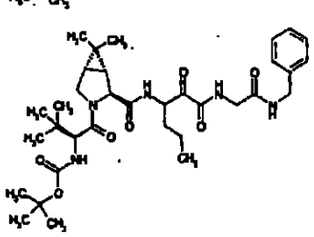
1480 ~~1480~~ 1482

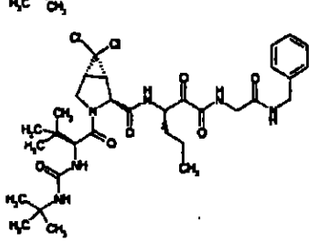


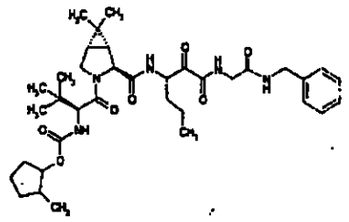


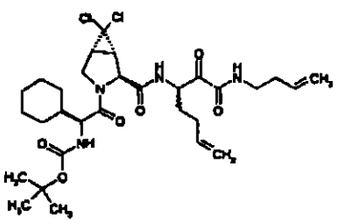


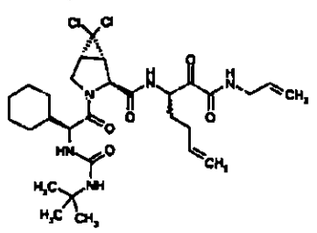


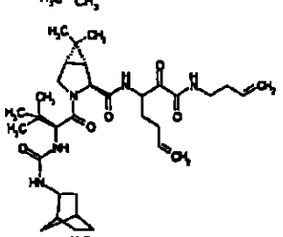


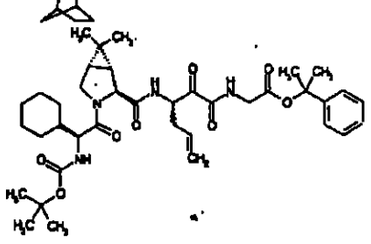




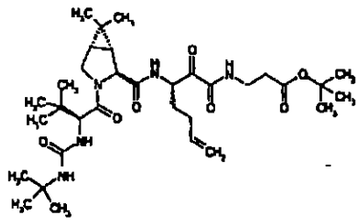


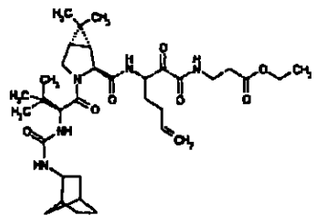


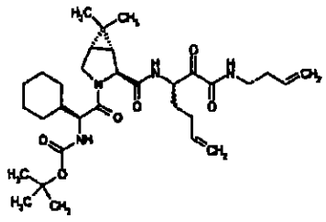


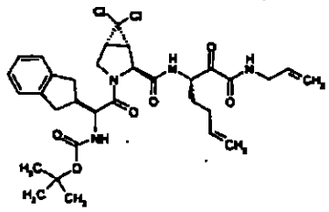


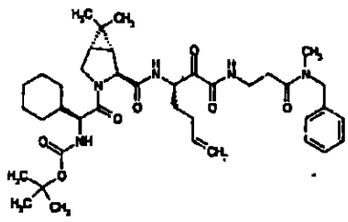
1481

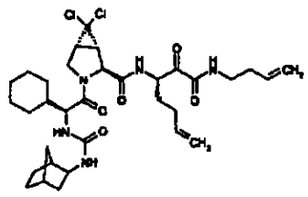


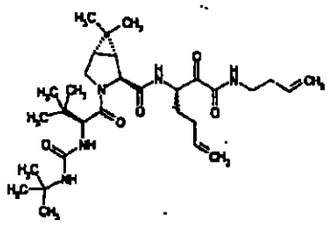


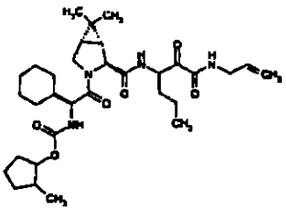


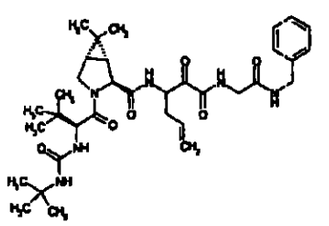


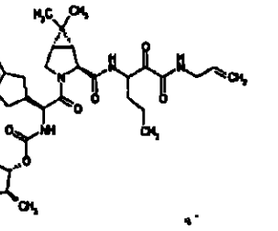


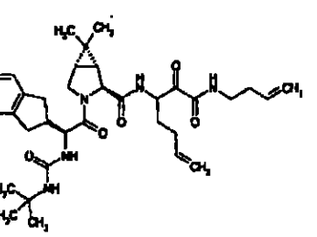


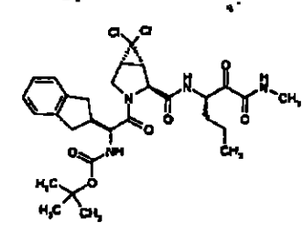




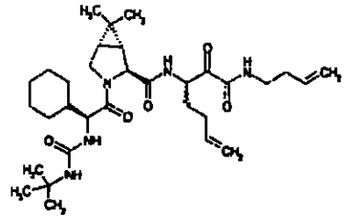


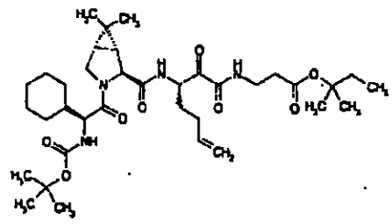


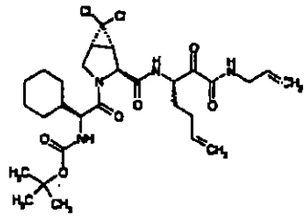


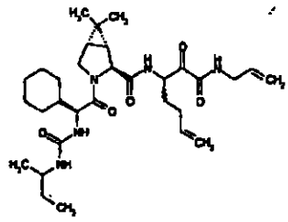


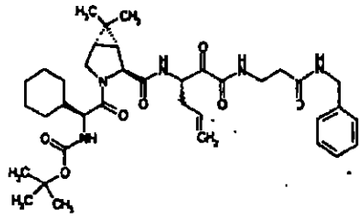
1482

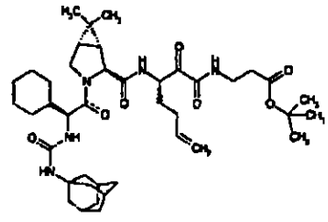


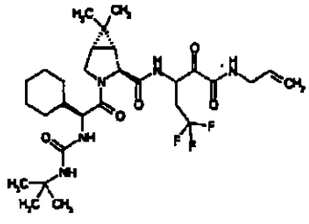


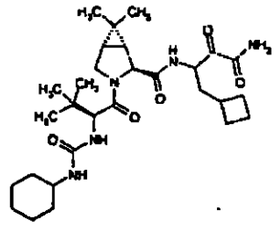


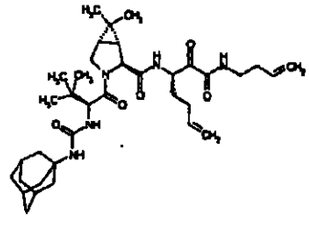


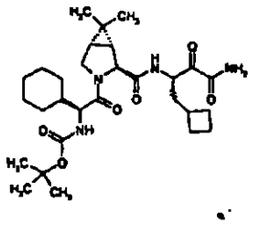


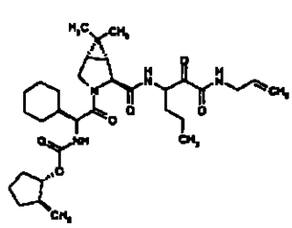


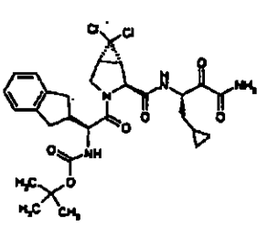




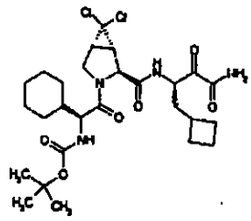


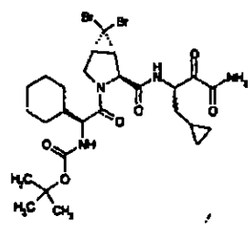


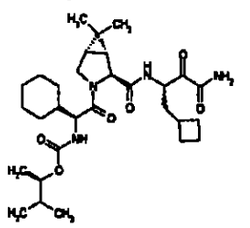


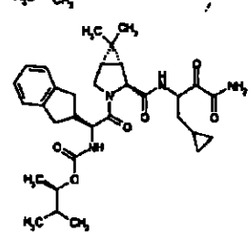


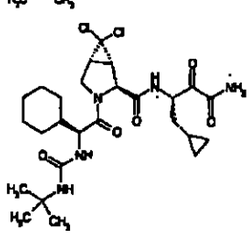
1483 1485

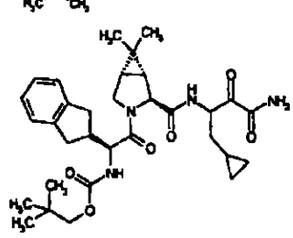


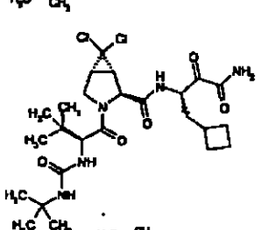


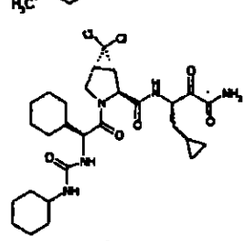


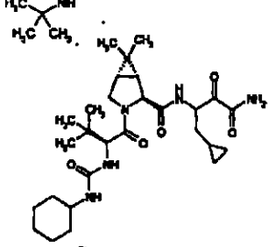


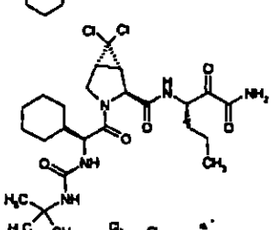


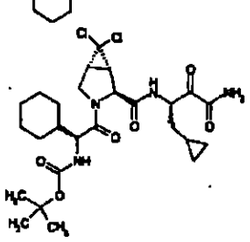


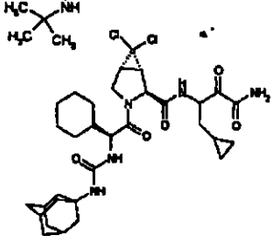




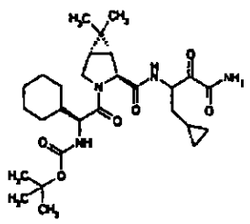


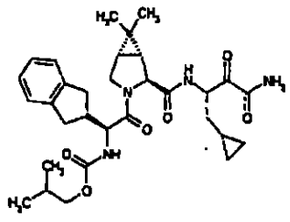


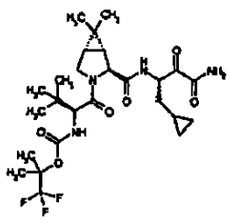


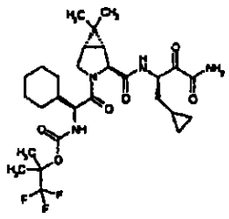


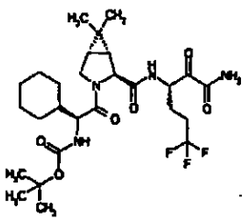
1484

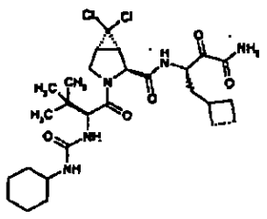


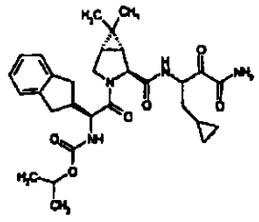


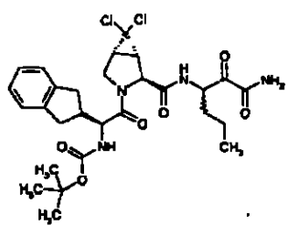


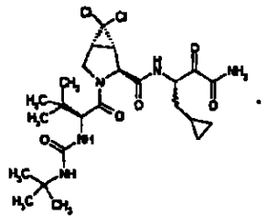


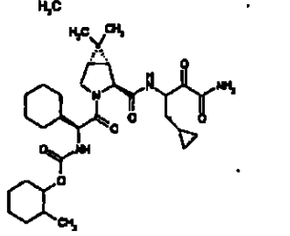


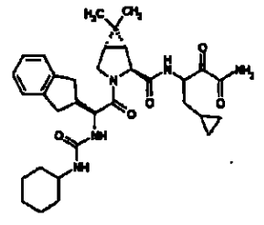


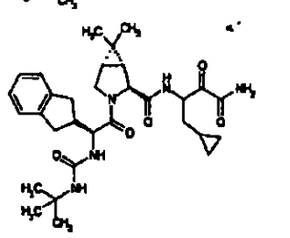






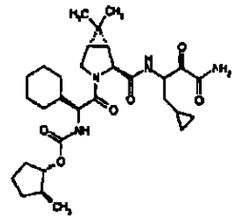


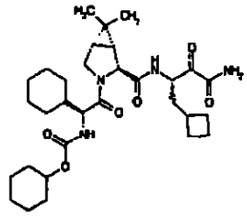


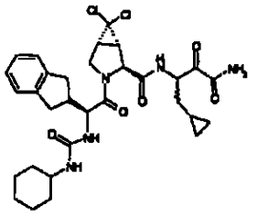


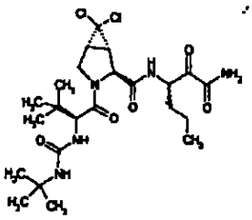


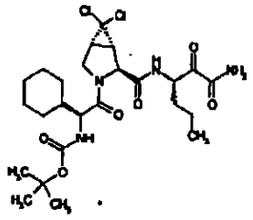
1485

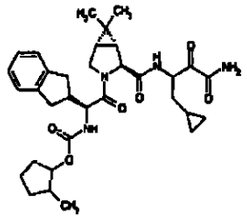


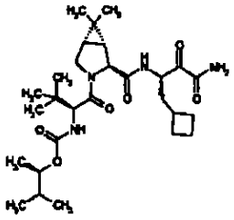


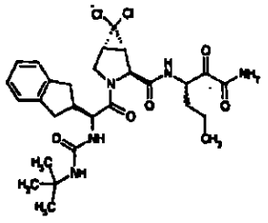


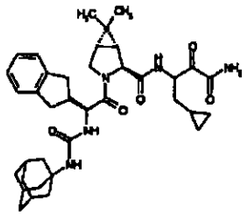


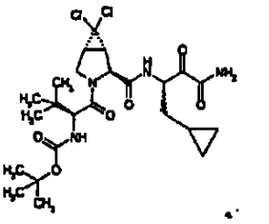


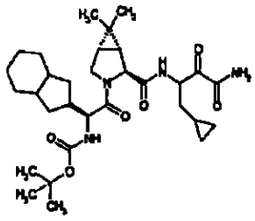


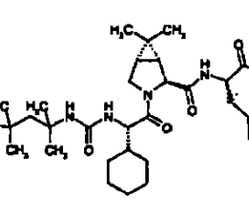




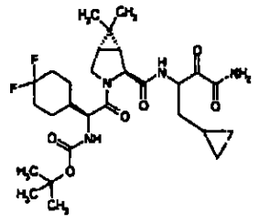


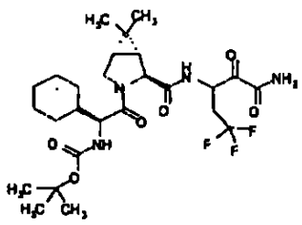


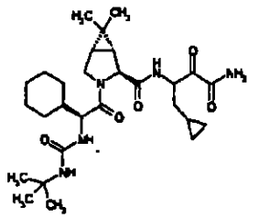


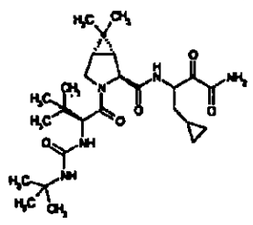


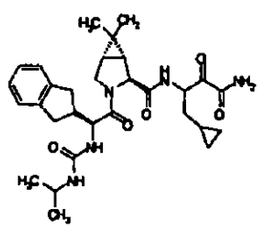
1486

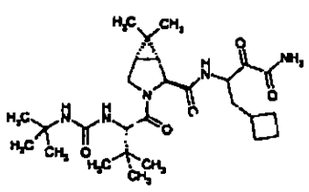


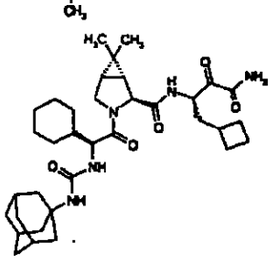


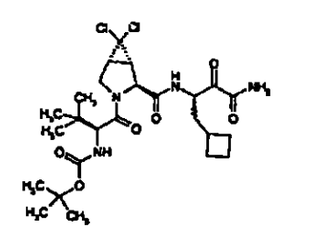


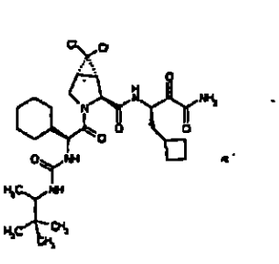




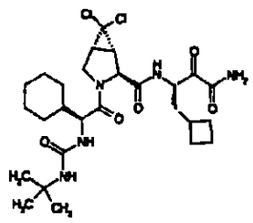


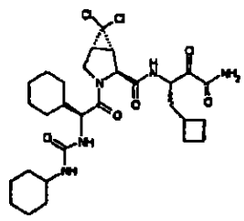


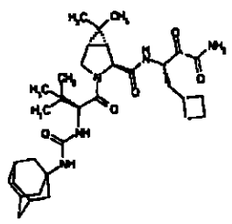


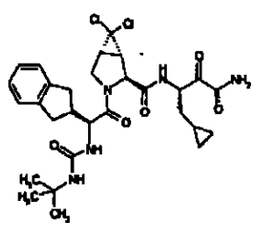


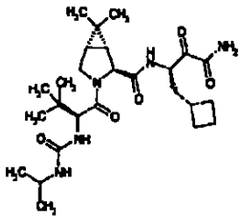
1487 1489

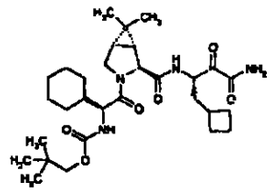


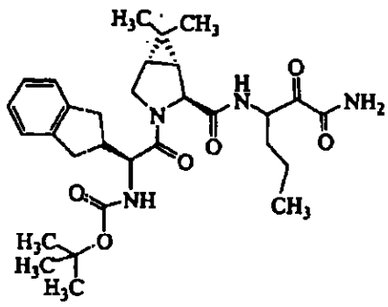


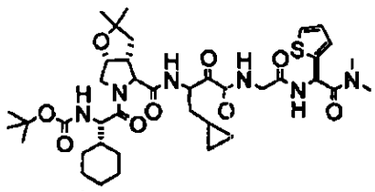


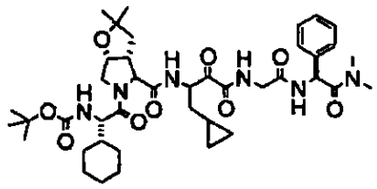


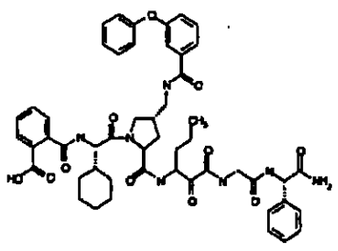


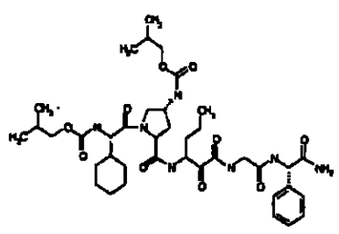


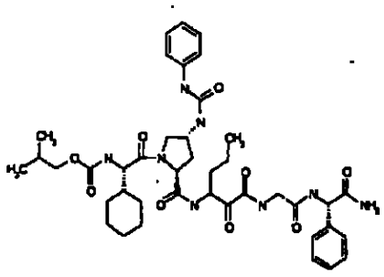


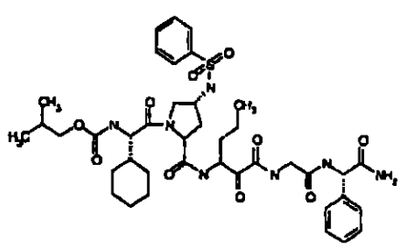


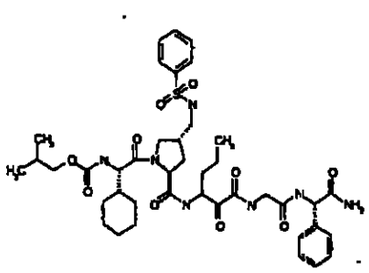


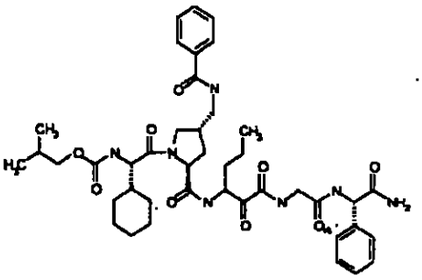


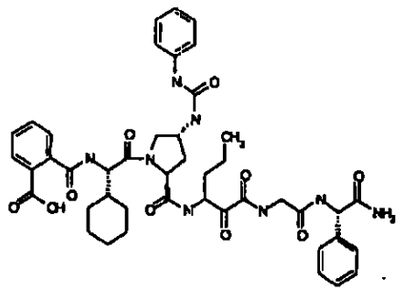


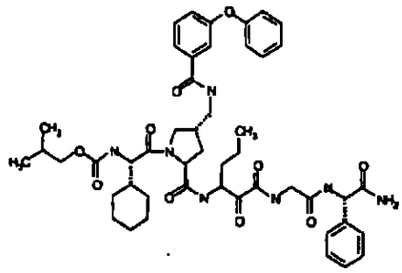


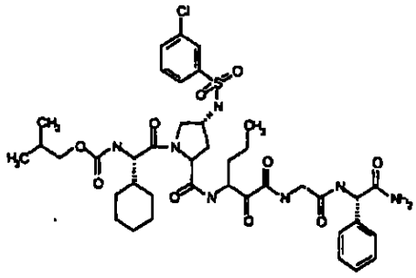


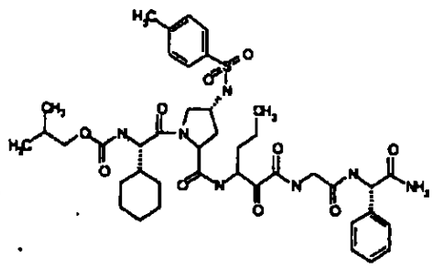


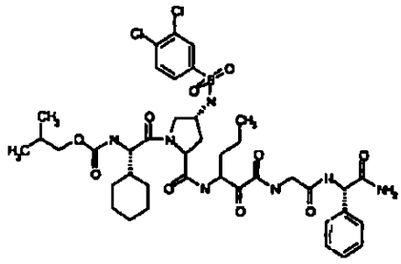


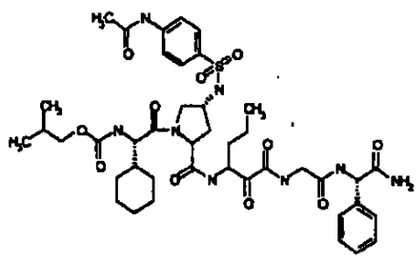


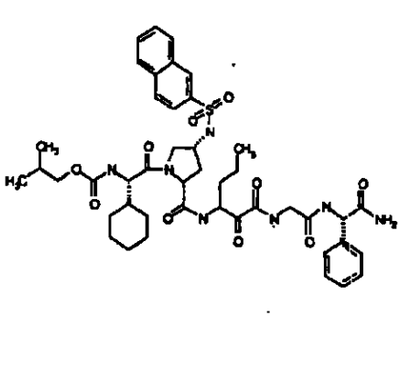


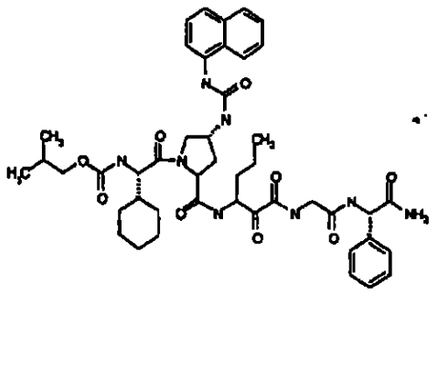






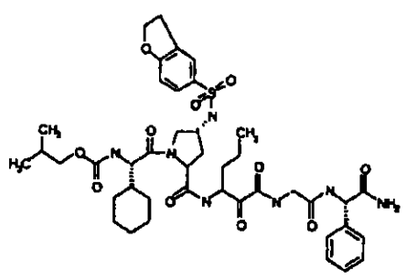


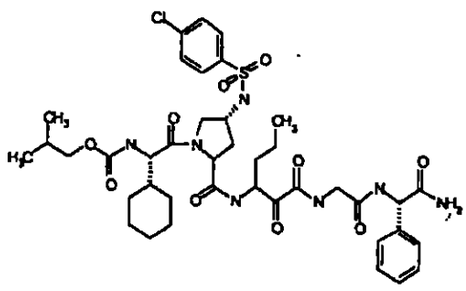


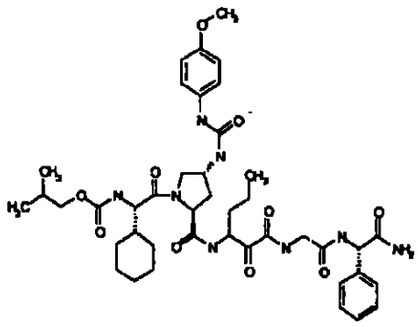


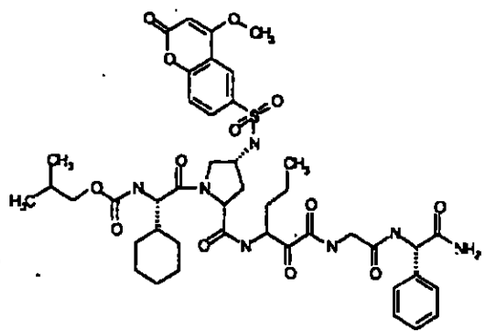


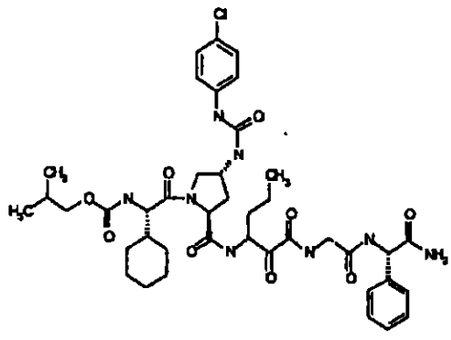
1490 209
1492

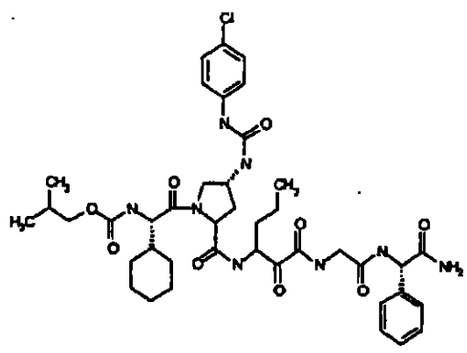






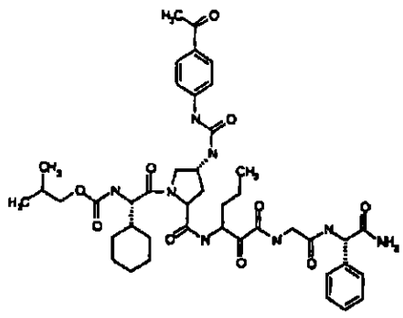


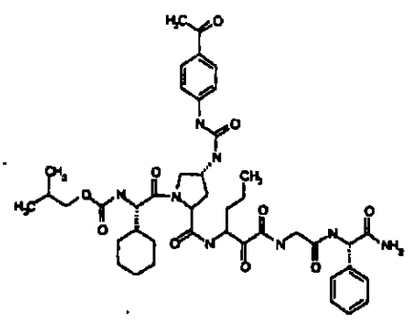


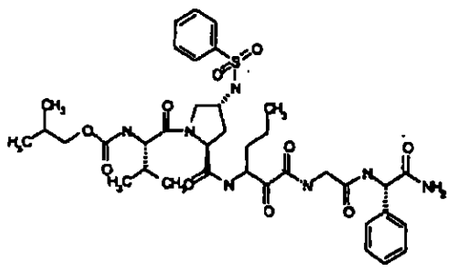


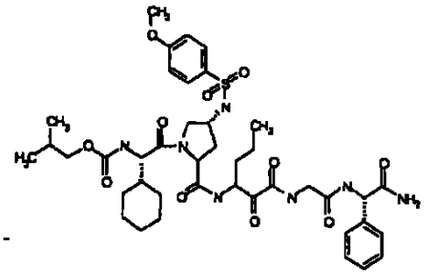
1481

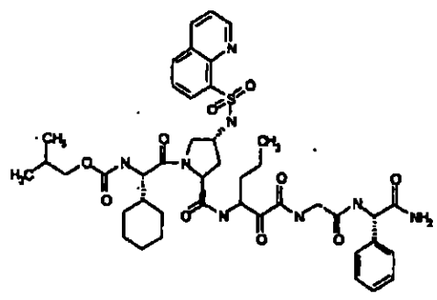
210
1493

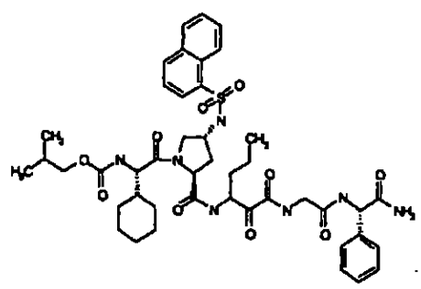


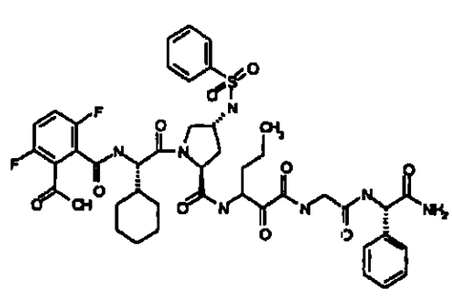


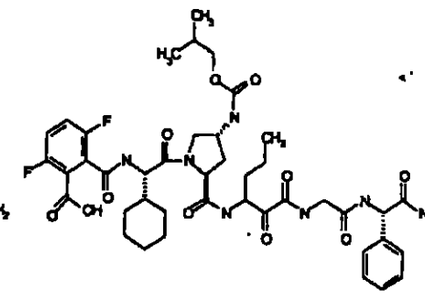




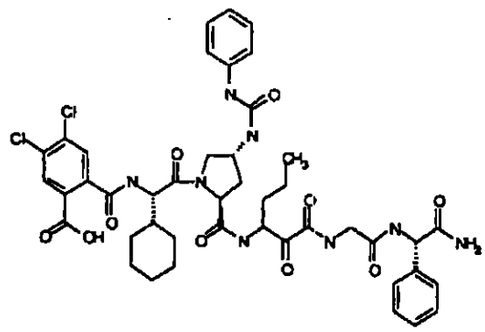


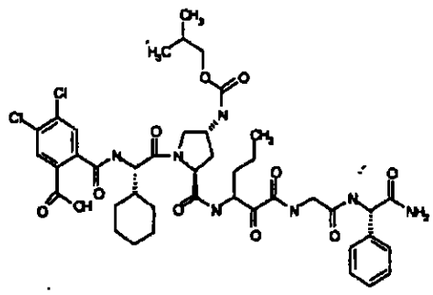


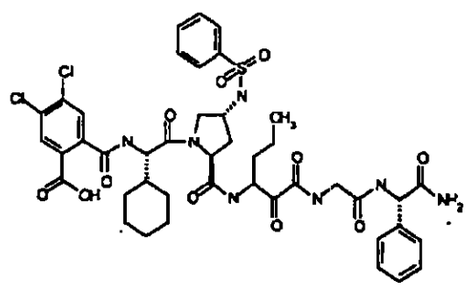


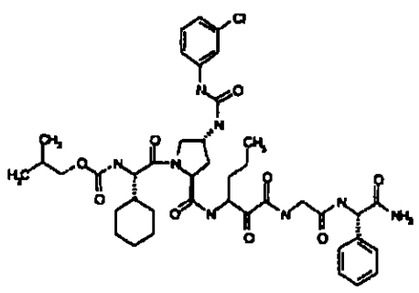


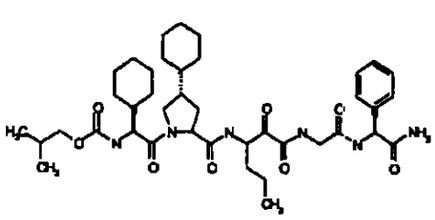
1492

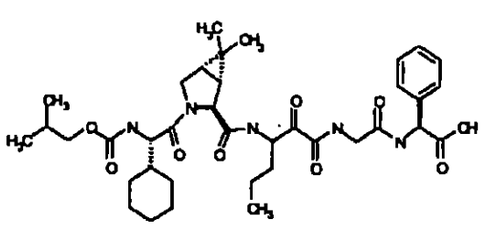


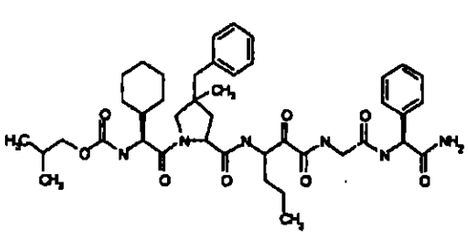




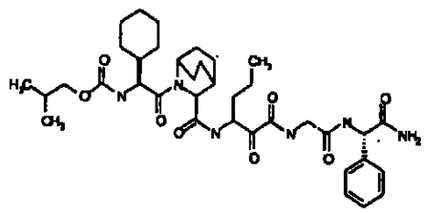


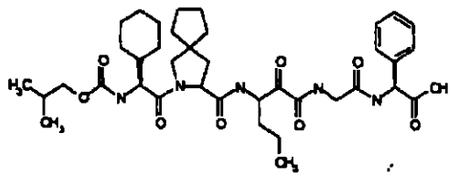


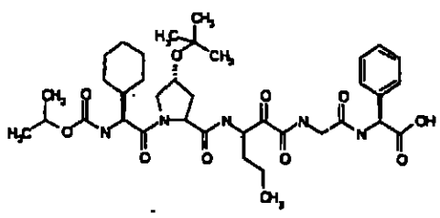


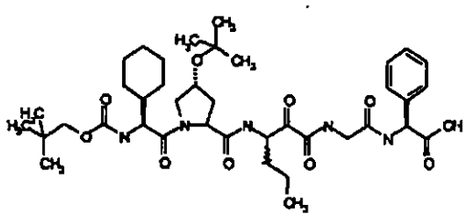


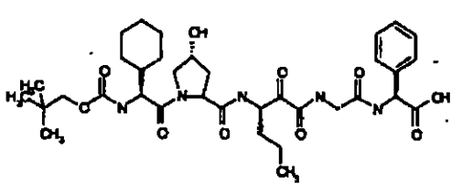
1493

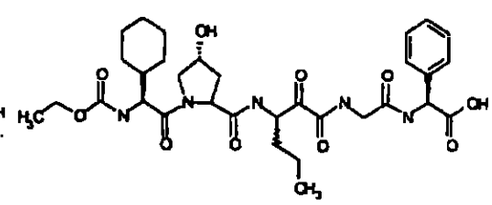


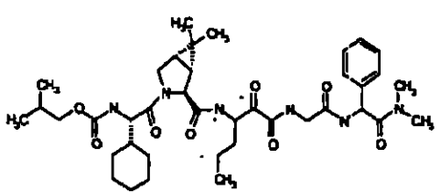


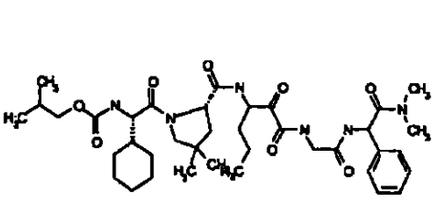


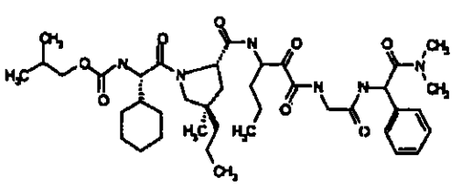


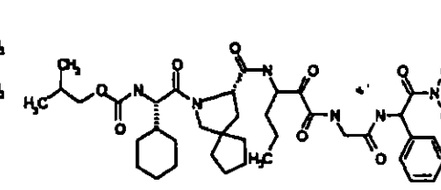




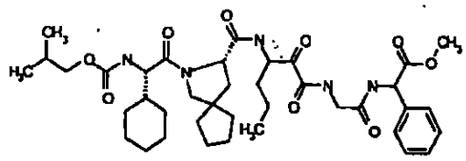


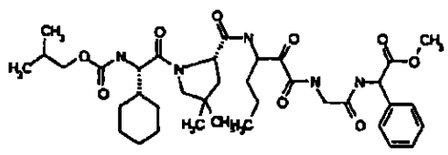


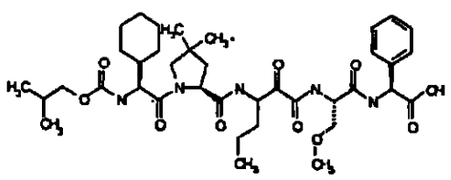


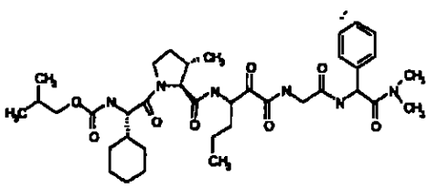


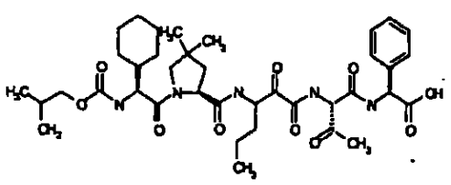
149~~4~~

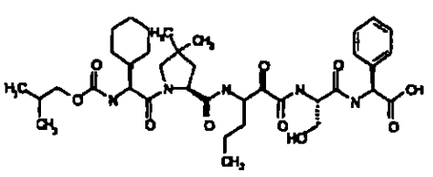


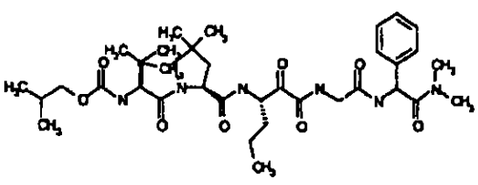


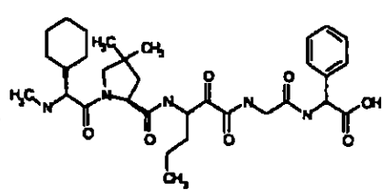


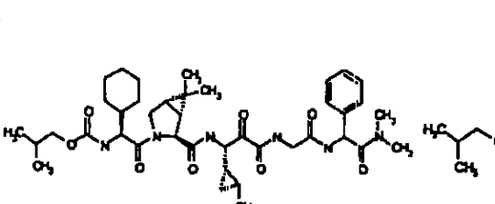


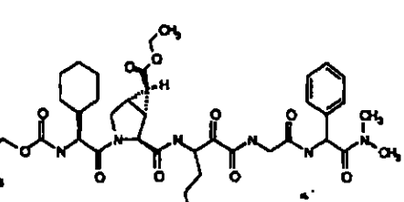


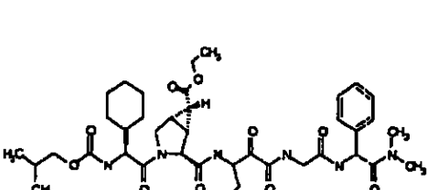


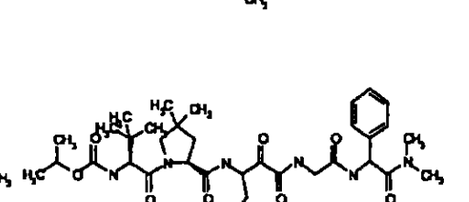


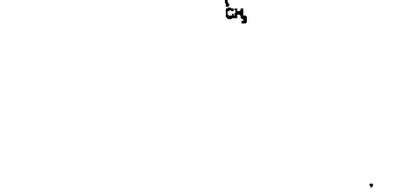


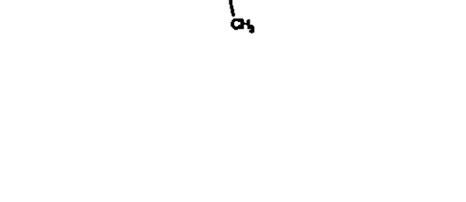




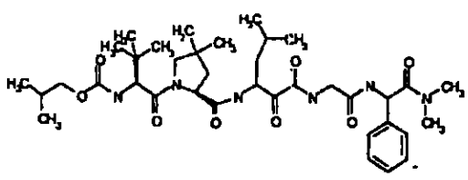


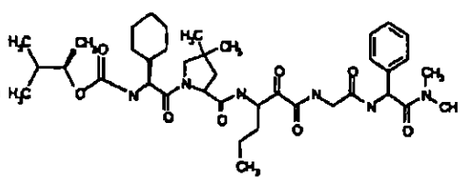


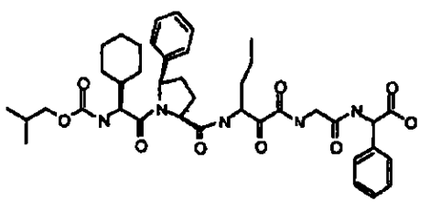


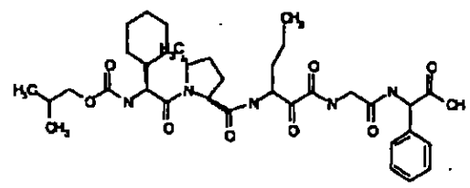


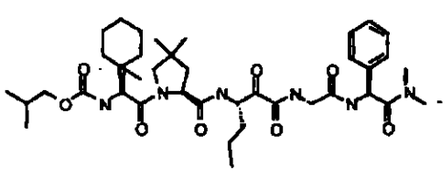
1495 1499

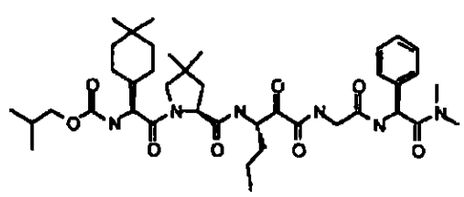


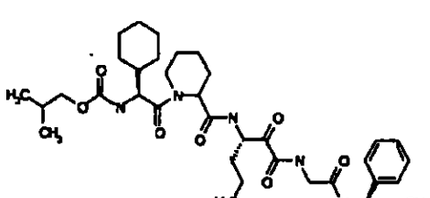


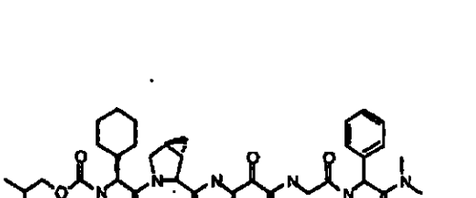


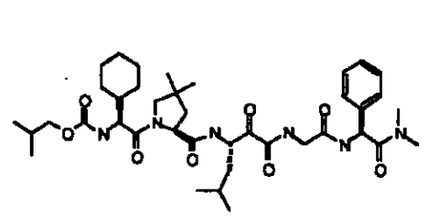


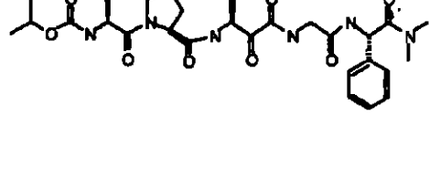






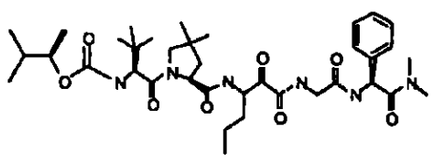


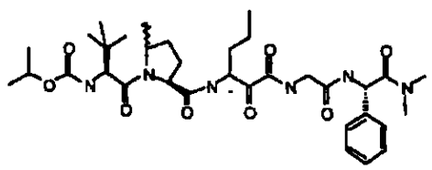


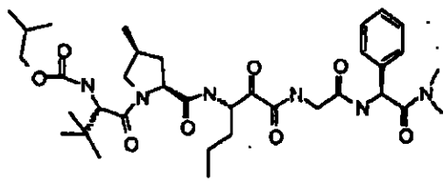


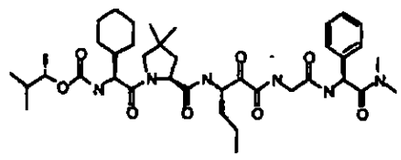


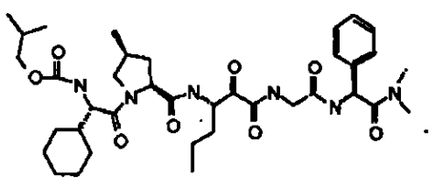
1496

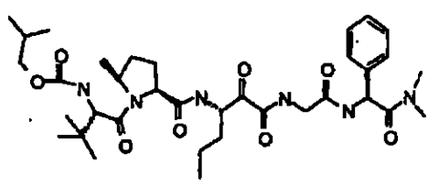


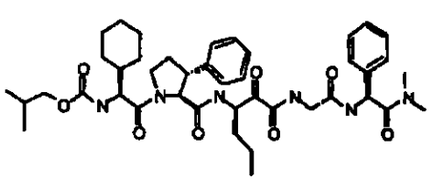


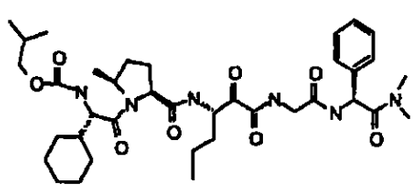


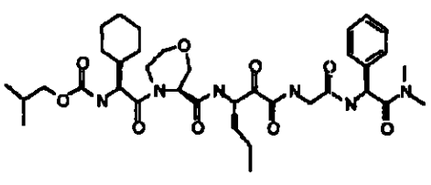


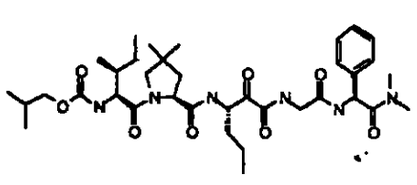


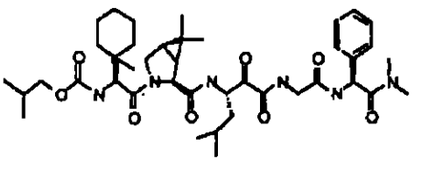


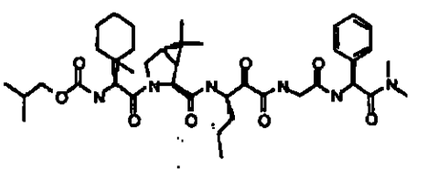




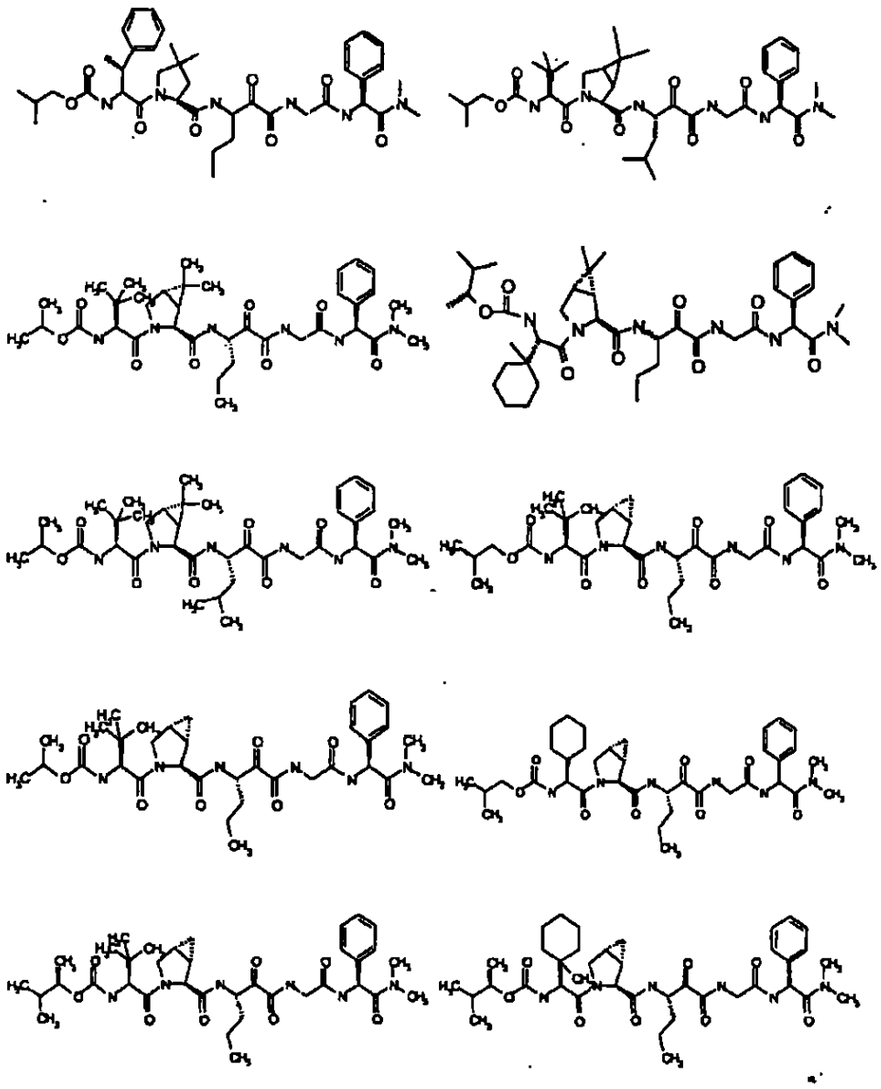








1487 2/16 1499



Dependiendo de su estructura, los compuestos de la invención pueden formar sales aceptables para uso farmacéutico con ácidos orgánicos o inorgánicos, o bases orgánicas o inorgánicas. Algunos ejemplos de ácidos apropiados para dicha formación de sales son los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metansulfónico y otros ácidos minerales y carbocílicos conocidos por los expertos en el arte. Para la formación de sales con bases, las

bases apropiadas son, por ejemplo, NaOH, KOH, NH_4OH, hidróxido de tetraalquilamonio, y similares.

En otra realización, esta invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden los péptidos de la invención como ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas comprenden, en general, en forma adicional, un diluyente vehículo, excipiente o vehículo aceptable para uso farmacéutico (denominados aquí en forma colectiva como materiales vehículo). Debido a su actividad como inhibidor del HCV, dichas composiciones farmacéuticas poseen utilidad en el tratamiento de la hepatitis C y trastornos relacionados.

Aún en otra realización, la presente invención describe métodos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención como ingrediente activo. En las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente invención, los ingredientes activos se administrarán normalmente mezclados con materiales vehículos apropiados seleccionados en forma apropiada con respecto a la forma de administración pretendida, es decir, comprimidos orales, cápsulas (ya sea de relleno sólido, de relleno semi-sólido o de relleno líquido), polvos para constitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones y similares, y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el componente de fármaco activo puede combinarse con cualquier vehículo inerte no tóxico aceptable para uso farmacéutico, como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares. Más aún, cuando se desee o se necesite, pueden incorporarse también algunos agentes aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes a la mezcla. Los polvos y los comprimidos pueden estar formados con aproximadamente 5 hasta aproximadamente 95 por ciento de composición de la invención. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares

1499

naturales, edulcorantes a base de maíz, gomas sintéticas y naturales como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes pueden mencionarse para uso en estas formas de dosificación el ácido bórico, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el cloruro de sodio, y similares. Los desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y similares.

También pueden incluirse agentes edulcorantes y saborizantes y preservantes cuando sea apropiado. Algunos de los términos indicados anteriormente, es decir, desintegrantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares, se discuten en más detalle a continuación.

En forma adicional, las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de liberación prolongada para proveer la velocidad de liberación controlada de cualquiera de uno o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, la actividad de inhibición del HCV y similares. Las formas de dosificación apropiadas para la liberación prolongada incluyen los comprimidos en capas de velocidades variables de desintegración o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y con forma de comprimido o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Las preparaciones de forma líquida incluyen las soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo pueden mencionarse las soluciones a base de agua o agua-propilenglicol para inyecciones parenterales o el agregado de edulcorantes y suavizantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones de forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol apropiadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden combinarse con un vehículo aceptable para uso farmacéutico como un gas comprimido inerte, por ej.,

nitrógeno.

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión como mezcla de glicéridos de ácido graso como manteca de cacao, y se dispersa el ingrediente activo en forma homogénea agitando o con un mezclado similar. La mezcla fundida homogénea se vierte luego en moldes de tamaño conveniente, para enfriar y, por consiguiente, solidificar.

Además, se incluyen las preparaciones de forma sólida que tienen como finalidad convertirse, inmediatamente después de su uso, en preparaciones de forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden aplicarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles, y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo de matriz o reservorio convencionales en el arte para este fin.

Con preferencia, el compuesto se administra por vía oral, intravenosa o subcutánea.

Con preferencia, la preparación farmacéutica se encuentra en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño apropiado que contienen las cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad efectiva para lograr el fin deseado.

La cantidad de composición activa de la invención en una dosis unitaria de preparación puede variar en general o ajustarse desde aproximadamente 1,0 miligramo hasta aproximadamente 1,000 miligramos, con preferencia, desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 950 miligramos, con mayor preferencia desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 500 miligramos, y normalmente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 250

1501

miligramos, de acuerdo con la aplicación en particular. La dosificación real empleada puede variar dependiendo de la edad del paciente, el sexo, el peso y la severidad de la condición tratada. Dichas técnicas son conocidas para los expertos en el arte.

En general, la forma de dosificación oral par humanos que contiene los ingredientes activos puede administrarse 1 ó 2 veces por día. La cantidad y la frecuencia de la administración se regulará de acuerdo con el criterio del clínico a cargo. Un régimen generalmente recomendado de dosificación oral para administración oral variará desde aproximadamente 1,0 miligramo hasta aproximadamente 1.000 miligramos pór día, en una dosis única o dosis divididas.

A continuación se describen algunos términos útiles:

Cápsula - se refiere a un recipiente o recinto especial realizado de metilcelulosa, alcoholes polivinílicos, o gelatinas desnaturalizadas o almidón para contener o mantener las composiciones que comprenden los ingredientes activos. Las cápsulas de recubrimiento duro normalmente se realizan con mezclas de gelatinas de piel de cerdo o hueso de una resistencia de gel relativamente alta. La cápsula en sí misma puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacantes, plastificadores y preservantes.

Comprimido - se refiere a una forma de dosificación sólida comprimida o moldeada que contiene los ingredientes activos con diluyentes apropiados. El comprimido puede prepararse por compresión de mezclas o granulaciones obtenidas por granulación en húmedo, granulación en seco, por compactación.

Gel oral - se refiere a los ingredientes activos dispersos o solubilizados en una matriz semi-sólida hidrofílica.

Polvo para constitución - se refiere a mezclas de polvos que contienen los ingredientes activos y diluyentes apropiados que pueden suspenderse en agua o jugos.

Diluyente - se refiere a sustancias que usualmente forman la mayor

1502

porción de la composición o la forma de dosificación. Los diluyentes apropiados incluyen azúcares como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones derivados del trigo, el maíz, el arroz, y la papa; y celulosas como la celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede variar desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 90% en peso de la composición total, con preferencia desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 75%, con mayor preferencia desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 60% en peso, aún con mayor preferencia desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 60%.

Desintegrante - se refiere a materiales agregados a la composición para ayudar a separar (desintegrar) y liberar los medicamentos. Los desintegrantes apropiados incluyen almidones; almidones modificados "solubles en agua fría" como almidón de carboximetilo sódico; gomas naturales y sintéticas como algarrobo, karaya, guar, tragacanto y agar; derivados de la celulosa como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas entrecruzadas como croscarmelosa sódica; alginatos como ácido algínico y alginato de sodio; arcillas como las bentonitas; y mezclas efervescentes. La cantidad de desintegrante en la composición puede variar desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 15% en peso de la composición, con mayor preferencia desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 10% en peso.

Aglutinante - se refiere a sustancias que aglutinan o "adhieren" los polvos y los hacen cohesivos a través de la formación de gránulos, sirviendo así como "adhesivo" en la formulación. Los aglutinantes agregan fuerza cohesiva ya presente en el diluyente o agente a granel. Los aglutinantes apropiados incluyen los azúcares como la sacarosa; los almidones derivados del trigo, maíz, arroz, y papa; gomas naturales como la acacia, la gelatina y la goma tragacanto; derivados de algas marinas como ácido algínico, alginato de sodio y alginato

amónico de calcio; materiales celulósicos como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona; y materiales inorgánicos como silicato de aluminio y magnesio. La cantidad de aglutinante en la composición puede variar desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20% en peso de la composición, con mayor preferencia desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10% en peso, aún con mayor preferencia desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 6% en peso.

Lubricante - se refiere a una sustancia agregada a la forma de dosificación para permitir que los comprimidos, gránulos, etc., luego de comprimirse, se liberen del molde o matriz reduciendo la fricción o el desgaste. Los lubricantes apropiados incluyen estearatos metálicos como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de punto de fusión elevado; y lubricantes solubles en agua, como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y d'l-leucina. Los lubricantes usualmente se agregan en el último paso antes de la compresión, dado que deben estar presentes en las superficies de los gránulos y entre ellos, y las partes de la prensa para comprimidos. La cantidad de lubricante en la composición puede cariar desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 5% en peso de la composición, con preferencia desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2%, con mayor preferencia desde aproximadamente 0,3 hasta aproximadamente 1,5% en peso.

Deslizante - material que evita la formación de torta y mejora las características de fluidez de las granulaciones, de modo que el flujo sea suave y uniforme. Los deslizantes apropiados incluyen dióxido de silicona y talco. La cantidad de deslizante en la composición puede cariar desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 5% en peso de la composición total, con preferencia, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2% en peso.

Agentes colorantes - excipientes que brindan coloración a la composición o

la forma de dosificación. Dichos excipientes pueden incluir colorantes de grado comestible y colorantes de grado comestible adsorbidos sobre un adsorbente apropiado como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad de agente colorante puede variar desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 5% en peso de la composición, con preferencia desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1%.

Biodisponibilidad - se refiere a la velocidad y el punto al cual el fármaco activo o el grupo terapéutico se absorbe en la circulación sistémica a partir de una forma de dosificación administrada, comparado con un estándar o control.

Los métodos convencionales para preparar comprimidos son conocidos. Dichos métodos incluyen métodos secos como la compresión directa y la compresión de la granulación producida por compactación, o métodos húmedos u otros procedimientos especiales. Los métodos convencionales para realizar otras formas de administración, por ejemplo, las cápsulas, los supositorios y similares, también son conocidos.

Otra realización de la invención describe el uso de las composiciones farmacéuticas descritas con anterioridad para el tratamiento de enfermedades como, por ejemplo, la hepatitis C y similares. El método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de la invención a un paciente que tiene una enfermedad o enfermedades y que necesita de dicho tratamiento.

Aún en otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento del HCV en humanos en modo de monoterapia o como tratamiento combinado (por ejemplo, combinación dual, combinación triple, etc.), como, por ejemplo, combinado con agentes antivirales y/o inmunomoduladores. Ejemplos de dichos agentes antivirales y/o inmunomoduladores incluyen Ribavirin (de Schering-Plough Corporation, Madison, New Jersey) y Levovirin™ (de ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California); VP 50406™ (de Viropharm,

Incorporated, Exton, Pennsylvania), ISIS 14803™ (de ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California), Heptazyme™ (de Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado), VX 497™ (de Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachussets), Thymosin™ (de SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California), Maxamine™ (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California), micofenolato mofetilo (de Hoffman-LaRoche, Nutley, New Jersey), interferón (como, por ejemplo, el interferón alfa, conjugados PEG-interferón alfa) y similares. Los "conjugados PEG-interferón alfa" son las moléculas de interferón alfa unidas en forma covalente a una molécula de PEG. Los conjugados PEG-interferón alfa ilustrativos incluyen interferón alfa-2a (Roferon™, de Hoffman La-Roche, Nutley, New Jersey) en forma de interferón alfa-2a pegilado (por ejemplo, comercializado con el nombre Pegasys™), interferón alfa-2b (Intron™, de Schering-Plough Corporation) en forma de interferón alfa-2b pegilado (por ejemplo, comercializado con el nombre PEG-Intron™), interferón alfa-2c (Berofor Alpha™, de Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania) o el interferón de consenso, definido por la determinación de una secuencia de consenso de interferón alfa naturales (Infergen™, de Amgen, Thousand Oaks, California).

Como se indicó anteriormente, la invención incluye, además, los tautómeros, rotámeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos de la invención. Así, como lo aprecia un experto en el arte, algunos compuestos de la invención pueden existir en formas isoméricas apropiadas. Dichas variaciones están contempladas dentro del alcance de la invención.

Otra realización de la invención describe un método para fabricar los compuestos que se describen aquí. Los compuestos pueden prepararse a través de varias técnicas conocidas en el arte. Los procedimientos representativos ilustrativos se definen en los siguientes esquemas de reacción. Se debe entender que mientras que los siguientes esquemas ilustrativos describen la preparación de algunos compuestos representativos de la invención, la

sustitución apropiada de cualquiera de ambos, los aminoácidos naturales y no naturales, producirá la formación de los compuestos deseados en base a dicha sustitución. Dichas variaciones están contempladas dentro del alcance de la invención.

Las abreviaturas que se usan en las descripciones de los esquemas y en los ejemplos que siguen son:

THF: tetrahidrofurano.

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

EtOAc: acetato de etilo

AcOH: ácido acético

HOOBt: 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona

EDCI: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

NMM: *N*-metilmorfolina

ADDP: 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina

DEAD: Dietilazodicarboxilato

MeOH: Metanol

EtOH: Etanol

Et_2O: Éter dietílico

DMSO: Dimetilsulfóxido

HOBt: N-hidroxibenzotriazol

PyBrOP: Hexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidinofosfonio

DCM: Diclorometano

DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida

TEMPO: 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi

Phg: Fenilglicina

Chg: Ciclohexilglicina

Bn: Bencilo

Bzl: Bencilo

1507 1509

Et: Etilo

Ph: Fenilo

iBoc: isobutoxicarbonilo

iPr: isopropilo

^{t}Bu o Bu^{t}: *ter*-Butilo

Boc: ter-butiloxicarbonilo

Cbz: Benciloxicarbonilo

Cp: Ciclopentildienilo

Ts: p-toluensulfonilo

Me: Metilo

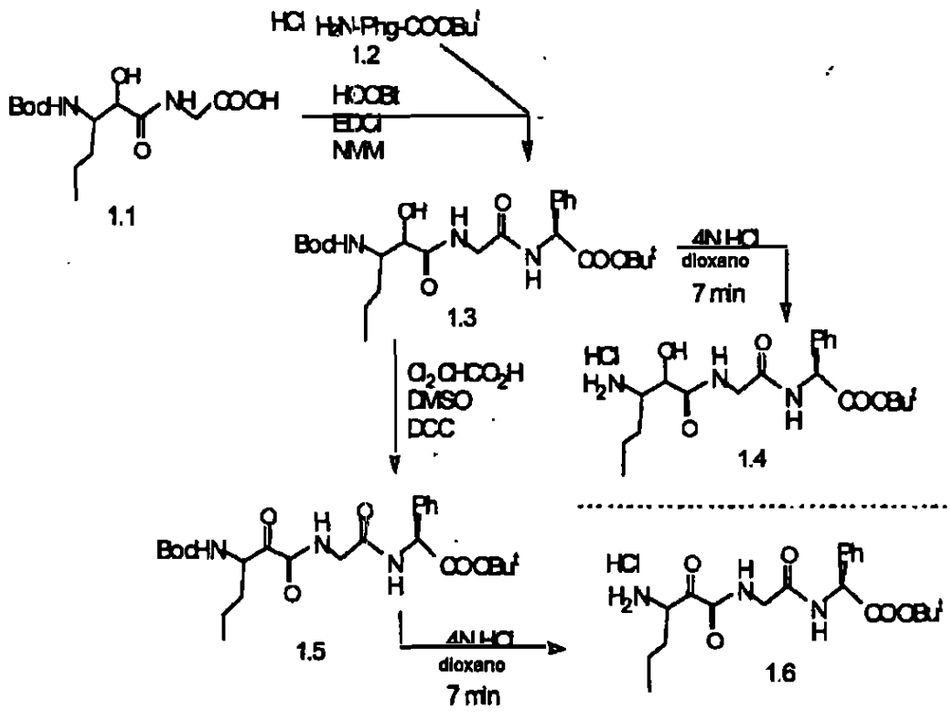
HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

Bop: Benzotriazol-1-il-oxi-tris(dirnetilamino)hexafluorofosfato

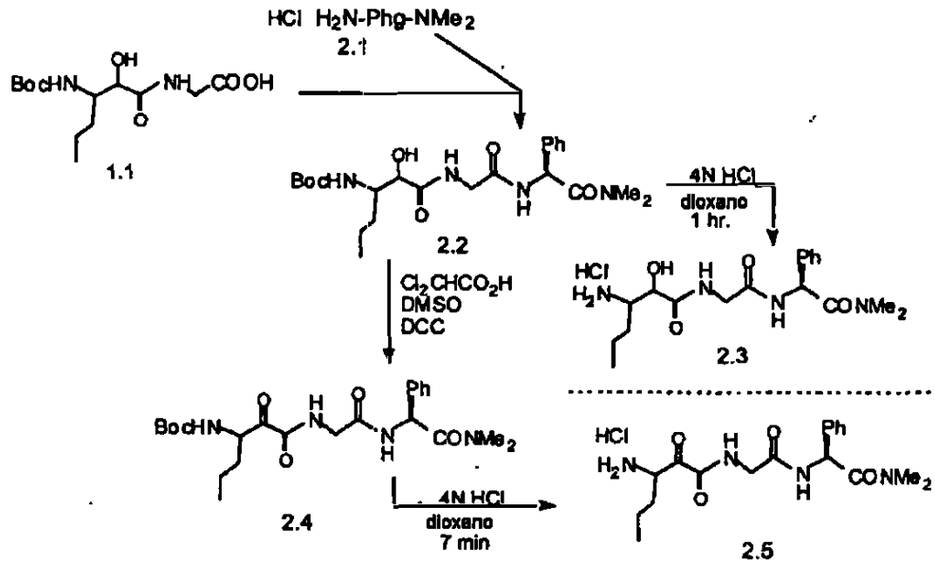
Esquemas de Preparación Generales:

Los siguientes esquemas describen los métodos de síntesis de los bloques de formación de intermediarios:

ESQUEMA 1

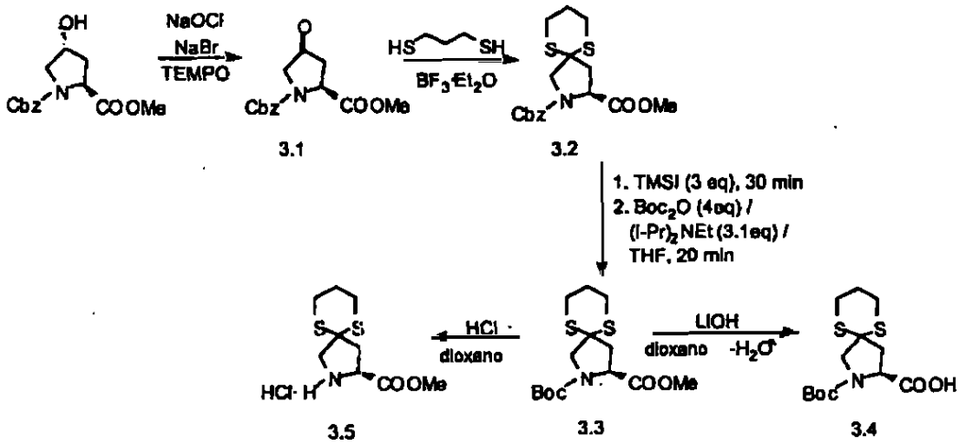


ESQUEMA 2

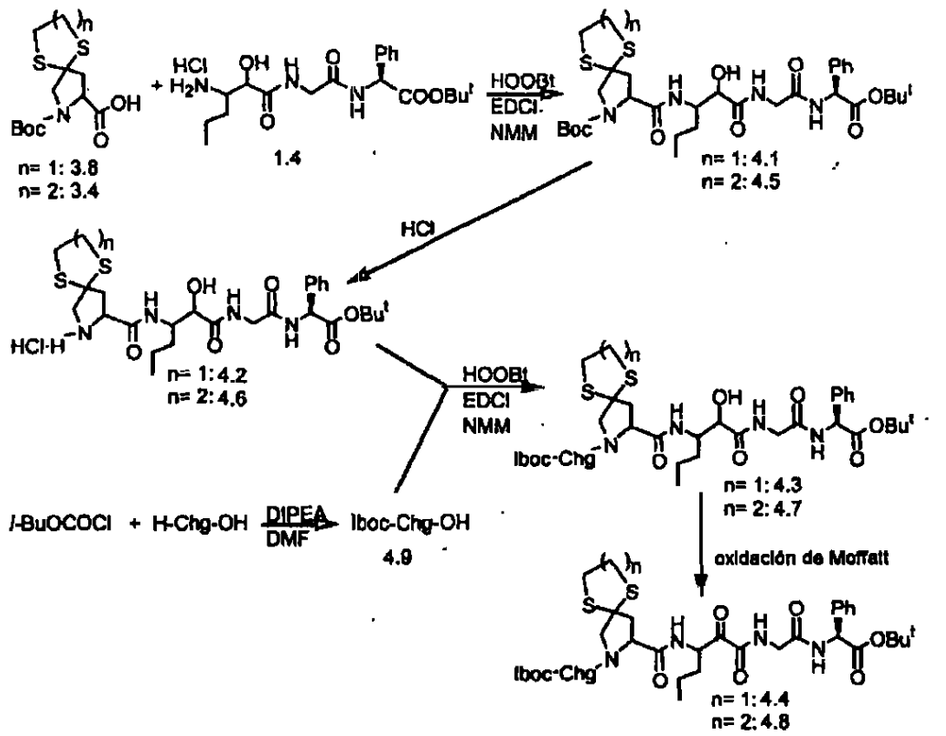


ESQUEMA 3

1509

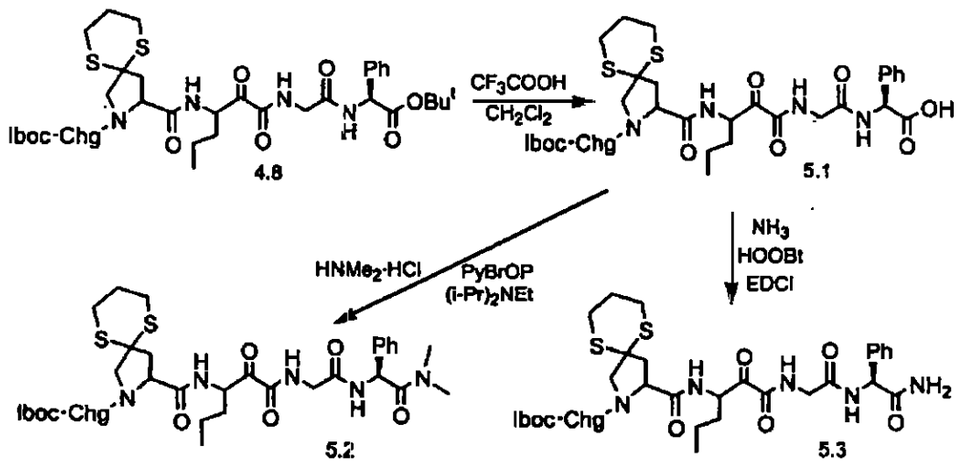


ESQUEMA 4

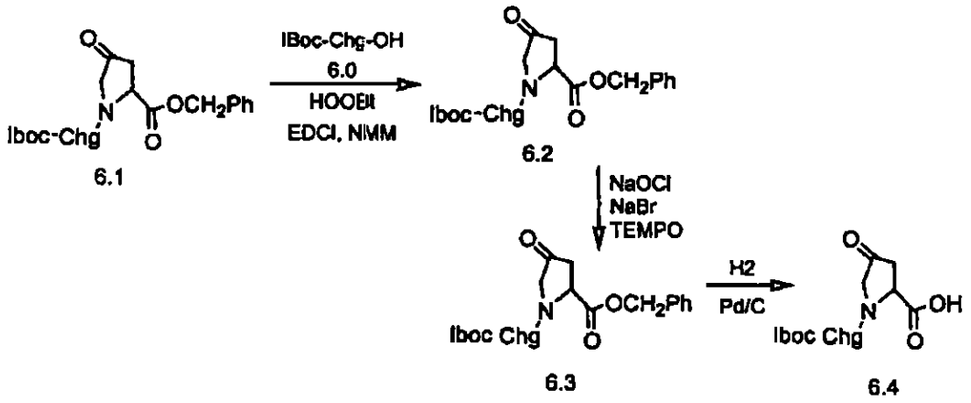


ESQUEMA 5

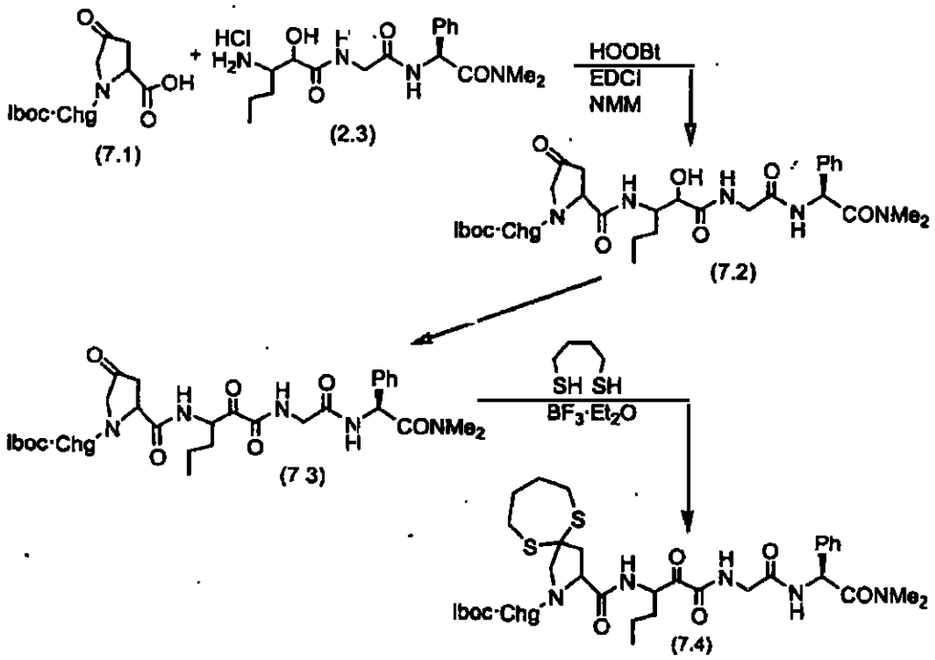
1510 29 1512



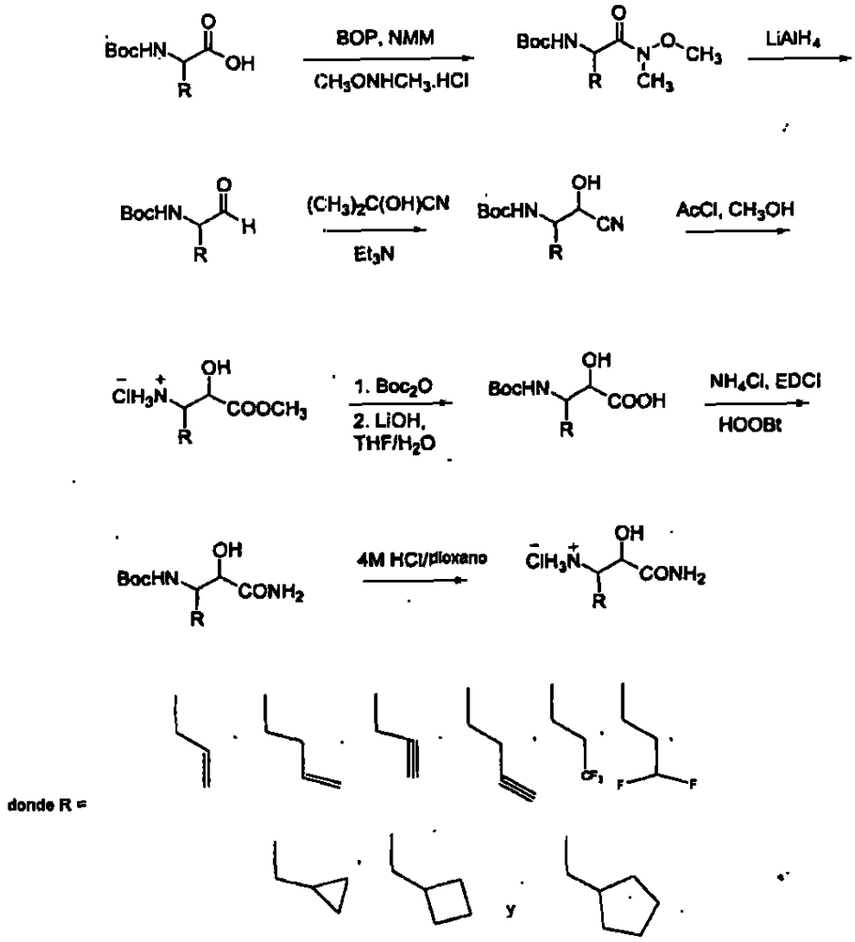
ESQUEMA 6



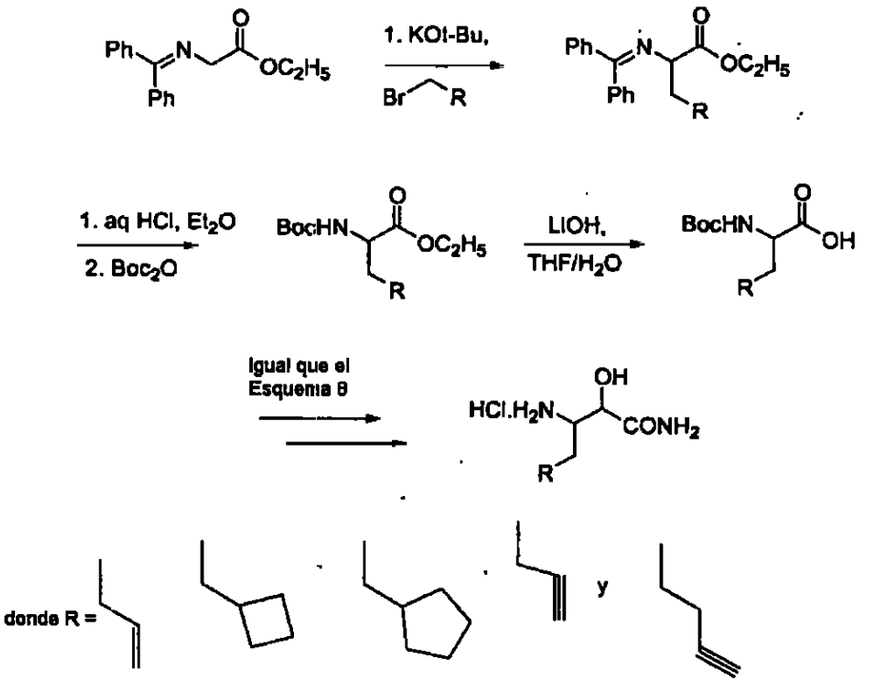
ESQUEMA 7


Iboc·Chg
(7.1)
HCl
(2.3)
HOOBt
EDCI
NMM
(7.2)
SH SH
BF3·Et2O
(7 3)
(7.4)
CONMe2
Ph

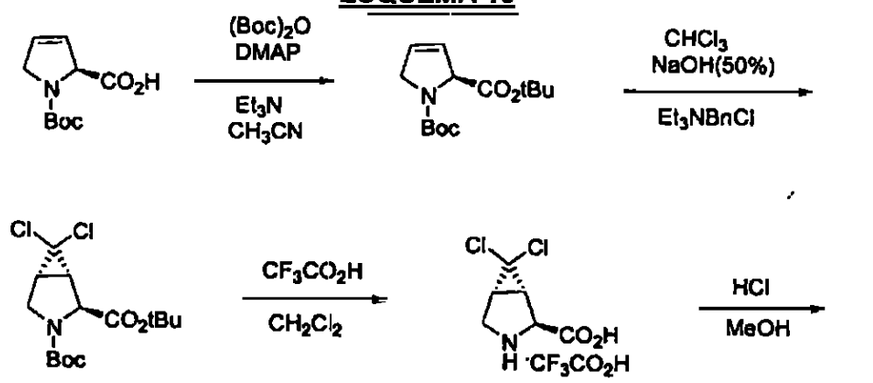
ESQUEMA 8


BocHN
OH
R
BOP, NMM
CH3ONHCH3.HCl
BocHN
N
O
CH3
CH3
R
LiAlH4
BocHN
H
R
(CH3)2C(OH)CN
Et3N
BocHN
OH
CN
R
AcCl, CH3OH
ClH3N
OH
COOCH3
R
1. Boc2O
2. LiOH,
THF/H2O
BocHN
OH
COOH
R
NH4Cl, EDCI
HOOBt
BocHN
OH
CONH2
R
4M HCl/dioxano
ClH3N
OH
CONH2
R
donde R =
CF3
F
F
y

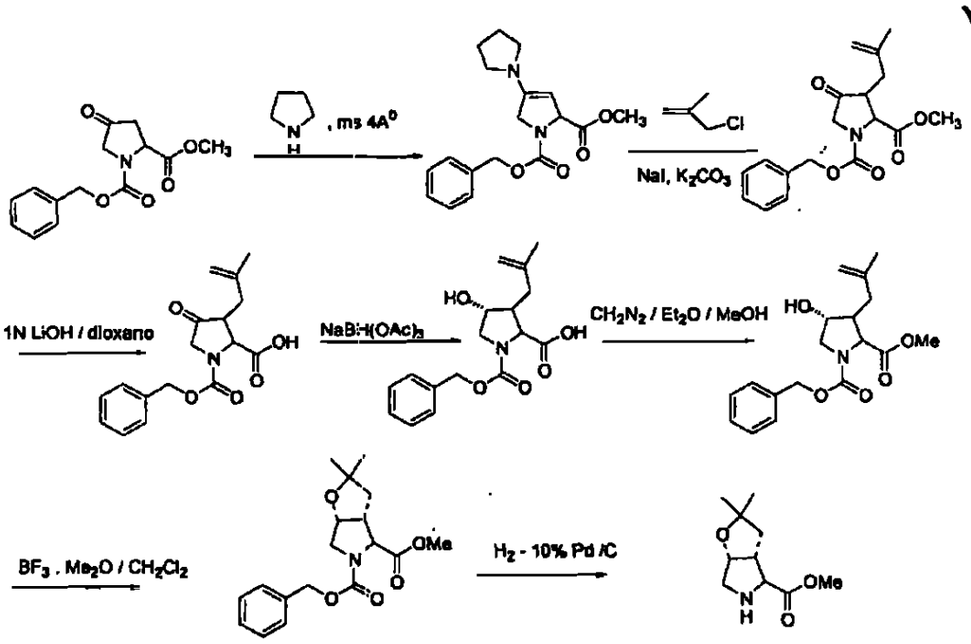
ESQUEMA 9



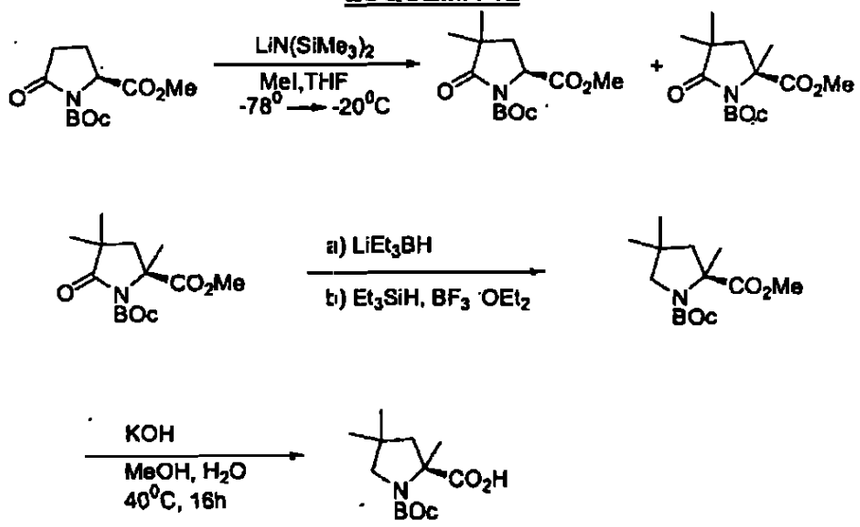
ESQUEMA 10



ESQUEMA 11

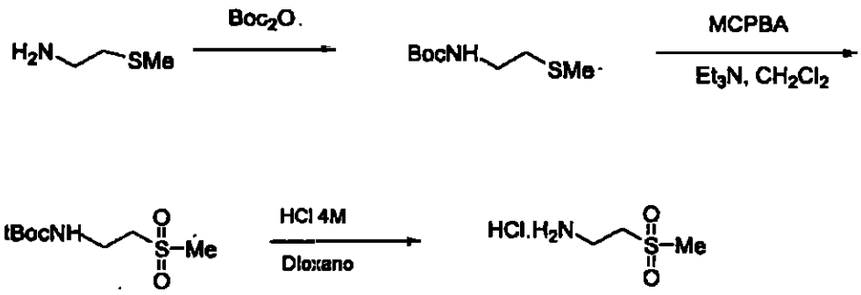


ESQUEMA 12

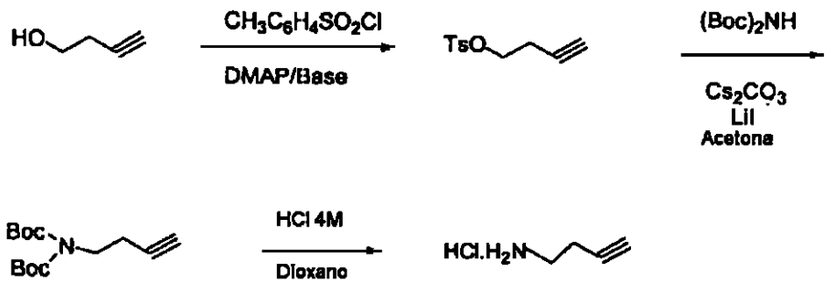


ESQUEMA 13

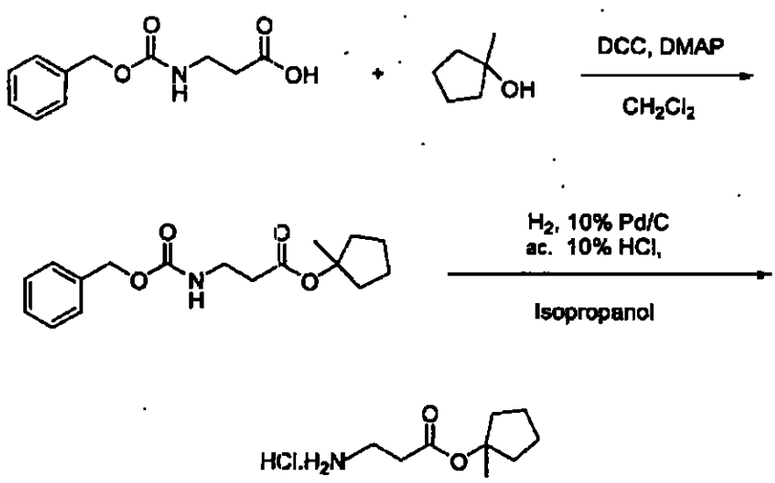
1515 1512



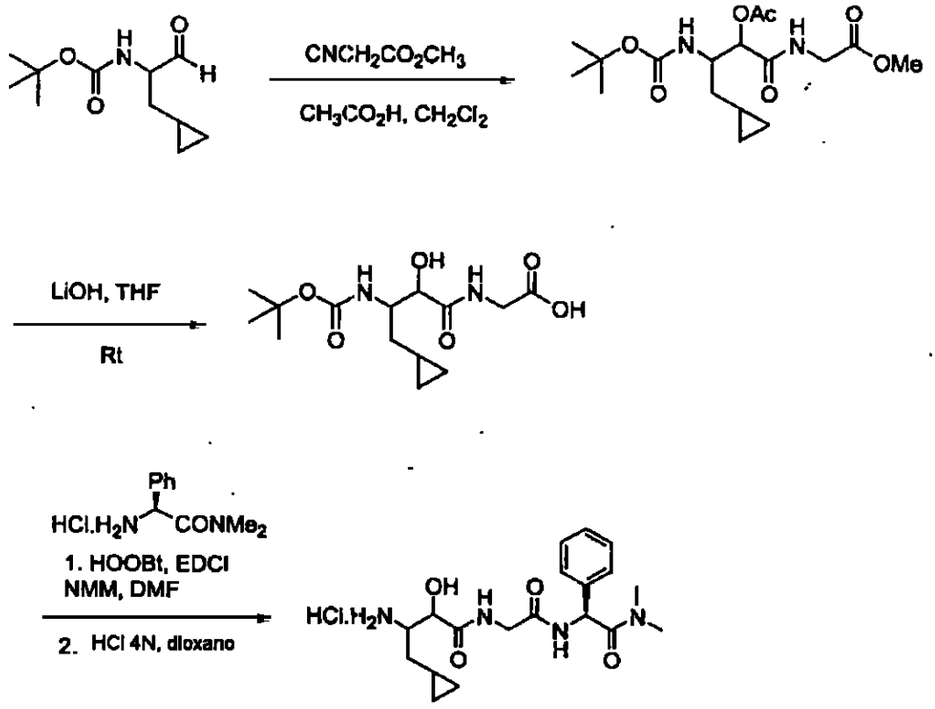
ESQUEMA 14



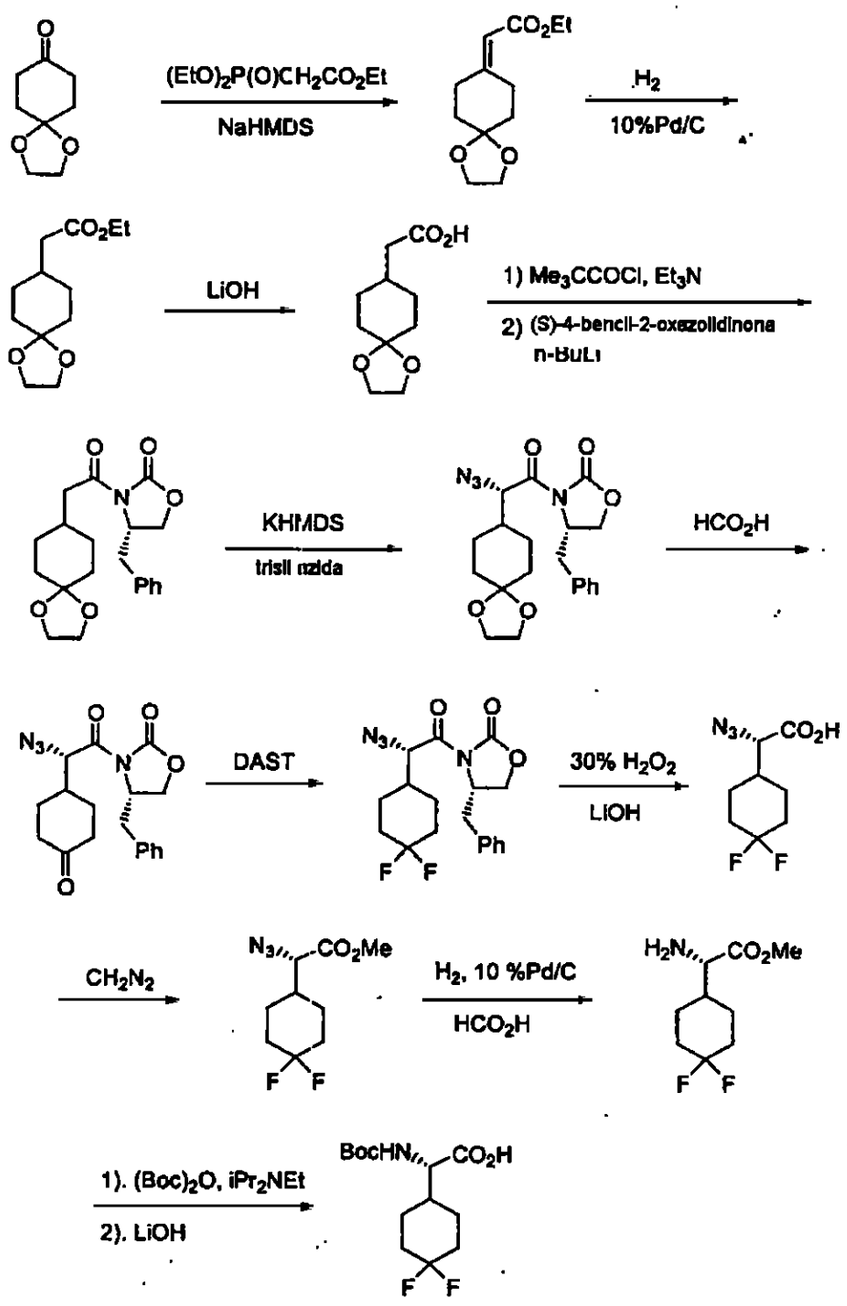
ESQUEMA 15



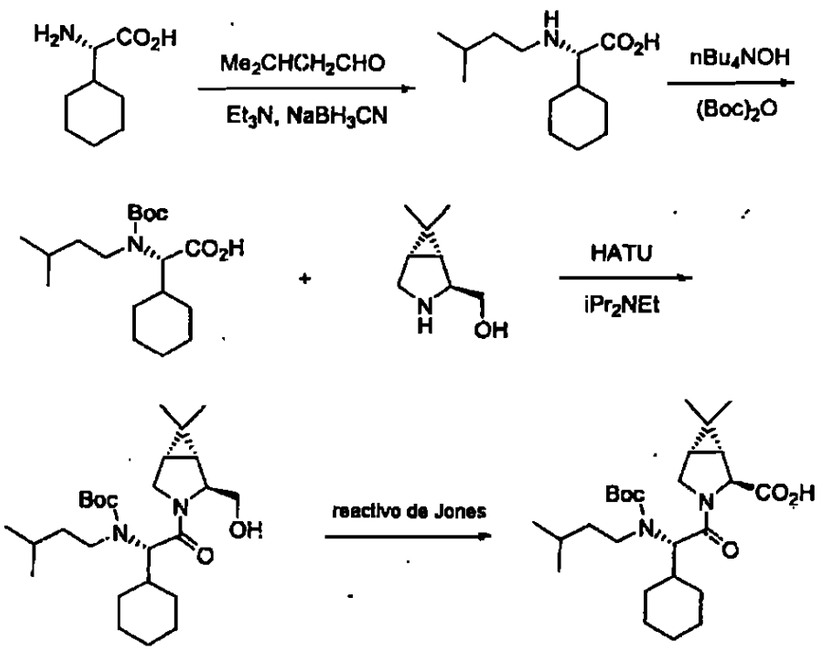
ESQUEMA 16


CNCH2CO2CH3
CH3CO2H, CH2Cl2
OAc
OMe
LiOH, THF
Rt
OH
OH
Ph
HCl.H2N
CONMe2
1. HOOBt, EDCI
NMM, DMF
2. HCl 4N, dioxano
HCl.H2N
OH

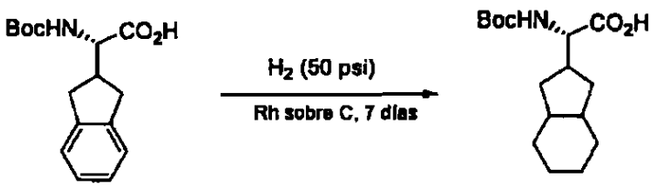
ESQUEMA 17


(EtO)2P(O)CH2CO2Et
NaHMDS
CO2Et
H2
10%Pd/C
LiOH
CO2H
1) Me3CCOCl, Et3N
2) (S)-4-bencil-2-oxazolidinona
n-BuLi
KHMDS
trisil azida
HCO2H
DAST
30% H2O2
LiOH
CH2N2
H2, 10 %Pd/C
HCO2H
1). (Boc)2O, iPr2NEt
2). LiOH
BocHN
Ph
F
N3
O
N

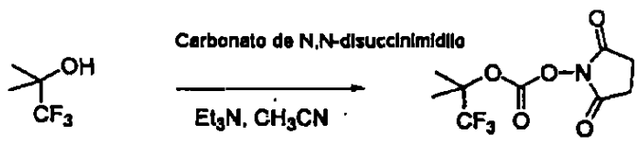
ESQUEMA 18



ESQUEMA 19



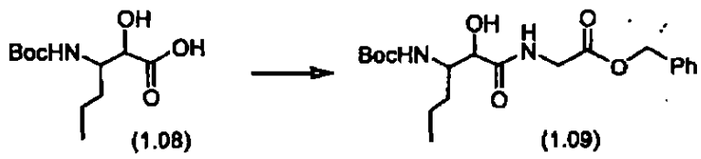
ESQUEMA 20



Preparación de los intermediarios:

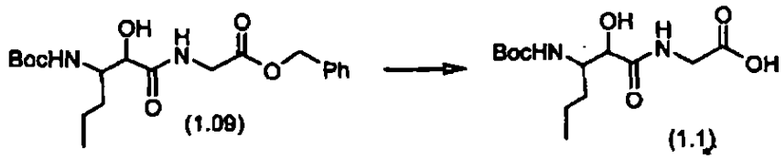
Ejemplo de Preparación 1

Paso A: Compuesto (1.1)



A una solución agitada del Compuesto (1.08) (3,00 g, 12,0 mmol (S. L. Harbeson *et al.* *J. Med. Chem.* 37 No. 18 (1994) 2918-2929) en DMF (15 mL) y CH_2Cl_2 (15 mL) a -20°C se agregó HOOBt (1,97 g, 12,0 mmol), N-metil morfolina (4,0 mL, 36,0 mmol) y EDCI (2,79 g, 14,5 mmol) y se agitó durante 10 minutos, seguido del agregado de HCl•H_2N-Gly-OBn (2,56 g, 13,0 mmol). La solución resultante se agitó a -20°C durante 2 hrs., se mantuvo refrigerada durante la noche y luego se concentró hasta secar, seguido de dilución con EtOAc (150 mL). La solución de EtOAc se lavó luego dos veces con $NaCHO_3$ saturado, H_2O, 5% de H_3PO_4, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta secar para dar el Compuesto (1.09) (4,5 g, 94%). LRMS m/z MH^+ = 395,1.

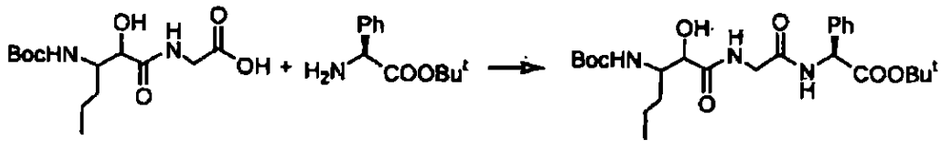
Paso B: Compuesto (1.1)



Una solución del Compuesto (1.09) (7,00 g, 17,8 mmol) en etanol absoluto (300 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno en presencia de Pd-C (300 mg, 10%). El progreso de la reacción se monitoreó a través de tlc. Luego 2 h, la mezcla se filtró a través de un tapón de celite y la solución resultante se concentró al vacío para dar el Compuesto (1.1) (5,40 g, cuantitativo). LRMS m/z MH^+ = 305,1.

Ejemplo de Preparación 2

Paso A Compuesto (1.3)



(1.1) (1.2) (1.3)

Una mezcla del compuesto (1.1) del Ejemplo de Preparación 1, Paso B anterior (1 eq.), el Compuesto (1.2) (de Novabiochem, No. de Catálogo 04-12-5147) (1,03 eq.), HOOBt (1,03 eq.), N-metilmorfolina (2,2 eq.), y dimetilformamida (70 mL/g) se agitó a -20°C. Se agregó EDCI (1,04 eq.) y la reacción se agitó durante 48 hr. La mezcla de reacción se vertió en 5% de KH_2PO_4 acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los orgánicos combinados se lavaron con 5% de K_2CO_3 acuoso, frío, luego 5% de KH_2PO_4 acuoso, luego salmuera, y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. La mezcla se filtró, luego se evaporó y el filtrado se secó al vacío, el residuo se trituró con Et_2O-hexano, y se filtró para dejar el compuesto del título (1.3) (86% de rendimiento), $C_{25}H_{39}N_3O_7$ (493,60), espectro de masa (FAB) M+1 = 494,3.

Paso B Compuesto (1.4)



(1.3) (1.4)

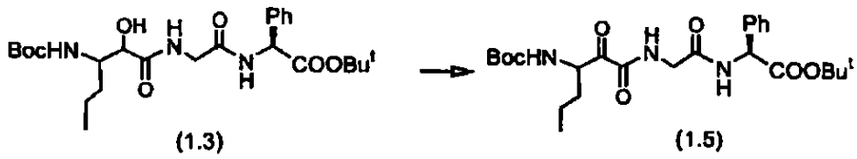
El Compuesto (1.3) del Ejemplo de Preparación 2, Paso A (3,0 g) se trató con HCl 4N/dioxano (36 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 7 min. La mezcla se vertió en 1,5 L de hexano frío (5°C) y se agitó, luego se dejó fijar el frío durante 0,5 hr. La mezcla se filtró por succión en una atmósfera seca, y el sólido recolectado se secó en forma adicional para lograr el compuesto del título (1.4) (2,3 g, 88% de rendimiento), $C_{20}H_{31}N_3O_5$.HCl, H^1 RMN (DMSO-d_6/NaOD) δ 7,38 (m, 5H), 5,25 (m, 1 H), 4,3-4,1 (m, 1 H), 3,8 (m, 2H), 3,4-3,3 (m, oscurecido por D20), 1,7-1,1 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 0,83 (m, 3H).

1521

1523

Ejemplo de Preparación 3

Compuesto (1.5)

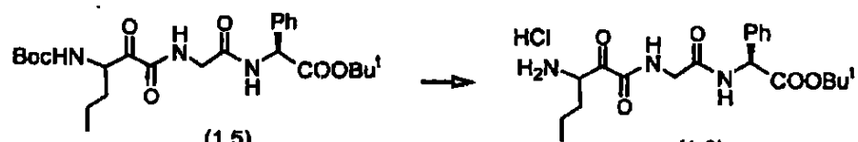


(1.3) (1.5)

El Compuesto (1.3) del Ejemplo de Preparación 2, Paso A, se trató en esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 7, Paso A más adelante para lograr el Compuesto (1.5).

Ejemplo de Preparación 4

Compuesto (1.6)

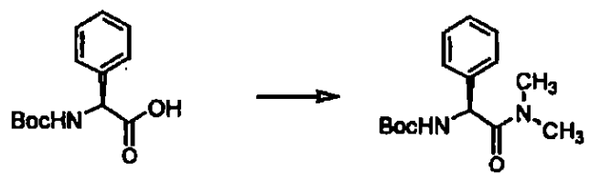


(1.5) (1.6)

El Compuesto (1.5) del Ejemplo de Preparación 3, se trató en esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 2, Paso B, para lograr el Compuesto (1.6).

Ejemplo de Preparación 5

Paso A Compuesto (2.09)



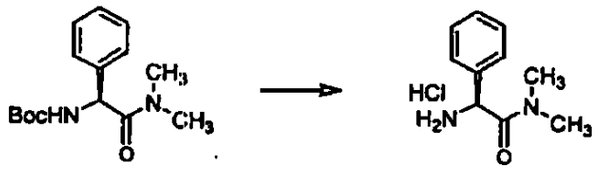
(2.08) (2.09)

A una solución de clorhidrato de dimetilamina (1,61 g, 19,7 mmol), N-Boc-fenilglicina, Compuesto (2.08) (4,50 g, 17,9 mmol, Bachem Co. # A-2225), HOOBt (3,07 g, 18,8 mmol) y EDCI (4,12 g, 21,5 mmol) en DMF anhidra (200 mL)

1522

y CH_2Cl_2 (150 mL) a -20°C se agregó NMM (5,90 mL, 53,7 mmol). Luego de agitar a esta temperatura durante 30 min., la mezcla de reacción se mantuvo en un congelador durante la noche (18 h). Luego se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente, y se agregaron EtOAc (450 mL), salmuera (100 mL) y 5% de H_3PO_4 (100 mL). Luego de que las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con 5% de H_3PO_4 (100 mL), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 X 150 mL), agua (150 mL), y salmuera (150 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para lograr el Compuesto (2.09) (4,86 g) como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional.

Paso B Compuesto (2.1)

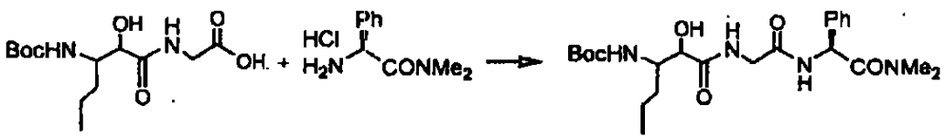


(2.09) (2.1)

El Compuesto (2.09) del Ejemplo de Preparación 5, Paso A (4,70 g, en bruto) se disolvió en HCl 4N (60 mL, 240 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó a través de TLC. Luego de 4 h, la solución se concentró al vacío para obtener como rendimiento el Compuesto (2.1) como un sólido blanco que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LRMS m/z MH^+ = 179,0.

Ejemplo de Preparación 6

Paso A Compuesto (2.2)

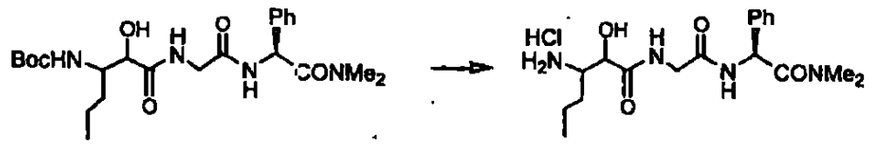


(1.1) (2.1) (2.2)

En esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 2, Paso A.

sustituyendo la clorhidrato de la N,N-dimetilamida de la fenilglicina en lugar de clorhidrato del t-butil éster de la fenilglicina, se preparó el Compuesto (2.2), espectro de masa (FAB) M+1 = 465,3.

Paso B Compuesto (2.3)

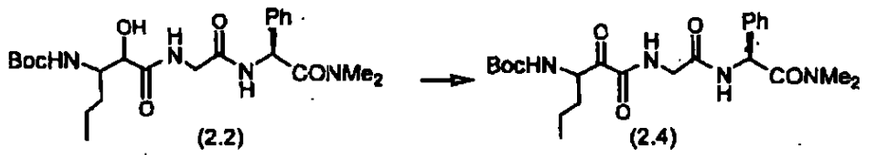


(2.2) (2.3)

El Compuesto (2,2) del Paso A (1,85 g) se reaccionó con HCl 4N/dioxano (50 mL) a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla se evaporó al vacío en un baño de agua a 20°C, se trituró bajo éter isopropílico, se filtró, y se secó para lograr el Compuesto (2,3) (1,57 g, 98% de rendimiento), $C_{18}H_{28}N_4O_4.HCl$, espectro de masa (FAB) M+1 = 365,3

Ejemplo de Preparación 7

Paso A Compuesto (2.4)

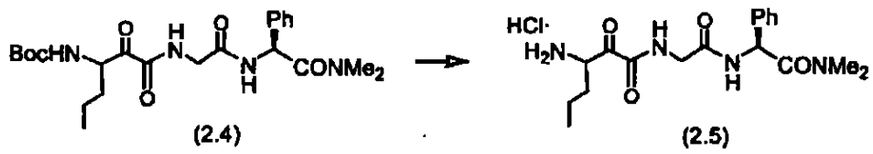


(2.2) (2.4)

Una solución del compuesto (2.2) del Ejemplo de Preparación 5, Paso A (2,0 g) en diclorometano (60 mL) se trató con dimetilsulfóxido (3,0 mL) y ácido 2,2-dicloroacético (0,70 mL). La mezcla agitada se enfrió hasta 5°C y luego se agregó solución 1M de diciclohexilcarbodiimida/ diclorometano (8,5 mL). El baño de frío se eliminó y la mezcla se agitó durante 22 hr. Luego se agregó 2-propanol (0,5 mL), y se agitó durante un adicional de 1 hr. La mezcla se filtró, luego se lavó con frío NaOH 0,1 N con hielo (50 mL), luego frío con hielo HCl 0,1 N (50 mL), luego 5% de KH_2PO_4 acuoso, luego salmuera saturada. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se filtró. El filtrado se evaporó, y

se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para lograr el Compuesto (2.3) (1,87 g, 94% de rendimiento), $C_{23}H_{34}N_4O_6$, espectro de masa (FAB) M+1 = 463,3.

Paso B Compuesto (2.5)



(2.4) (2.5)

En esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 2, Paso B, se preparó el Compuesto (2.5).

Ejemplo de Preparación 8

Paso A Compuesto (3.1)



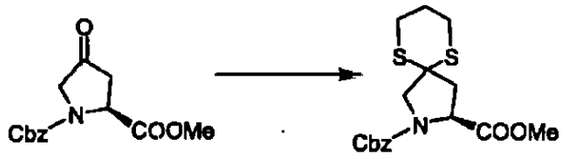
(3.01) (3.1)

En un matraz se combinaron Metil éster de N-Cbz-hidroxiprolina (provisto por Bachem Biosciences, Incorporated, King of Prussia, Pennsylvania), Compuesto (3.01) (3,0 g), tolueno (30 mL), y acetato de etilo (30 mL). La mezcla se agitó vigorosamente, y luego se agregó una solución of NaBr/agua (1,28 g /5 mL). A ésta se agregó radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO, 17 mg, de Aldrich Chemicals, Milwaukee, Wisconsin). La mezcla agitada se enfrió hasta 5°C y luego se agregó una solución preparada de oxidante [blanqueador disponible en el mercado, Clorox® (18 mL), $NaCHO_3$ (2,75 g) y agua para formar 40 mL] gota a gota durante 0,5 hr. A esto se agregó 2-propanol (0,2 mL). La fase orgánica se separó, y la fase de agua se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con 2% de tiosulfato de sodio, luego salmuera saturada. La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se

1525 1527

filtró y se evaporó el filtrado al vacío para dejar una goma amarillo pálido apropiada para reacciones posteriores (2,9 g, 97% de rendimiento), $C_{14}H_{15}NO_5$ (277,28), espectro de masa (FAB) M+1 = 278,1.

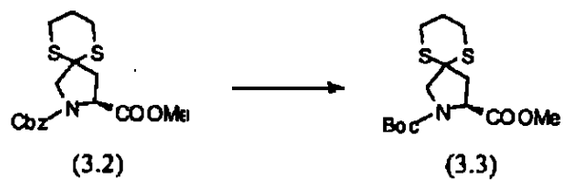
Paso B Compuesto (3.2).



(3.1) (3.2)

El Compuesto (3.1) del Paso A anterior (7,8 g) se disolvió en diclorometano (100 mL), y se enfrió hasta 15°C. A esta mezcla se agregó primero 1,3-propanditiol (3,1 mL), seguido de eterato de trifluoruro de boro recién destilado (3,7 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Mientras se agitaba vigorosamente, una solución de K_2CO_3/agua (2 g / 30 mL) se agregó con cuidado, seguido de $NaCHO_3$ saturado (10 mL). La fase orgánica se separó de la fase de agua (pH -7,4), se lavó con agua (10 mL), luego salmuera. La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno, luego a con un gradiente de hexano-Et_2O (2:3 hasta 0:1) para lograr un aceite marrón (7,0 g, 68% de rendimiento), $C_{17}H_{21}NO_4S_2$ (367,48), espectro de masa (FAB) M+1 =368,1.

Paso C Compuesto (3.3)



(3.2) (3.3)

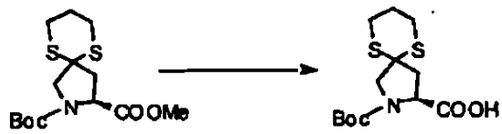
Una solución del Compuesto (3.2) del Paso B anterior (45 g) en acetonitrilo (800 mL) a 20°C se trató con yodotrimetilsilano recién destilado (53 mL) de una

1526

1528

vez. La reacción se agitó durante 30 min., luego se vertió en una solución recién preparada de di-t-butildicarbonato (107 g), éter etílico (150 mL), y diisopropiletilamina (66,5 mL). La mezcla se agitó durante 30 min. más, luego se lavó con hexano (2 x 500 mL). Se agregó acetato de etilo (1000 mL) a la fase inferior de acetonitrilo, y luego la fase se lavó con 10% de KH_2PO_4 acuoso (2 x 700 mL), y salmuera. El filtrado se evaporó al vacío en un baño de agua a 25°C, se absorbió en acetato de etilo fresco (1000 mL), y se lavó sucesivamente con HCl 0,1 N, NaOH 0,1N, 10% de KH_2PO_4 acuoso, y salmuera. La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo (66 g) se cromatografió sobre gel de sílice (2 kg), eluyendo con hexano (2 L), luego Et_2O/hexano (55:45, 2 L), luego Et_2O (2 L) para lograr una goma naranja que se cristalizó lentamente en reposo (28 g, 69% de rendimiento), $C_{14}H_{23}NO_4S_2$ (333,46), espectro de masa (FAB) M+1 = 334,1.

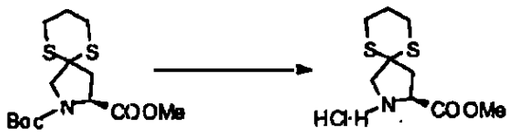
Paso D Compuesto (3.4)



(3.3) (3.4)

Una solución del Compuesto (3.3) del Paso C anterior (11 g) en dioxano (150 mL) a 20°C se trató con LiOH acuoso 1N (47 mL) y se agitó durante 30 h. La mezcla se concentró al vacío en un baño de agua a 30°C hasta la mitad del volumen. El resto se diluyó con agua (300 mL), se extrajo con Et_2O (2 x 200 mL). La fase de agua se acidificó hasta un pH ~4 con HCl 12 N (3-4 mL), se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dejar el Compuesto (3.4) (8,1 g, 78%), $C_{13}H_{21}NO_4S_2$ (319,44), espectro de masa (FAB) M+1 = 320,1.

Paso E Compuesto (3.5).

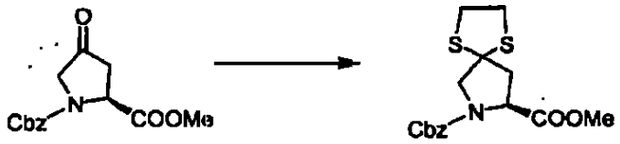


(3.3) (3.5)

A una solución del Compuesto (3.3) del Paso C anterior (1 g) en dioxano (5 mL), se agregó Solución de HCl 1N-dioxano (50 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hr. La mezcla se evaporó al vacío en un baño de agua a 25°C. El residuo se trituró con Et_2O, y se filtró para dejar el compuesto del título (0,76 g, 93% de rendimiento), $C_9H_{15}NO_2S_2.HCl$ (269,81), espectro de masa (FAB) M+1 = 234,0.

Ejemplo de Preparación 9

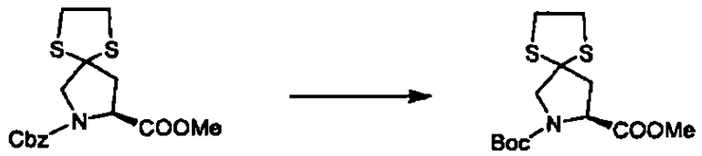
Paso A Compuesto (3.6)



(3.1) (3.6)

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento del Ejemplo de Preparación 8, Paso B, sustituyendo el etan ditiol por propan ditiol, se obtuvo el Compuesto (3.6).

Paso B Compuesto (3.7).

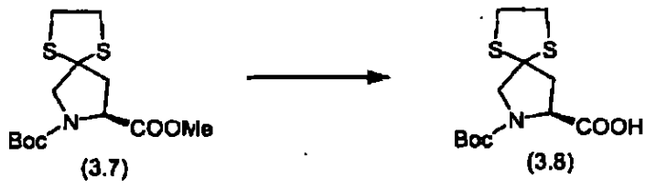


(3.6) (3.7)

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento del Ejemplo de Preparación 8, Paso C, sustituyendo el Compuesto (3.6) por el Compuesto (3.2), se obtuvo el Compuesto producto (3.7).

Paso C Compuesto (3.8)

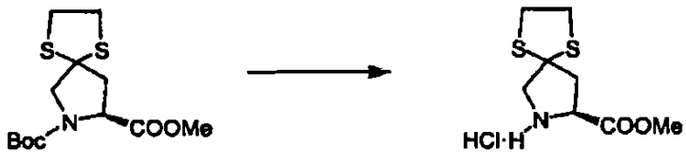
1528



(3.7) (3.8)

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento del Ejemplo de Preparación 8, Paso D, sustituyendo el Compuesto (3.7) por el Compuesto (3.3) se obtuvo el compuesto producto (3.8).

Paso D Compuesto (3.9)

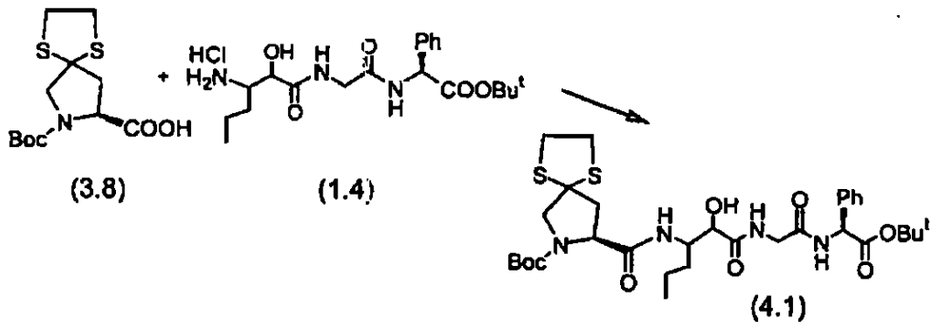


(3.7) (3.9)

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento del Ejemplo de Preparación 8, Paso E, sustituyendo el Compuesto (3.7) por el Compuesto (3.3) se obtuvo el compuesto producto (3.9).

Ejemplo de Preparación 10

Paso A Compuesto (4.1)



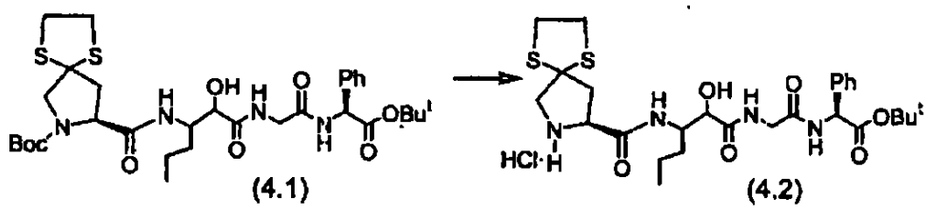
(4.1)

En esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 2, Paso A, se prèparó el Compuesto (4.1) $C_{33}H_{48}N_4O_9S_2$ (708,89).

Paso B Compuesto (4.2)

1529

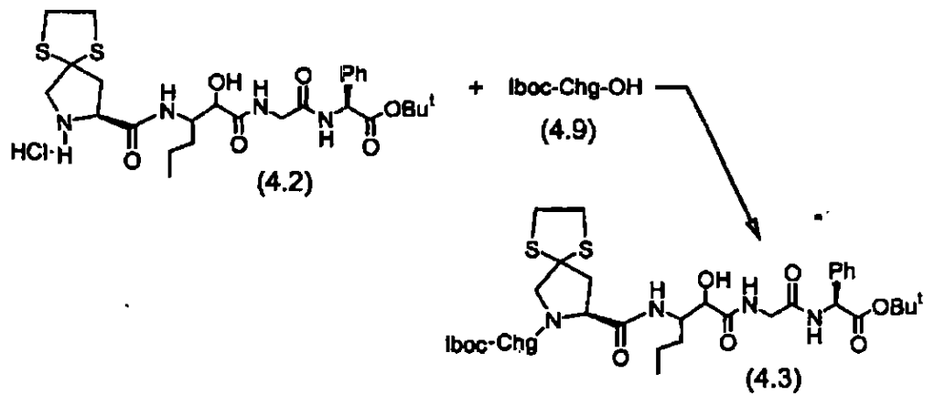
1531



(4.1) (4.2)

En esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 2, Paso B, se preparó el Compuesto (4.2) espectro de masa (FAB) M+1 = 609,3.

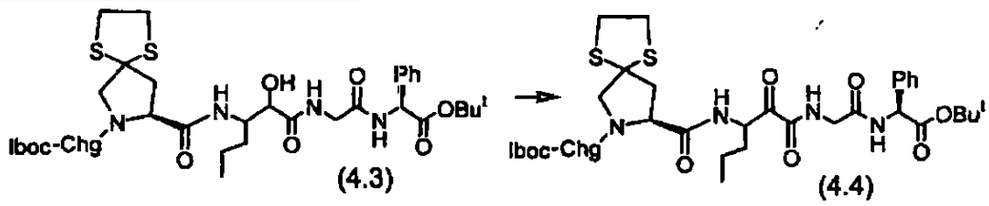
Paso C Compuesto (4.3)



(4.2) (4.9) (4.3)

En esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 2, Paso A, se preparó el Compuesto (4.3), $C_{41}H_{61}N_5O_{10}S_2$ (708,89), espectro de masa (FAB) M+1 = 709,3.

Paso D Compuesto (4.4)



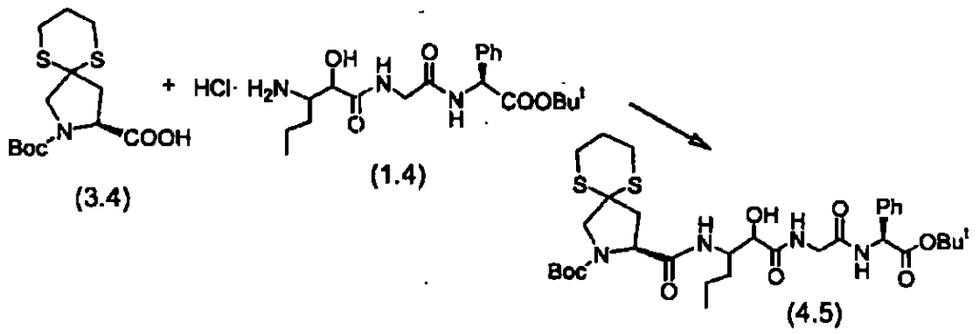
(4.3) (4.4)

En esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 7, Paso A, se preparó el Compuesto (4.4).

Ejemplo de Preparación 11

Paso A Compuesto (4.5)

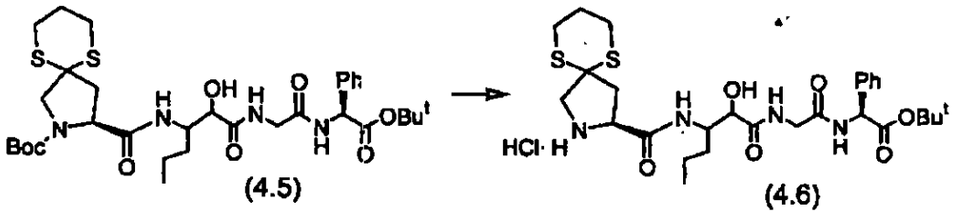
1530 9/14 1532



(3.4) (1.4) (4.5)

En esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 2, Paso A, se preparó el Compuesto (4.5).

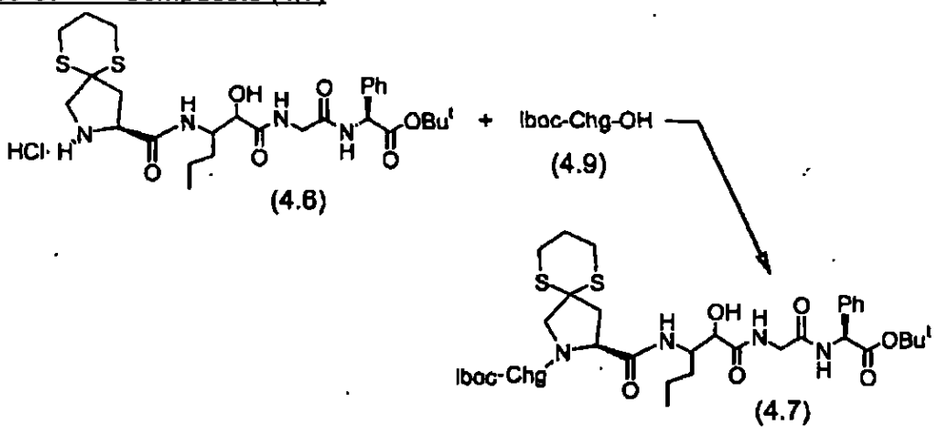
Paso B Compuesto (4.6)



(4.5) (4.6)

En esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 2, Paso B, se preparó el Compuesto (4.6).

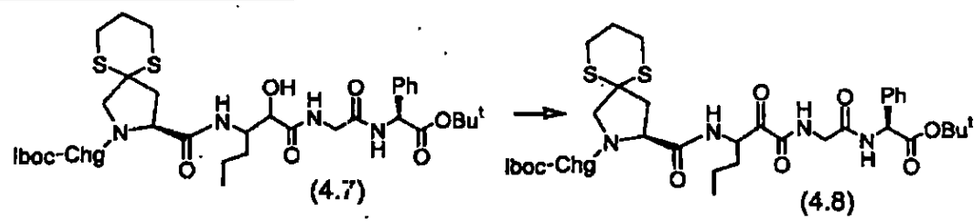
Paso C. Compuesto (4.7)



(4.6) (4.9) (4.7)

El Compuesto (4.9) del Ejemplo de Preparación 12, se reaccionó con el Compuesto (4.6) del Paso B anterior, en esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 2, Paso A, para lograr el Compuesto (4.7).

Paso D. Compuesto (4.8)



En esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 7, Paso A, se preparó el Compuesto (4.8).

Ejemplo de Preparación 12

Compuesto (4.9)

i-BuOCOCl + H-Chg-OH ⟶ Iboc-Chg-OH

(4.01) (4.02) (4.9)

Una solución de L-ciclohexilglicina (4,02) (1,0 eq.), dimetilformamida (20 mL/g), y diisopropiletilamina (1,1 eq.) a 5°C se trata con cloroformiato de isobutilo (4,01) (1,1 eq.). El baño de frío se elimina y se agita durante 6 hr. La mezcla de reacción se vierte en 5% de KH_2PO_4 acuoso y se extrae con acetato de etilo (2 x). Los orgánicos combinados se lavan con 5% de K_2CO_3 acuoso frío, luego 5% de KH_2PO_4 acuoso, luego salmuera, y los orgánicos se secan sobre $MgSO_4$ anhidro. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora al vacío, el residuo se cromatografía si es necesario o además el residuo se tritura con Et_2O-hexano, y filtra para dejar el compuesto del título (4,9), $C_{13}H_{23}NO_4$ (257,33).

Ejemplo de Preparación 13

Compuesto (13.1)

i-BuOCOCl + H-Thr(Bzl)-OH ⟶ Iboc-Thr(Bzl)-OH

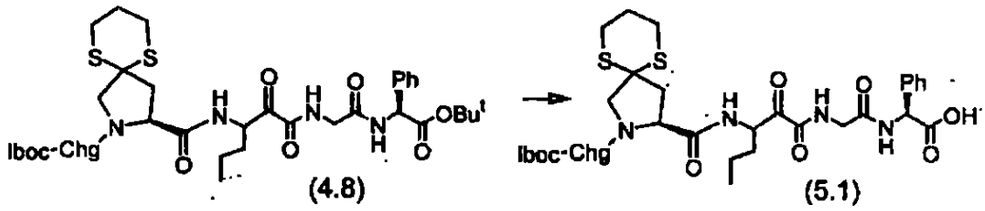
(4.01) (13.02) (13.1)

En esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 12, sustituyendo L-O-benciltreonina (13,02) (Wang et al, J. Chem. Soc., *Perkin Trans.* 1, (1997) No. 5, 621-624.) por L-ciclohexilglicina (4,02) se prepara el Compuesto

1532

(13,1) $C_{16}H_{23}NO_5$ (309,36), espectro de masa (FAB) M+1 = 310,2.

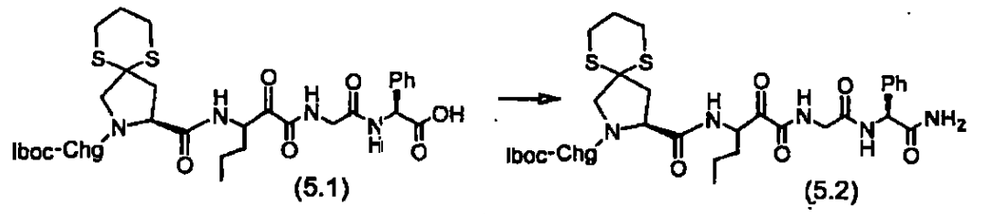
Ejemplo de Preparación 14



(4.8) (5.1)

El Compuesto (4.8) del Ejemplo de Preparación 11, Paso D (1,0 g) se reaccionó con una solución de ácido trifluoroacético anhidro-diclorometano (1:1, 50 mL) durante 2 hr. La solución se diluyó con xileno (100 mL) y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con Et_2O, y se filtró para dejar el compuesto del título (5,1) (0,9 g), $C_{37}H_{53}N_5O_9S_2$ (775,98), espectro de masa (FAB) M+1 =776,5.

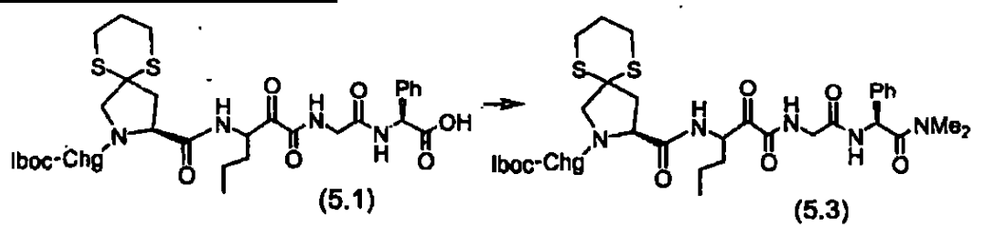
Paso B Compuesto (5.2)



(5.1) (5.2)

En esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 2, Paso A, el Compuesto (5.1) se reaccionó con amoníaco (solución de 1,4-dioxano 0,5 M), para obtener el compuesto del título (5.2) $C_{37}H_{54}N_6O_8S_2$ (774,99), espectro de masa (FAB) M+1 = 775,4.

Ejemplo de Preparación 15



(5.1) (5.3)

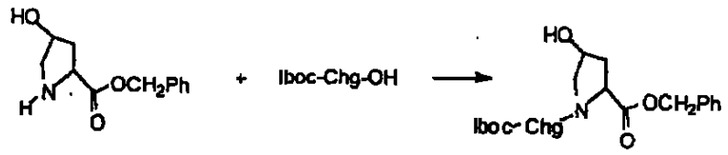
Una mezcla del Compuesto (5.1) del Ejemplo de Preparación 14, Paso A (0,15 g), N,N-dimetilamina (0,12 mL de solución 2 M de THF), dimetilformamida

1533

(10 mL), y Reactivo de acoplamiento PyBrOP (0,11 g) se enfrió hasta 5°C, luego se agregó diisopropiletilamina (DIEA o DIPEA, 0,12 mL). La mezcla se agitó fría durante 1 min., luego se agitó a temperatura ambiente durante 6 hr. La mezcla de reacción se vertió en 5% de H_3PO_4 acuoso, frío (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los orgánicos combinados se lavaron con 5% de K_2CO_3 acuoso frío, luego 5% de KH_2PO_4 acuoso, luego salmuera. La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH-CH_2Cl_2 para lograr el compuesto del título (5.3), $C_{39}H_{58}N_6O_8S_2$ (803,05), espectro de masa (FAB) M+1 =803,5.

Ejemplo de Preparación 16

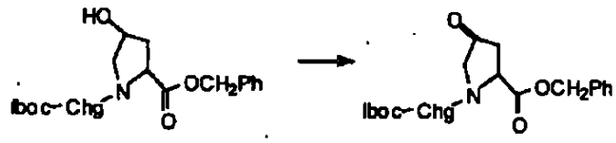
Paso A Compuesto (6.2)



(6.1) 4.9) (6.2)

En esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 2, Paso A, el Compuesto (6.1), bencil éster de hidroxiprolina, clorhidrato se reaccionó con el Compuesto (4.9) del Ejemplo de Preparación 12, para obtener el compuesto del título (6.2), $C_{25}H_{36}N_2O_6$ (460,56), espectro de masa (FAB) M+1 = 461,2.

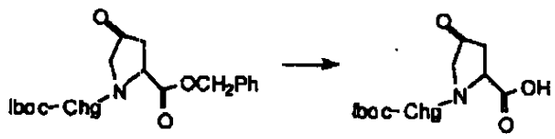
Paso B Compuesto (6.3)



(6.2) (6.3)

En esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 8, se preparó el Compuesto (6.3), $C_{25}H_{34}N_2O_6$ (458,55), espectro de masa (FAB) M+1 = 459,2.

Paso C Compuesto (6.4)

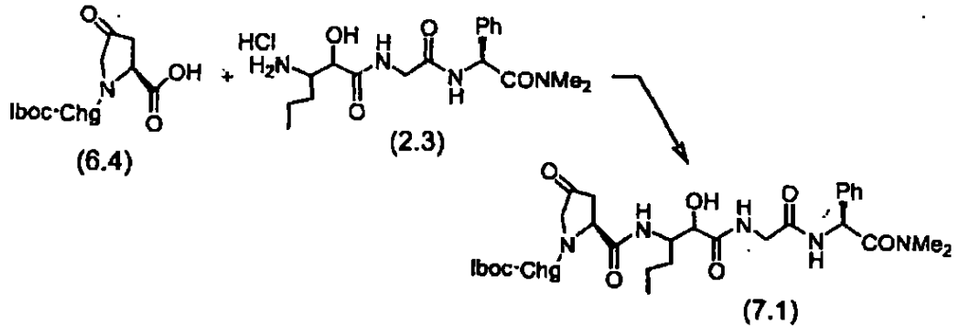


(6.3) (6.4)

Una mezcla del Compuesto (6.3) del Paso B (1 g), 10% de Pd/C (0,05 g), y EtOH (100 mL) se agitó bajo 1 atm. H_2 durante 6 hr. La mezcla se filtró, y se evaporó hasta secar al vacío para dejar el compuesto del título (6.4) (0,77 g), $C_{18}H_{28}N_2O_6$ (368,42) espectro de masa (FAB) M+1 = 369,2.

Ejemplo de Preparación 17

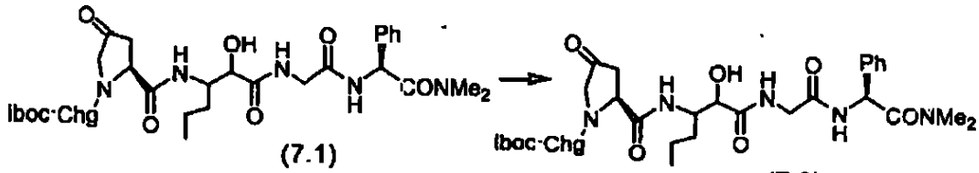
Paso A Compuesto (7.1)



(6.4) (2.3) (7.1)

El Compuesto (6.4) del Ejemplo de Preparación 16, Paso C, se reaccionó con el Compuesto (2.3) del Ejemplo de Preparación 6, Paso B, en esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 2, Paso A, para lograr el Compuesto (7.1), $C_{36}H_{54}N_6O_9$ (714,85), espectro de masa (FAB) M+1 = 715,9.

Paso B Compuesto (7.2)



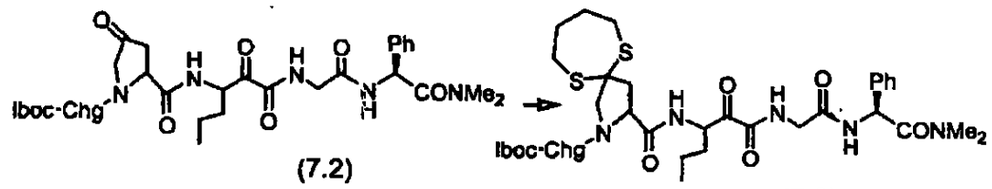
(7.1) (7.2)

El Compuesto (7.1) se reaccionó en esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 7, Paso A, para lograr el Compuesto (7.2), $C_{36}H_{52}N_6O_9$

1535

(712,83), espectro de masa (FAB) M+1 = 713,5.

Paso C Compuesto (7.3)



(7.2) (7.3)

El Compuesto (7.2) del Paso B anterior, se reaccionó en esencia del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 8, Paso B, con 1,4-butanditiol, para obtener el compuesto del título (7.3), $C_{40}H_{60}N_6O_8S_2$ (817,07), espectro de masa (FAB) M+1 = 817,5.

Usando los procedimientos observados anteriormente y descritos aquí, se prepararon los compuestos de las Tablas 2 hasta 6 anexas. Como nota general para todas las Tablas (1 hasta 6) que se adjuntan como también para los Ejemplos y los Esquemas de esta memoria descriptiva, cualquier átomo de nitrógeno con extremo abierto con valencia no completa en las estructuras químicas de los Ejemplos y las Tablas se refiere a NH, o en el caso de un nitrógeno terminal, $-NH_2$. De modo similar, cualquier átomo de oxígeno con extremo abierto con valencia no completa en las estructuras químicas de los Ejemplos y las Tablas se refiere a -OH y cualquier átomo de carbono con extremo abierto con valencia no completa se llena apropiadamente con -H.

Síntesis en Fase Sólida:

Procedimiento General para reacciones de acoplamiento en fase sólida.

La síntesis se realizó en un recipiente de reacción que se construyó a partir de un cartucho de jeringa de polipropileno provisto de una frita de polipropileno en la parte inferior. Los aminoácidos F-moc-protegidos se acoplaron con técnicas estándar de fase sólida. Cada recipiente de reacción se cargó con 100 mg la resina inicial Fmoc-Sieber (aproximadamente 0,03 mmol). La resina se lavó con porciones de 2 mL de DMF (2 times). El grupo protector Fmoc se eliminó

1536

1538

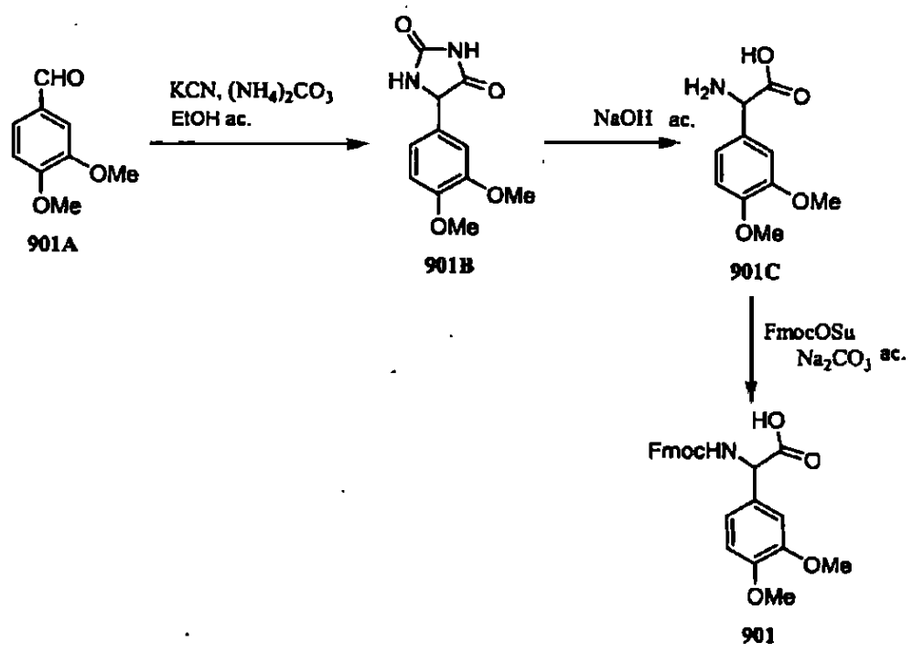
a través de tratamiento con 2 mL de una solución a 20 % v/v de piperidina en DMF durante 20 min. La resina se lavó con porciones de 2 mL de DMF (4 times). El acoplamiento se realizó en DMF (2 mL), usando 0,1 mmol de aminoácido Fmoc, 0,1 mmol de HATU hexafluorofosfato de [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] y 0,2 mmol de DIPEA (N,N-diisopropiletilamina). Luego de agitar durante 2 h, el recipiente de reacción se drenó y la resina se lavó con porciones de 2 mL de DMF (4 veces). El ciclo de acoplamiento se repitió con el siguiente aminoácido Fmoc o grupo de extremo.

Procedimiento general para la oxidación de fase sólida de Dess-Martin.

La síntesis se condujo en un recipiente de reacción que se construyó a partir de un cartucho de jeringa de polipropileno provisto de una frita de polipropileno en la parte inferior. El compuesto hidroxi unido a la resina (aproximadamente 0,03 mmol) se trató con una solución de 0,12 mmol de periodinano de Dess-Martin y 0,12 mmol de t-BuOH en 2 mL de DCM durante 4 h. La resina se lavó con porciones de 2 mL de una solución a 20% v/v de iPrOH en DCM, THF, una solución a 50 % v/v de THF en agua (4 veces), THF (4 veces) y DCM (4 veces).

Ejemplo de Preparación 18

Preparación de N-Fmoc-2',3'-dimetoxifenilglicina Compuesto (901)



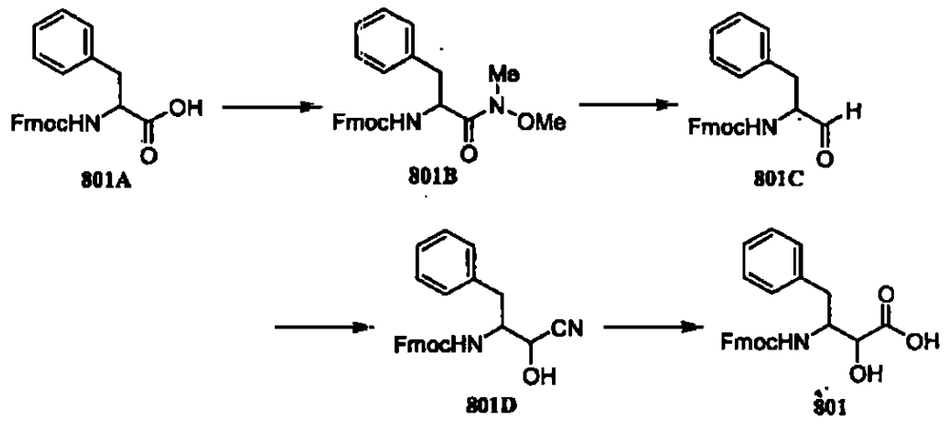
A una solución de cianuro de potasio (1,465 g, 22,5 mmol) y carbonato de amonio (5,045 g, 52,5 mmol) en agua (15 mL) se agregó una solución de 2,3-dimetoxibenzaldehído **901A** (2,5 g, 15 mmol) en etanol (15 mL). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 24 h. El volumen de la solución se redujo hasta 10 mL por sobre MgSO4 bajo presión reducida. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (15 mL) y se obtuvo el compuesto **901 B** como un precipitado blanco. El Compuesto **901 B** se aisló por filtración (2,2 g, 9,3 mmol). El Compuesto **901 B** se disolvió en 10 % p/p de solución acuosa de hidróxido de sodio (15 mL) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 24 h. Se agregó ácido clorhídrico concentrado y el pH se ajustó a neutro (pH 7). La solución resultante que contenía el compuesto **901 C** se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 5 % p/p de solución acuosa de bicarbonato de sodio (150 mL). La solución se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y 1,4-dioxano (30 mL) y una solución de 9-fluorenilmetil succinimidil carbonato (2,7 g, 8 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se agregó a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente

1533

durante 24 h. El 1,4-dioxano se evaporó bajo presión reducida. La solución acuosa se lavó con éter dietílico. Se agregó ácido clorhídrico concentrado y el pH se ajustó a ácido (pH 1). Se agregó acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida para lograr el compuesto deseado 901 como un sólido blanco con aspecto de espuma (3,44 g, 7,9 mmol). MS (LCMS-Electroaspersión) 434,1 MH+.

Ejemplo de Preparación 19

Compuesto (801)



A una solución de N-Fmoc-fenilalanina **801A** (5 g, 12,9 mmol) en DCM anhidro (22 mL) enfriada hasta -30°C en un baño de hielo seco-acetona se agregó N-metilpirrolidina (1,96 mL, 16,1 mmol) y cloroformiato de metilo (1,2 mL, 15,5 mmol) en forma secuencial. La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 1 h y una solución de se agregó Clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,51 g, 15,5 mol) y N-metilpirrolidina (1,96 mL, 16,1 mmol) en DCM anhidro (8 mL). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó tolueno y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido, solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida para lograr el compuesto **801 B** (4 g,

1539

9,29 mmol).

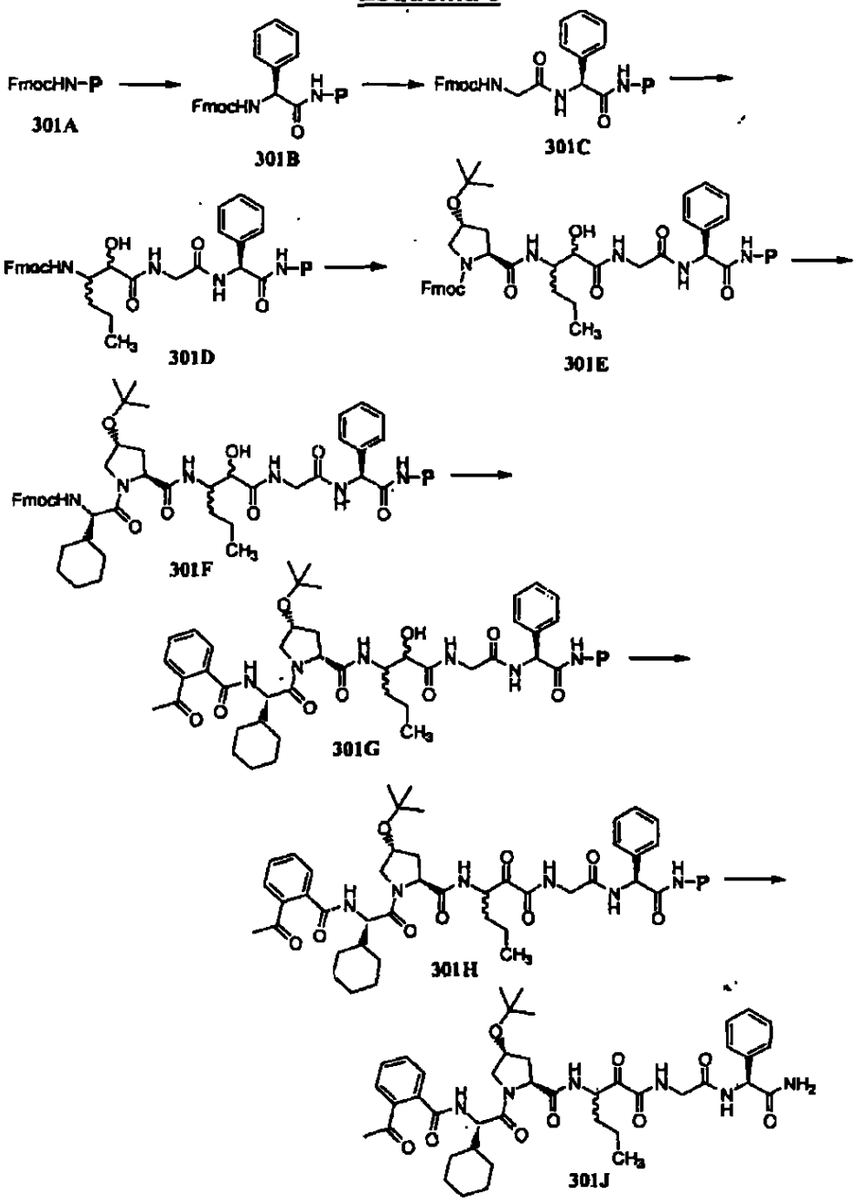
A una solución de Red-Al (6,28 mL, 21,4 mmol) en tolueno anhidro (8 mL) enfriada hasta -20°C en un baño de hielo seco-acetona se agregó una solución del compuesto **801B** (4 g, 9,29 mmol) en tolueno anhidro (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1,5 h. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido, solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el producto en bruto **801C** se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

A una solución del compuesto **801C** (aprox. 9,29 mmol) en hexano (15 mL) se agregó una solución de cianuro de potasio (24 mg, 0,37 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (34 mg, 0,092 mmol) en agua (4 mL) y cianohidrina de acetona (1,27 mL, 13,9 mmol) en forma secuencial. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida para lograr el Compuesto **801 D** (2,4 g, 6,03 mmol).

A una solución del compuesto **801 D** (2,4 g, 6,03 mmol) en 1,4-dioxano (11 mL) se agregó ácido clorhídrico concentrado (11 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Acetato de etilo (25 mL) y agua (25 mL) se agregó. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida para lograr el compuesto deseado **801** como un sólido blanco con aspecto de espuma (2 g, 4,8 mmol). MS (LCMS-Electroaspersión) 418,1 MH^+.

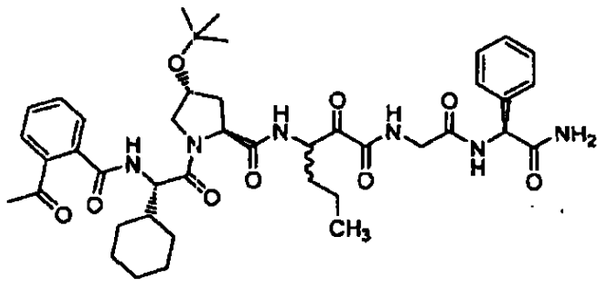
1540 1542

Esquema 8



Ejemplo (301J):

Esquema 8 Compuesto (301J)



(301J)

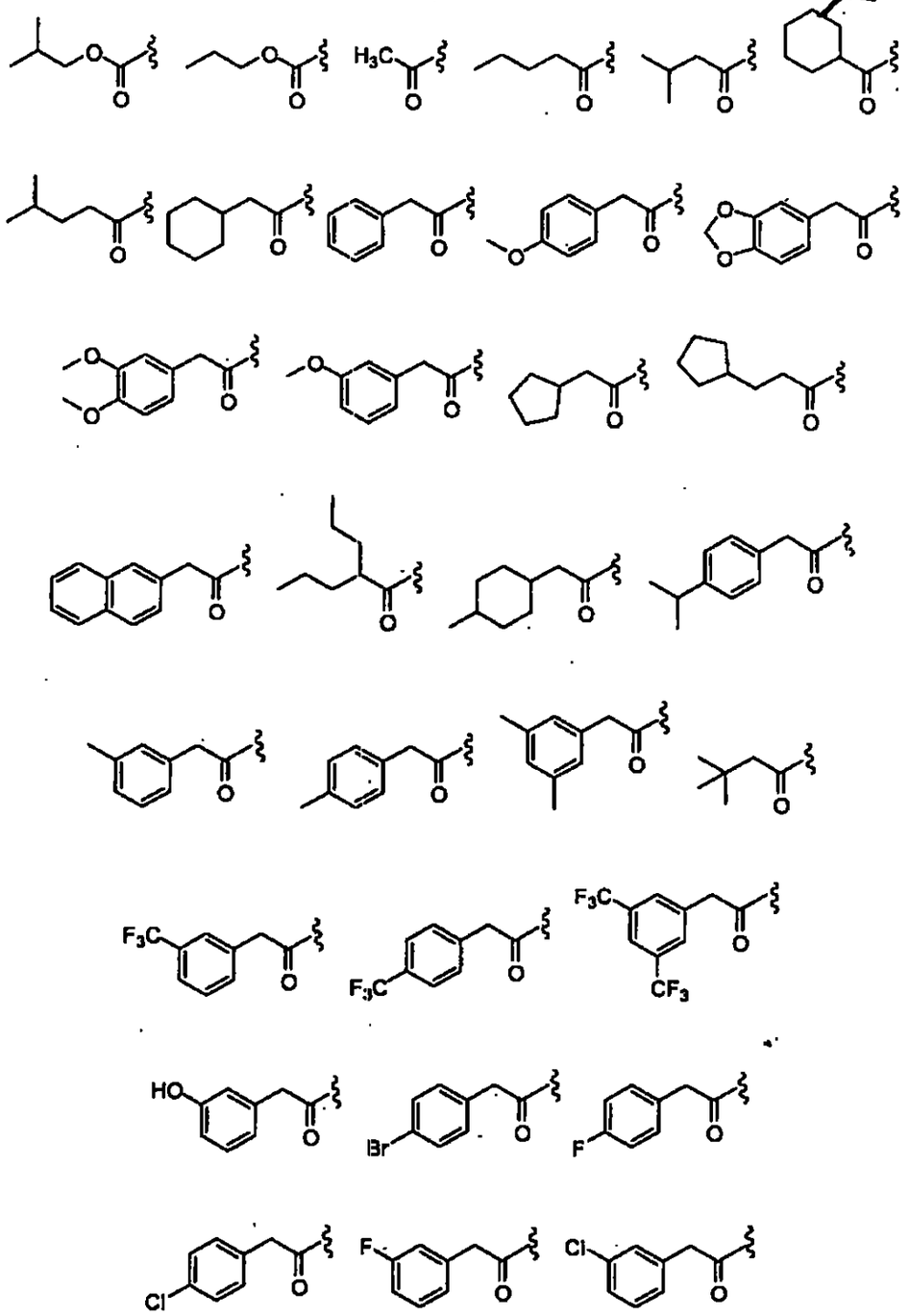
Los compuestos unidos a la resina **301 B, 301 C, 301 D, 301 E, 301 F** y **301 G** se prepararon de acuerdo con el procedimiento general para las reacciones de acoplamiento en fase sólida comenzando con 100 mg de resina de Fmoc-Sieber (0,03 mmol). El compuesto unido a la resina **301 G** se oxidó al compuesto unido a la resina **301H** de acuerdo con el procedimiento general para la oxidación de Dess-Martin en fase sólida. El compuesto unido a la resina **301 H** se trató con 4 mL de una solución a 2 % v/v de TFA en DCM durante 5 min. El filtrado se agregó a 1 mL de AcOH y la solución se concentró por centrifugado al vacío para dar el compuesto **301J** (0,0069 g, 29 % de rendimiento). MS (LCMS-Electroaspersión) 771,2 M H^+.

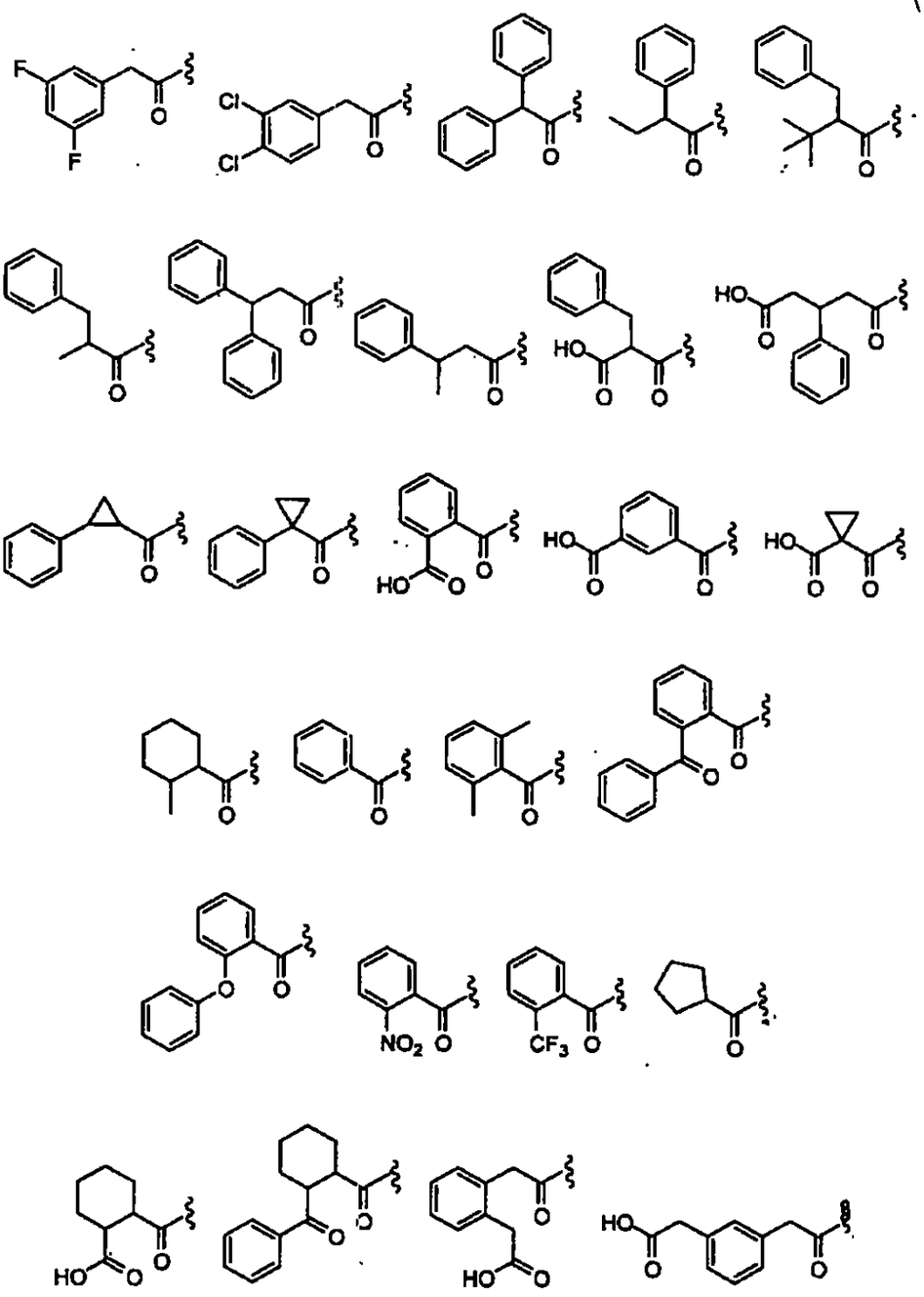
Usando las técnicas de síntesis en fase sólida detalladas anteriormente, y los siguientes restos para los diferentes grupos funcionales en el compuesto de Fórmula 1, se prepararon los compuestos de la **Tabla 3**:

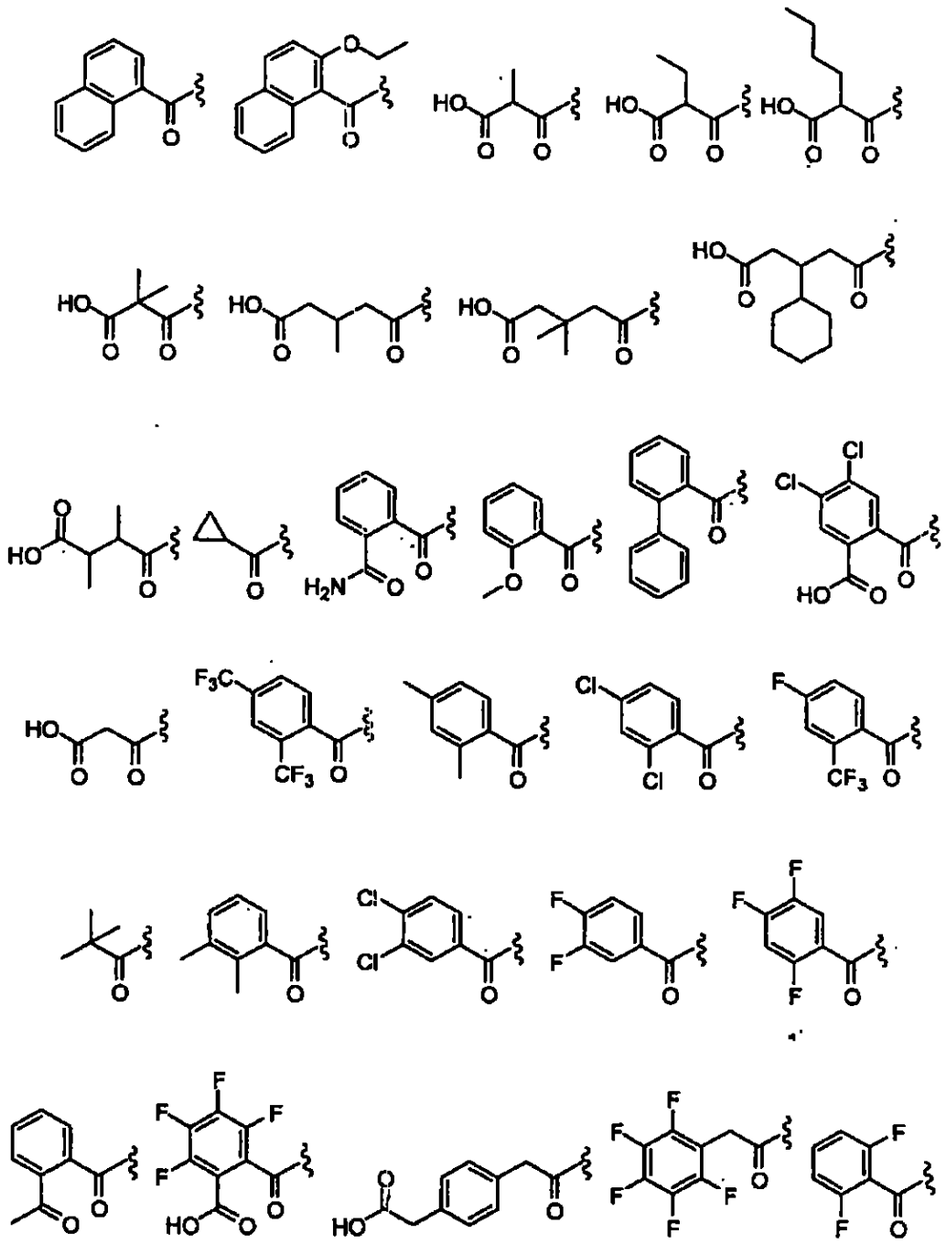
-W-:



Y-W-:

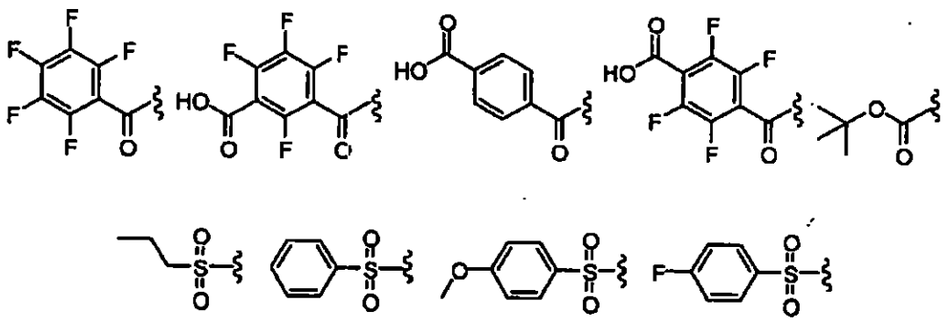






1545

1547



-R^4:

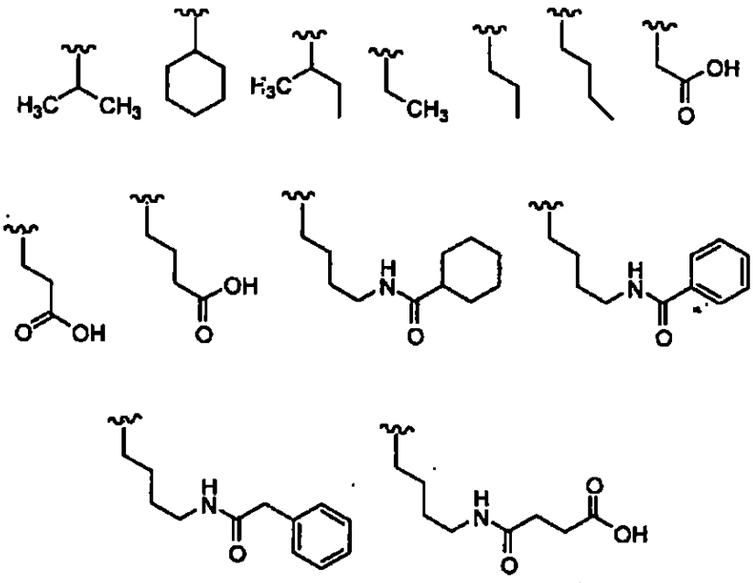


-Z-:

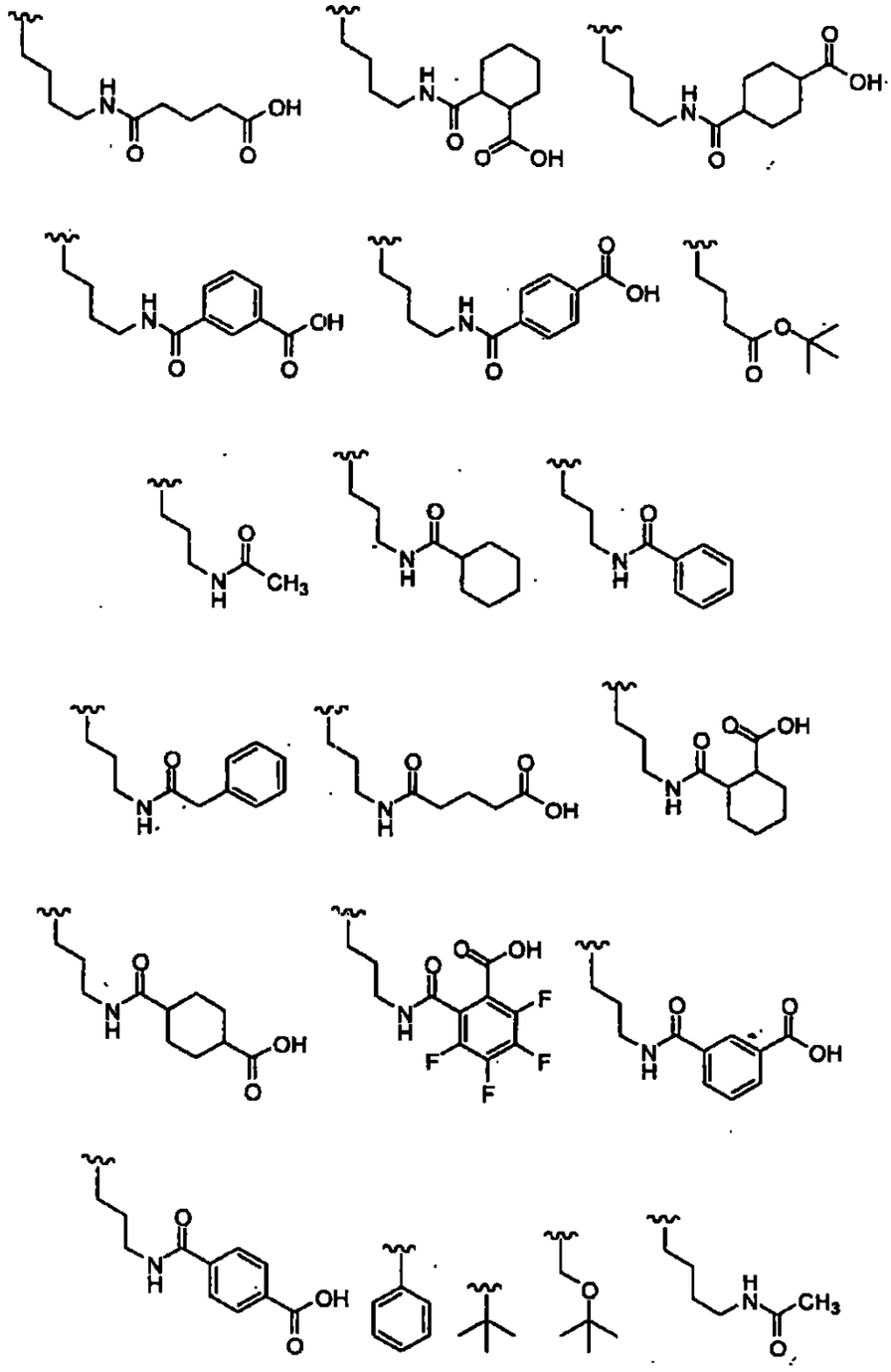


-R^3:

1546 1548 78



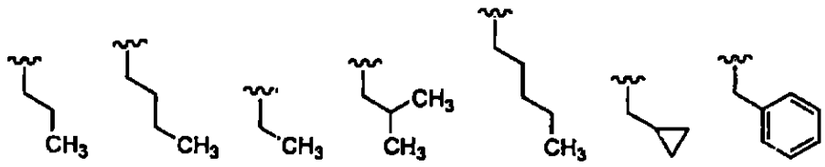
1547 1546 1549



-R^2:

1548

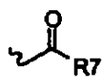
1550



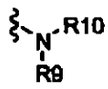
-R^1:



-R^5:



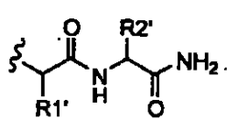
-R^7:



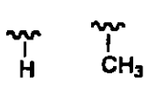
-R^9:



-R^{10}:



-$R^{1'}$:



-$R^{2'}$:

1549

1551

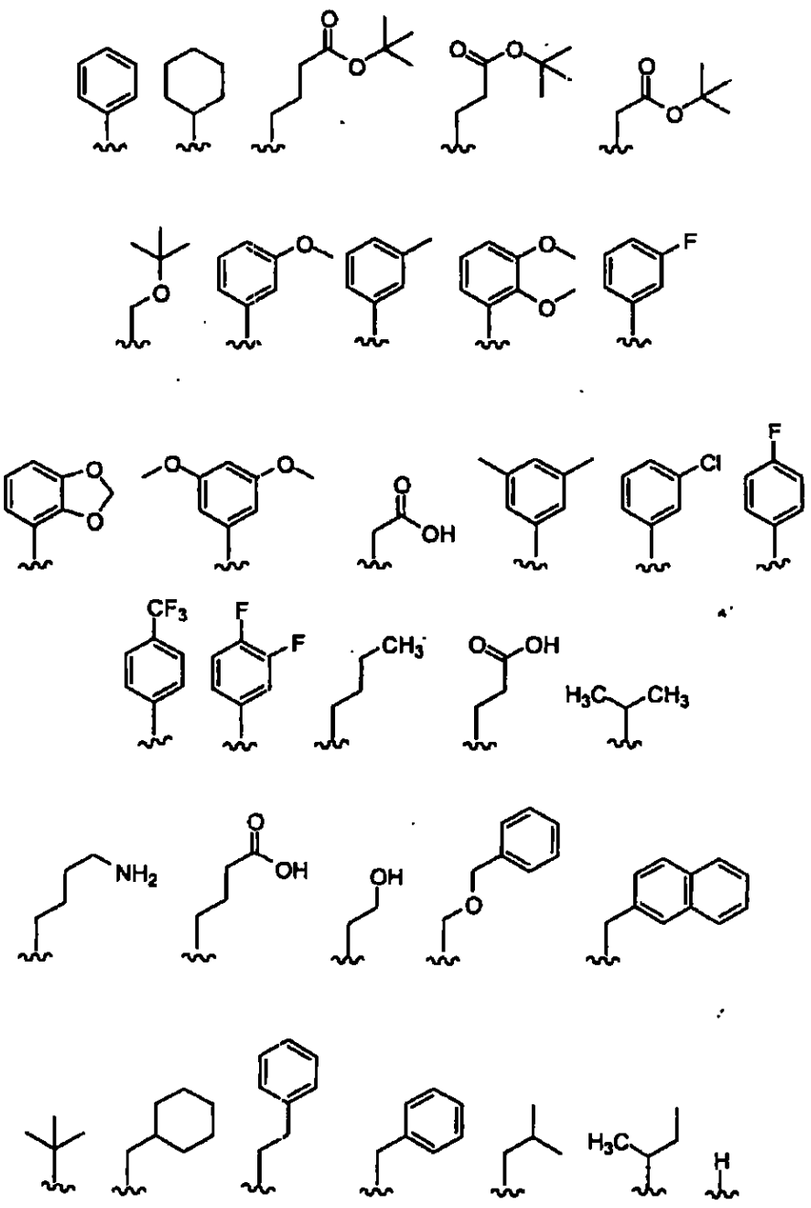
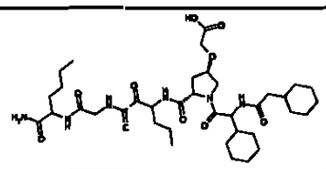
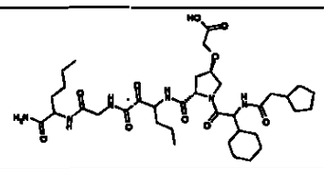
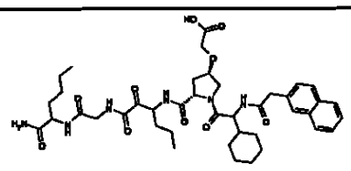
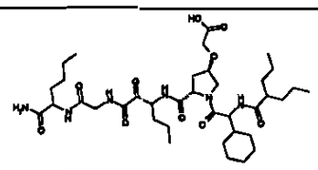
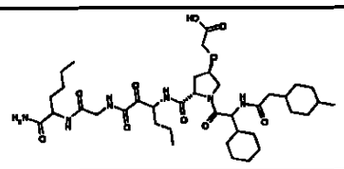
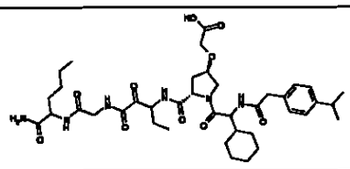
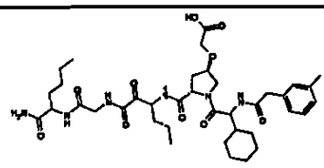
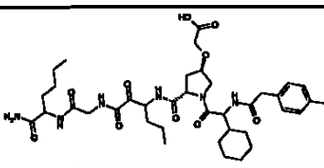


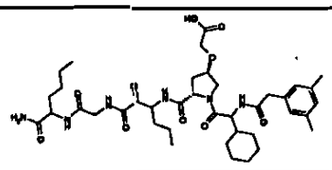
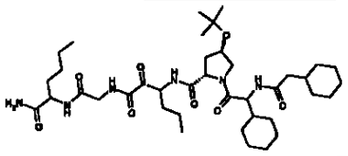
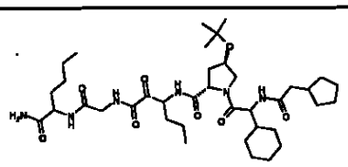
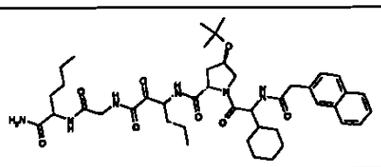
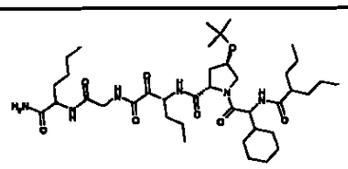
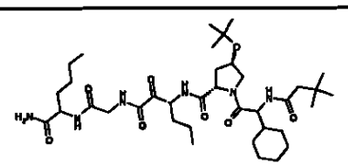
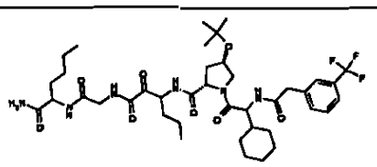
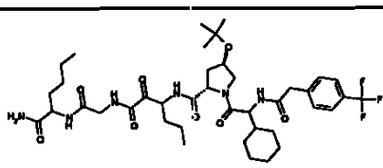
Tabla 3: Compuestos preparados a través de Síntesis en Fase Sólida

1550

1552

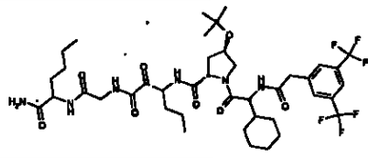
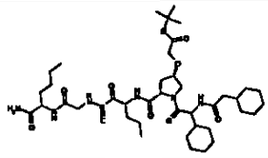
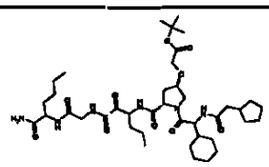
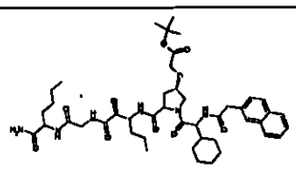
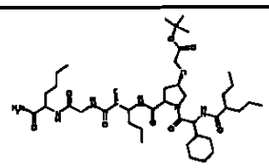
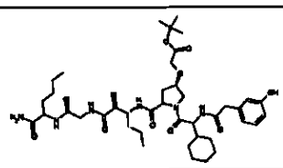
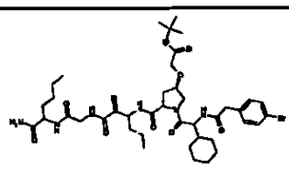
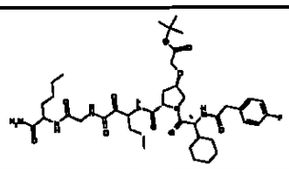
ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C

1581

ESTRUCTURA	CLADE DE KI*
	C
	B
	B
	C
	B
	C
	B
	B

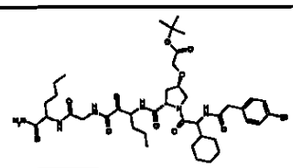
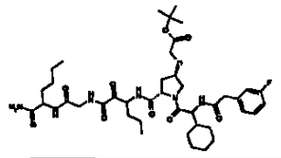
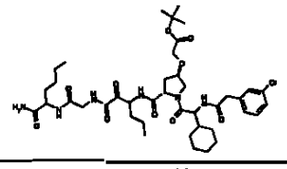
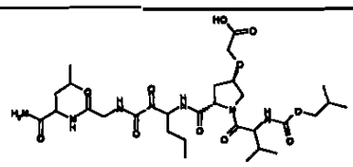
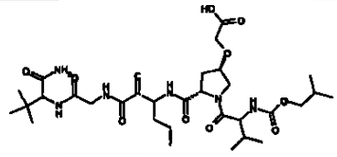
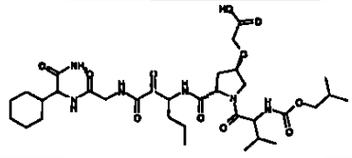
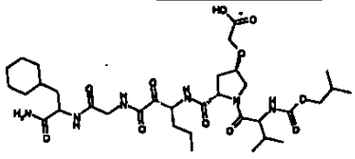
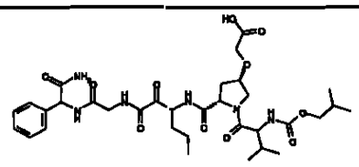
1552

1554

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C

1553

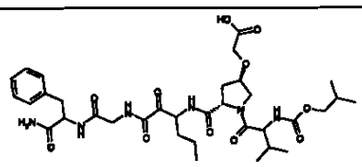
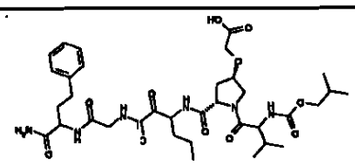
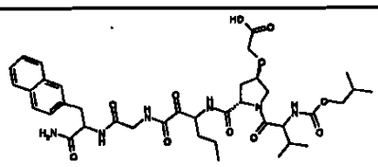
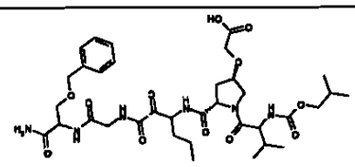
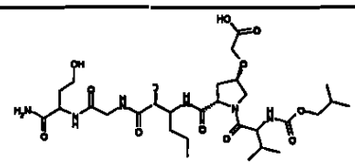
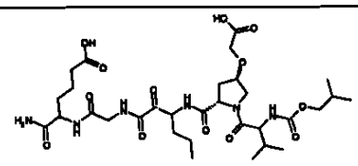
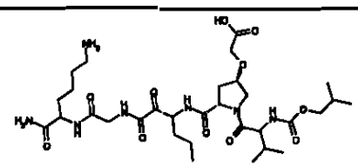
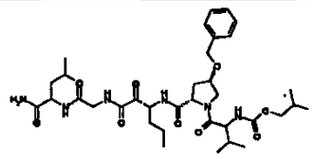
1555

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C

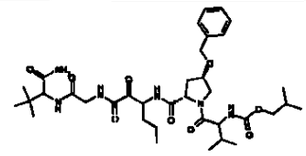
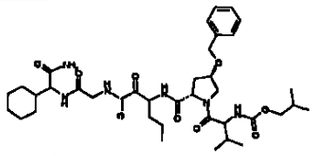
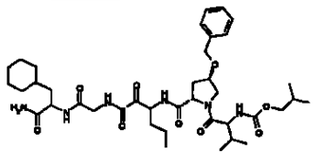
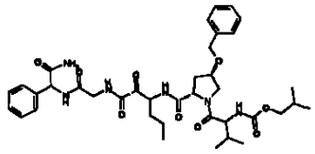
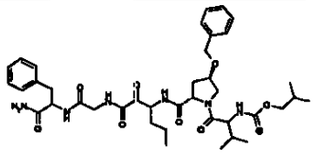
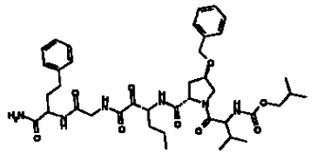
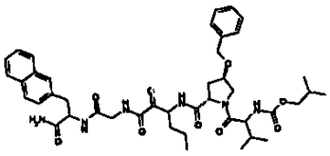
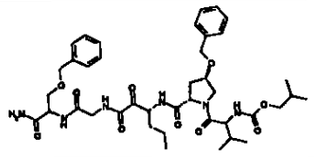
- 1554

1553

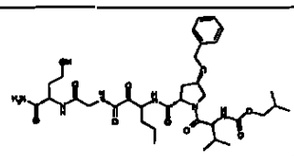
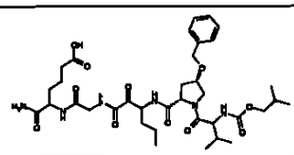
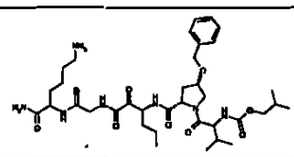
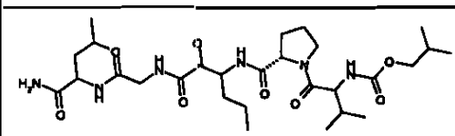
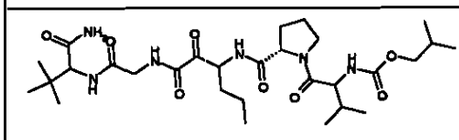
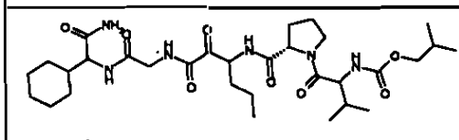
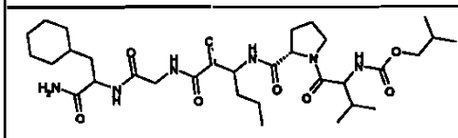
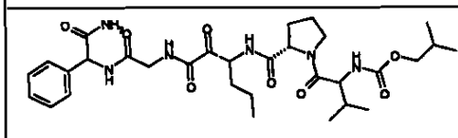
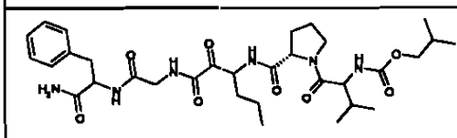
1556

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C

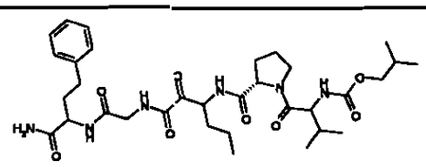
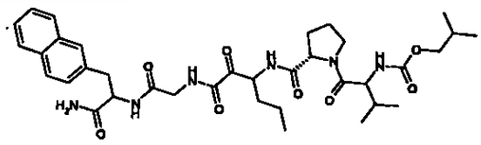
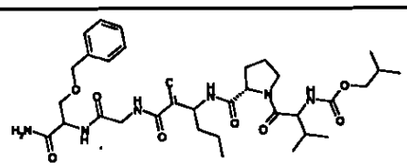
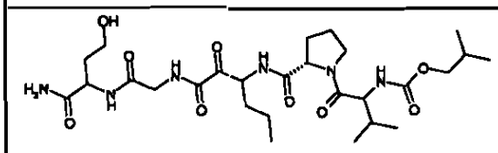
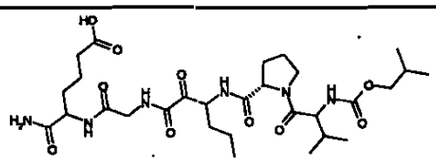
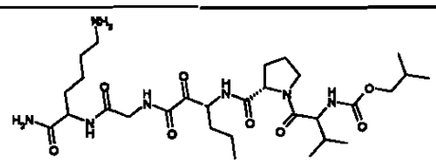
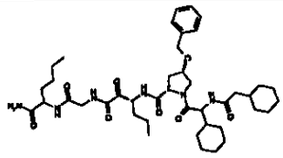
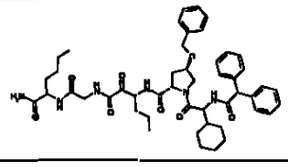
1553

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	B
	C
	B
	C
	C
	C
	C

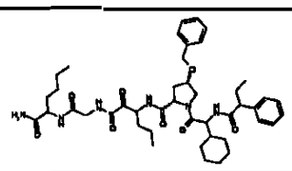
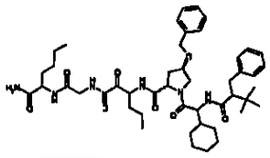
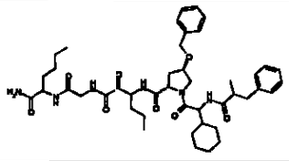
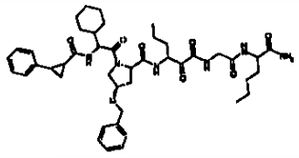
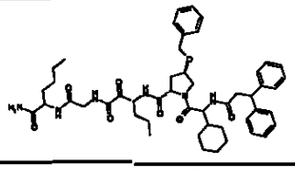
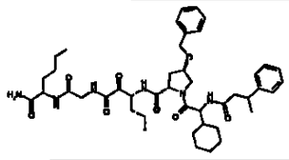
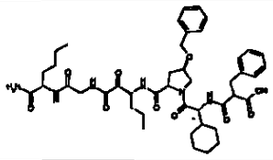
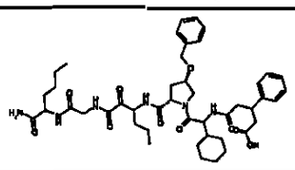
1558

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C

1557

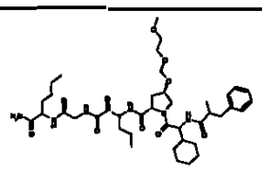
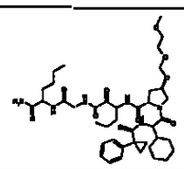
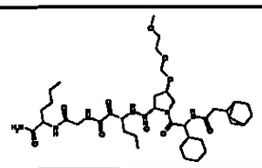
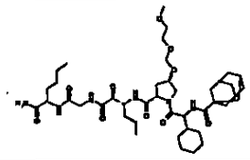
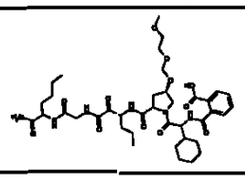
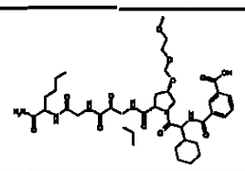
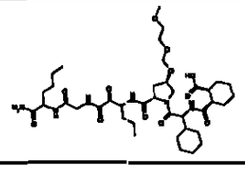
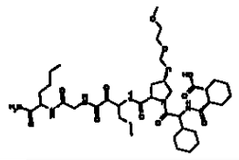
ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	B
	B

1558

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	B
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C

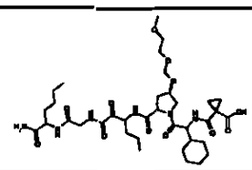
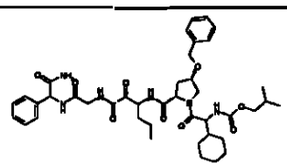
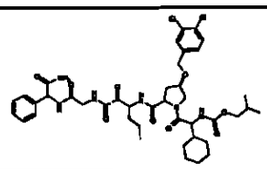
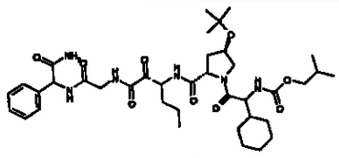
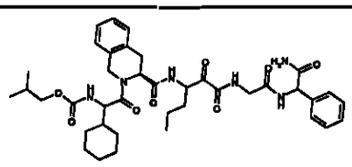
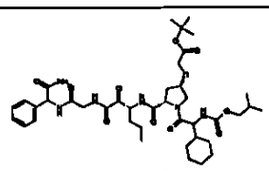
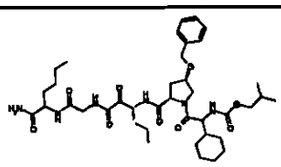
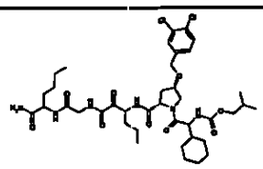
1559

1561

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	C
	B
	C
	B
	C
	B
	B

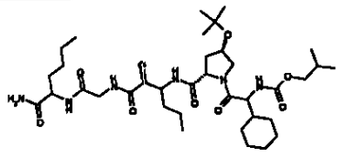
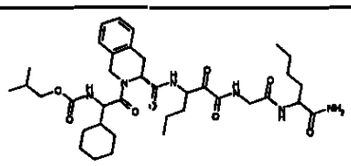
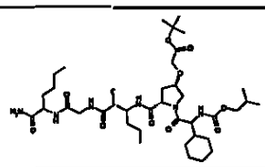
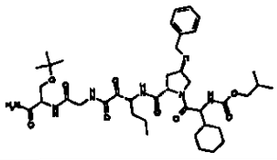
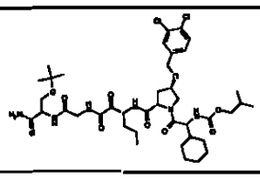
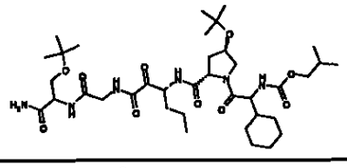
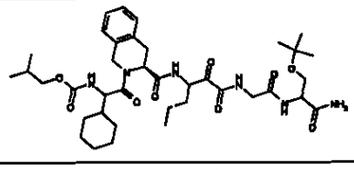
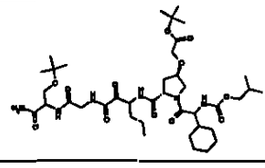
1560

1562

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	A
	A
	A
	B
	A
	B
	B

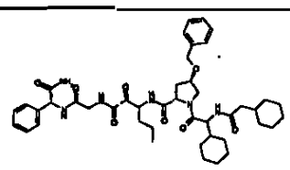
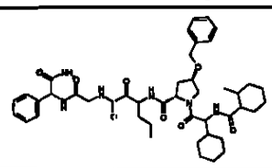
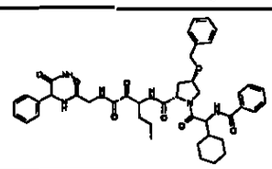
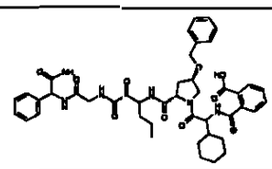
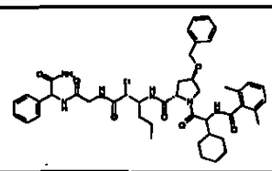
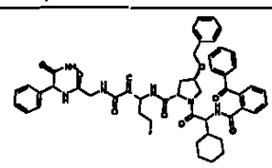
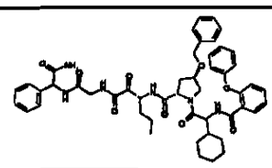
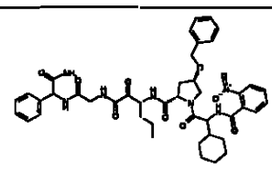
1561

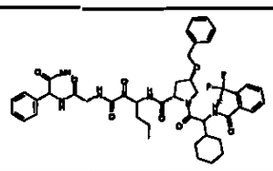
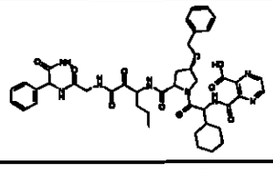
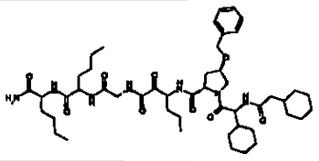
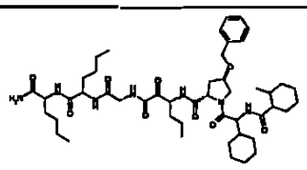
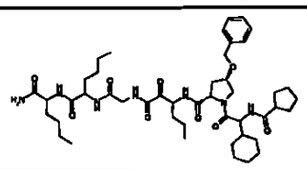
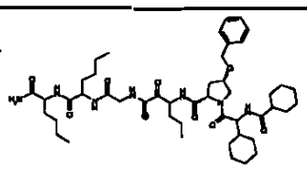
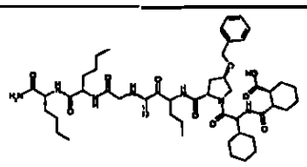
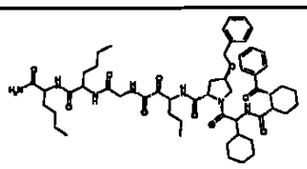
1563

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	B
	C
	B
	B
	B
	B
	C
	B

1562

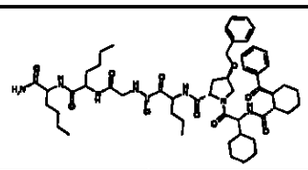
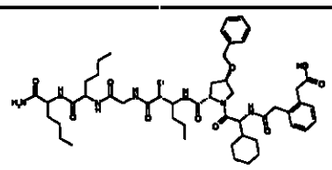
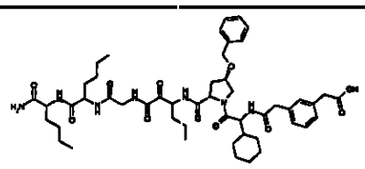
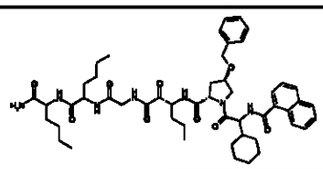
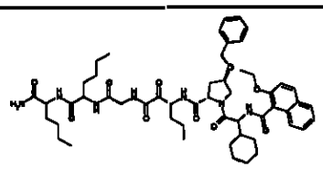
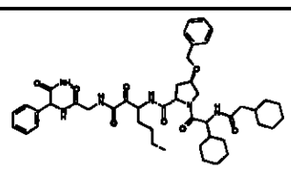
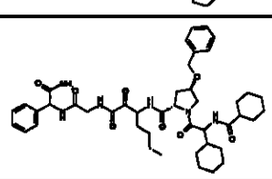
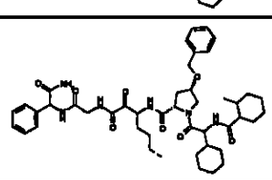
1564

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	B
	B
	B
	B
	B
	C
	C
	A

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	C

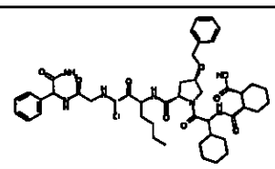
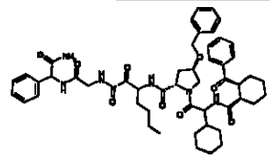
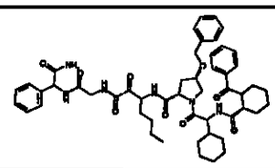
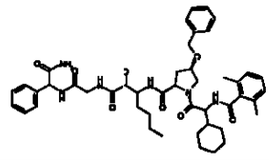
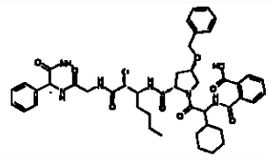
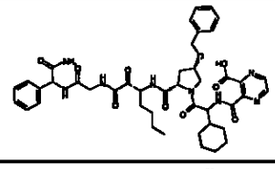
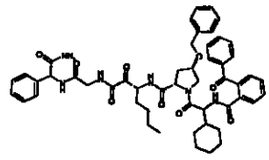
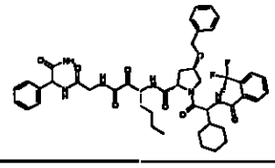
1564

1566

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	B
	B
	B
	B
	B
	A
	B
	B

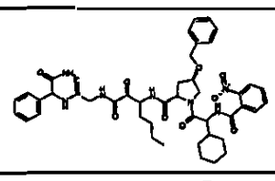
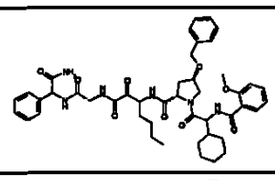
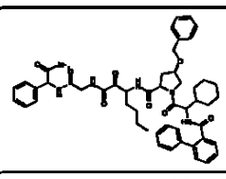
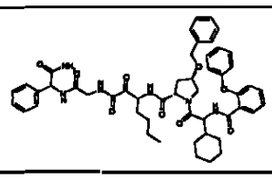
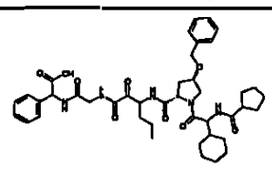
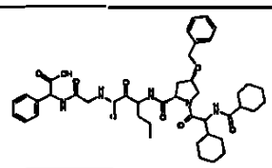
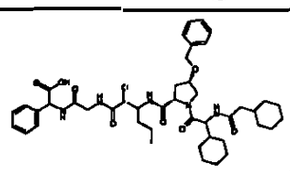
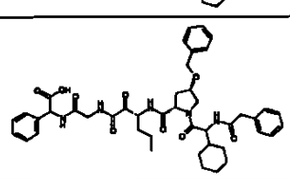
1565

1567

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	B
	B
	C
	B
	B
	B
	B
	B

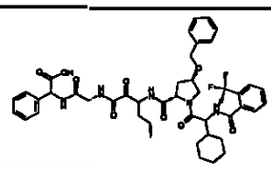
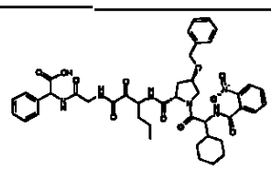
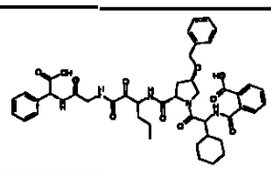
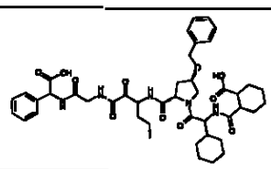
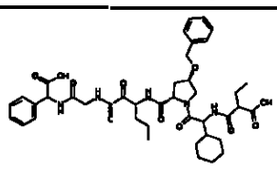
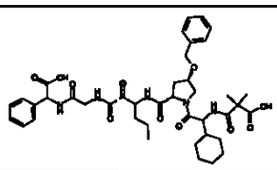
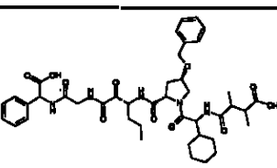
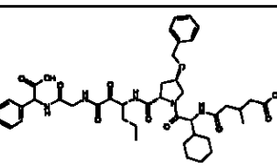
1566

1568

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	B
	C
	C
	C
	A
	B
	A
	A

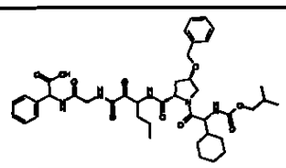
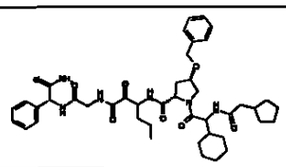
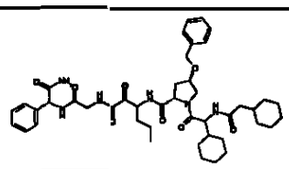
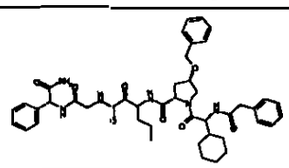
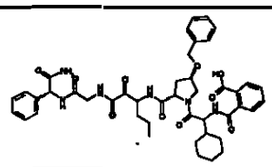
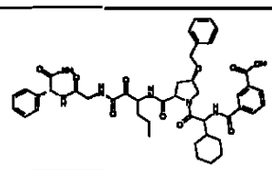
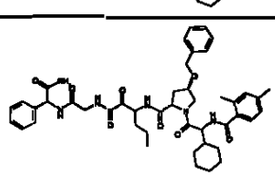
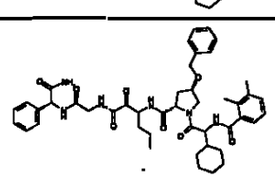
1567

1569

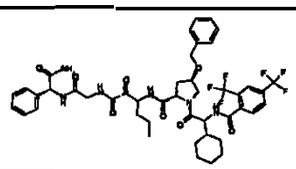
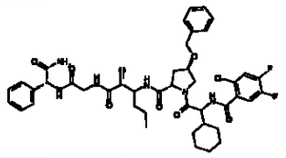
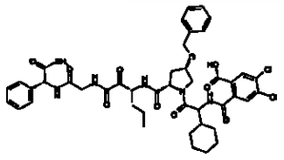
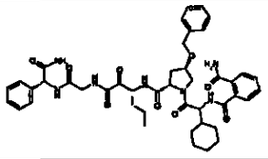
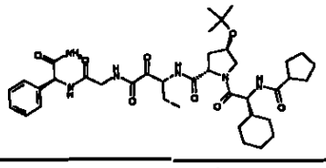
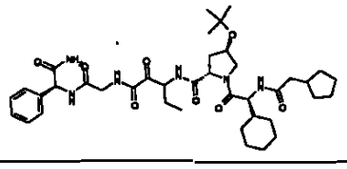
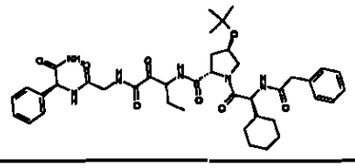
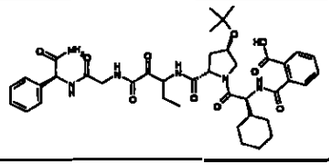
ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	B
	A
	A
	A
	A
	B
	B
	A

1563

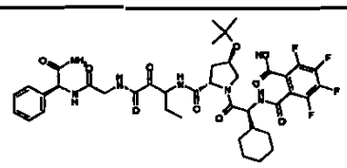
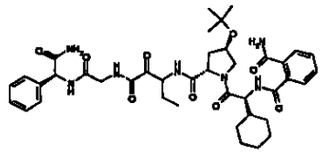
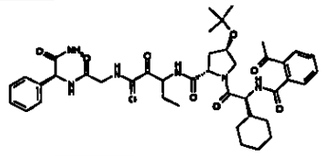
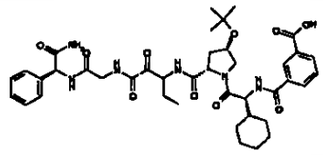
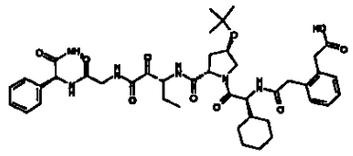
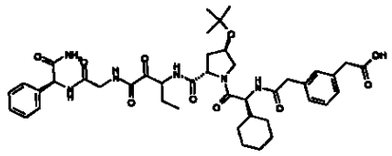
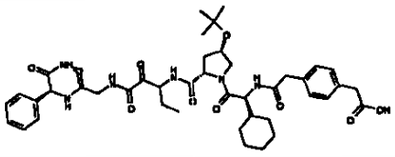
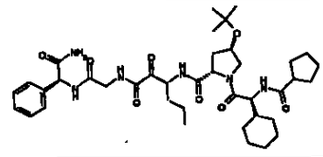
2851
1570

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	A
	B
	B
	C
	B
	B
	B
	B

1569 1571

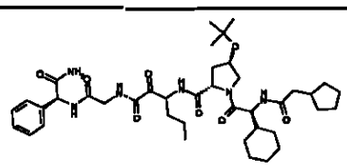
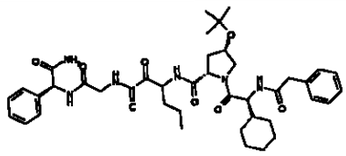
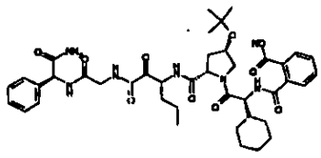
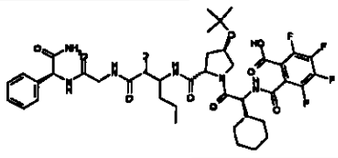
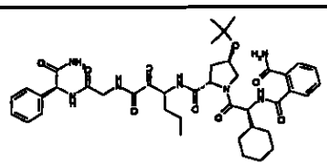
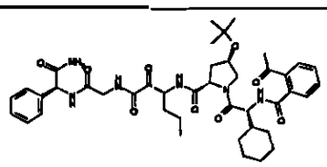
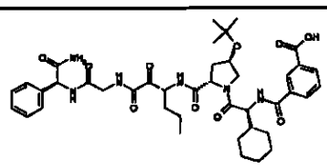
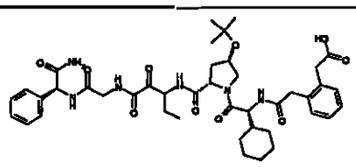
ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	C
	C
	C
	B
	B
	B
	B

1570 1572

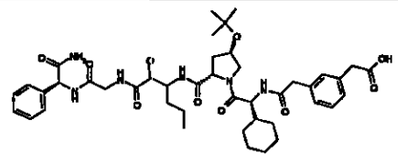
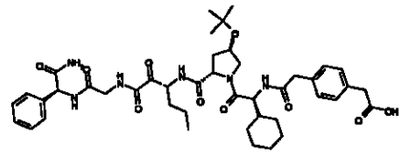
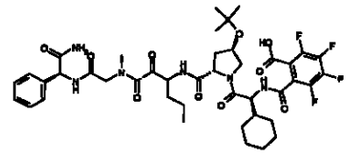
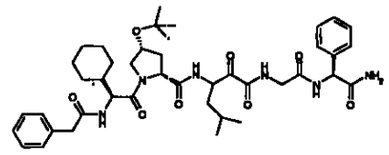
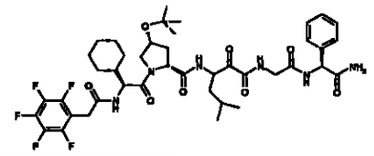
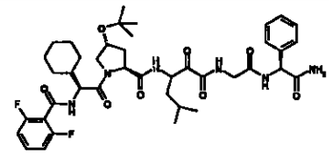
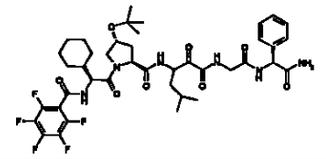
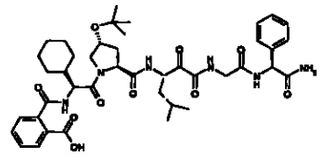
ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	A
	B
	C
	C
	B
	B
	B
	B

1570

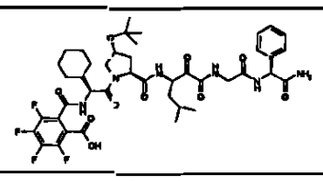
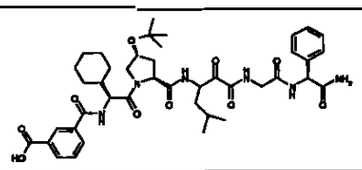
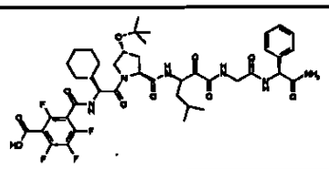
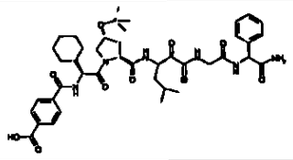
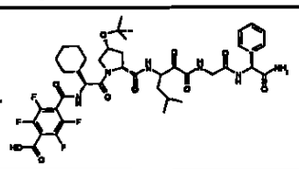
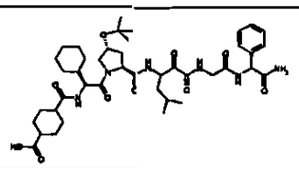
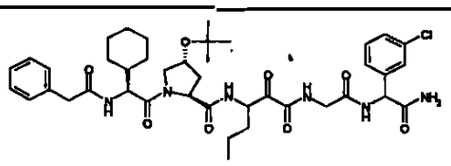
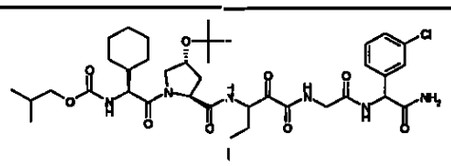
1573

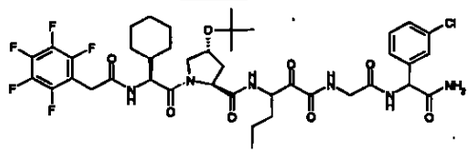
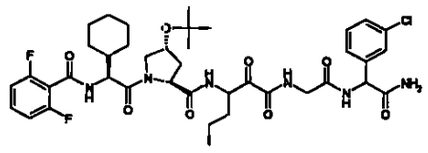
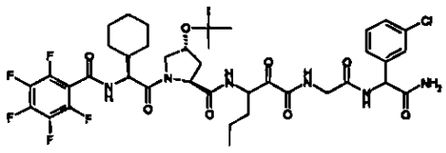
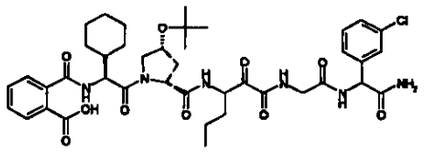
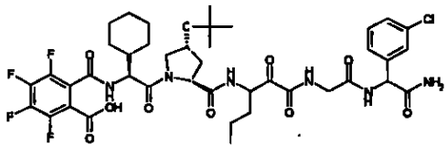
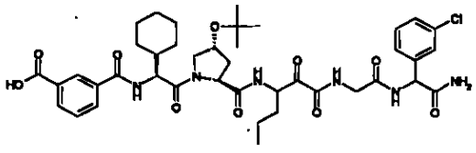
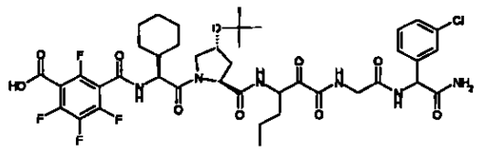
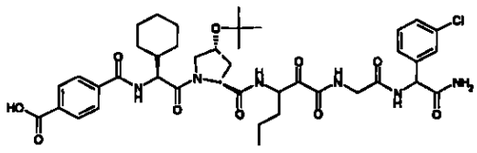
ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	A
	A
	A
	A
	B
	C
	B
	A

1572
201
1574

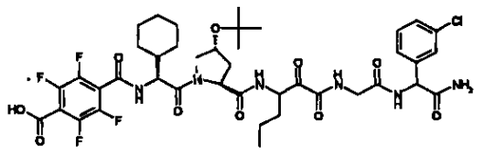
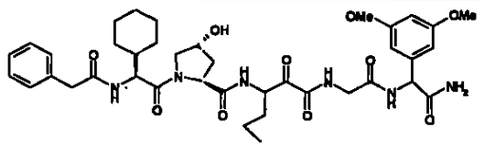
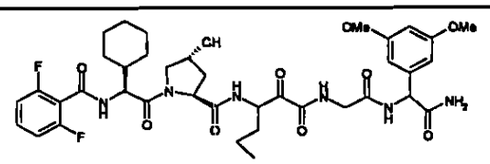
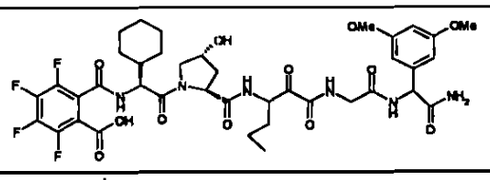
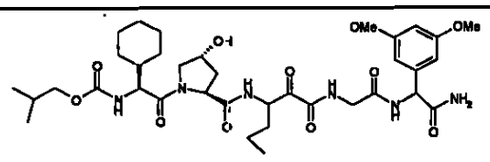
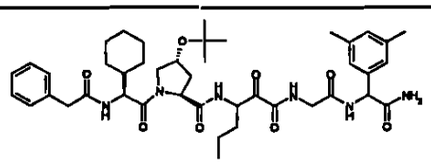
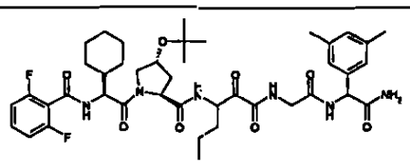
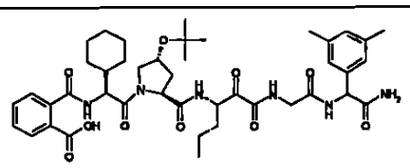
ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	A
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C

1573 2 92
1575

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	B
	B

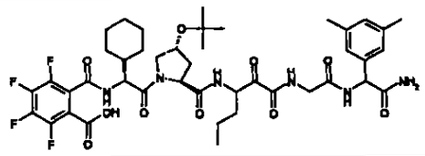
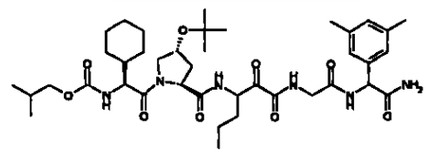
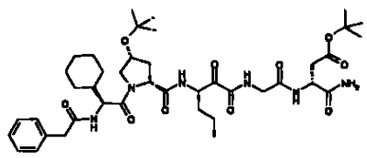
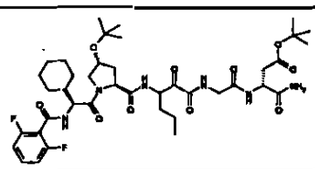
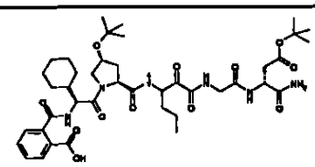
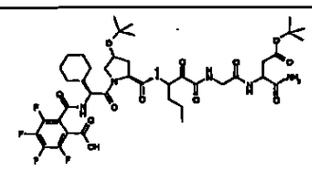
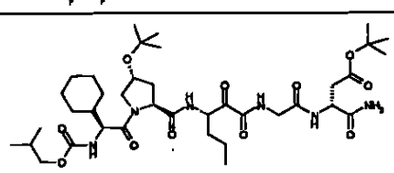
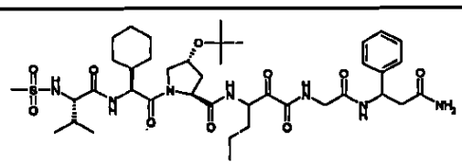
ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	B
	B
	C
	B
	A
	B
	B
	B

1575 1577

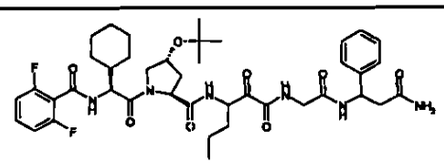
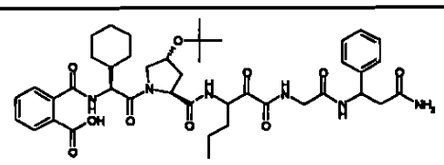
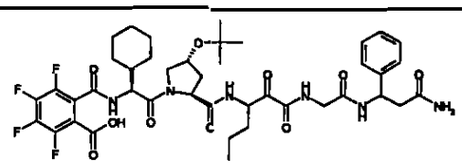
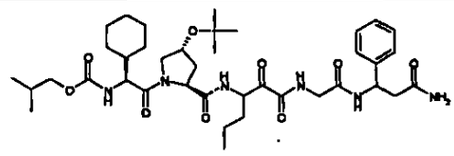
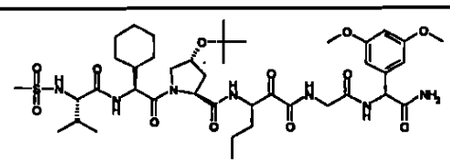
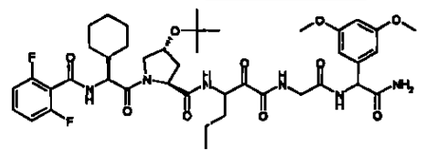
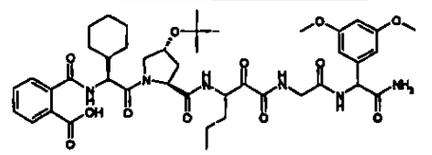
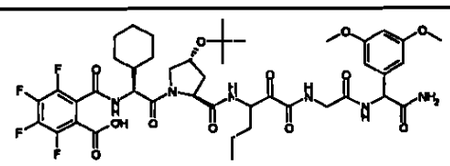
ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B

1576

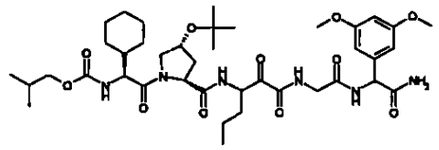
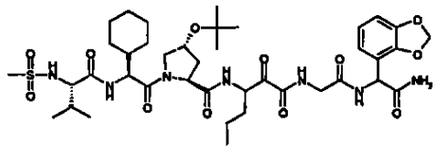
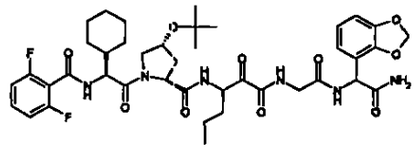
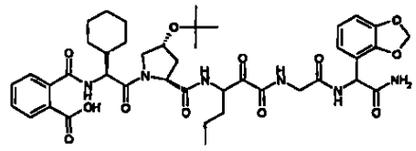
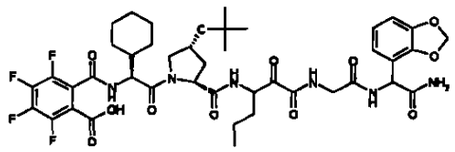
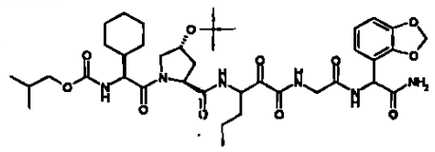
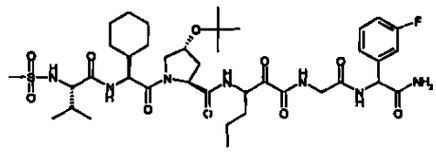
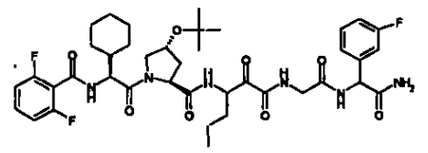
1578

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	A
	B
	C
	C
	C
	C
	C
	B

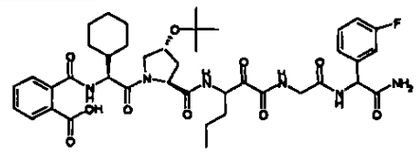
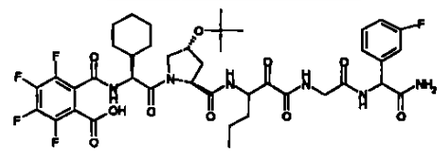
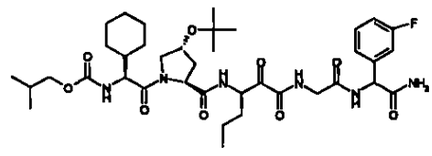
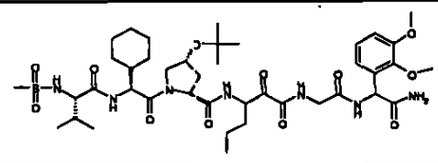
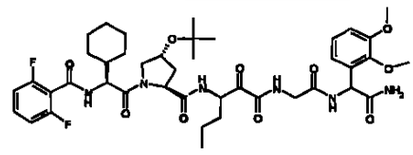
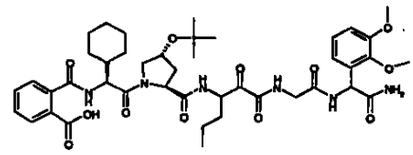
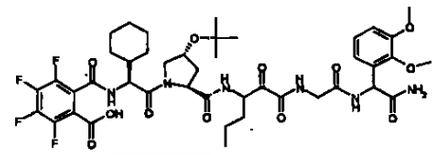
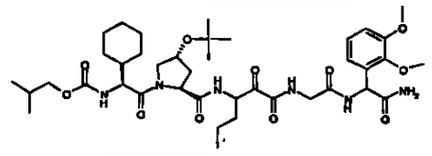
1577 2946 1574

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	C
	B
	C
	B
	B
	B
	B

1578

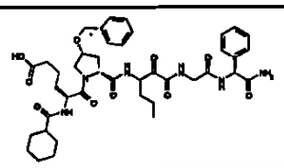
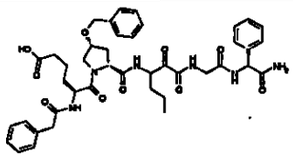
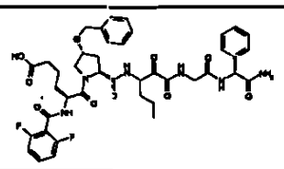
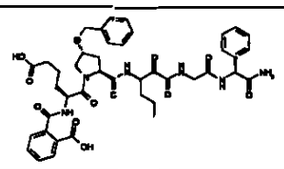
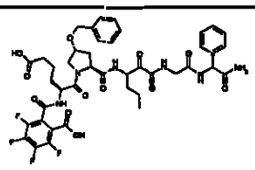
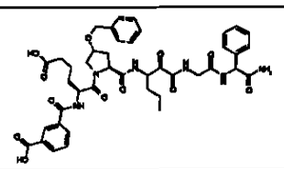
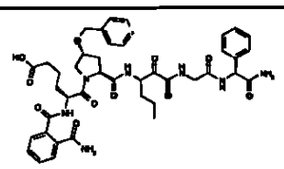
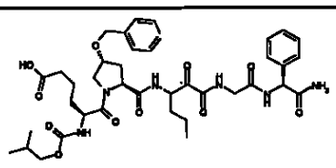
ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B

1578 298 1581

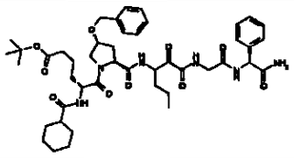
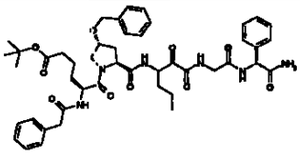
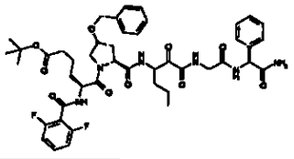
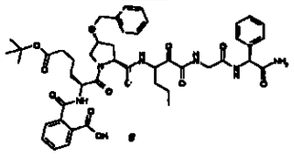
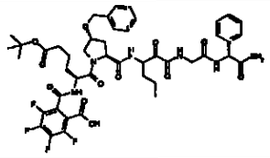
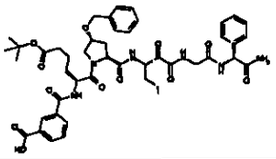
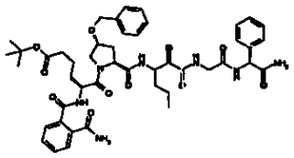
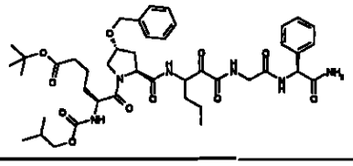
ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B

1580

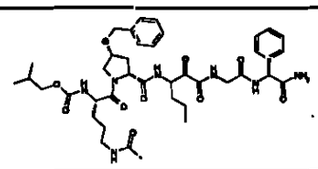
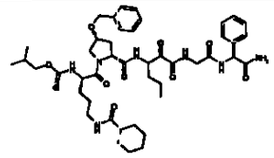
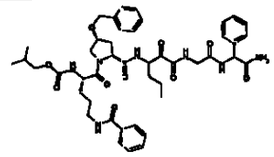
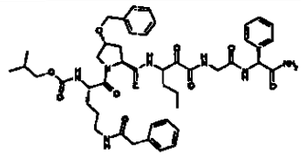
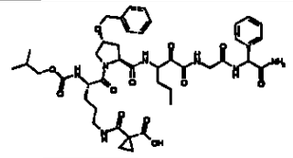
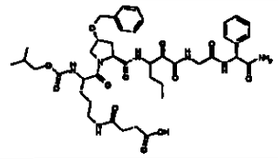
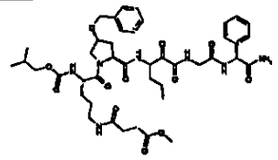
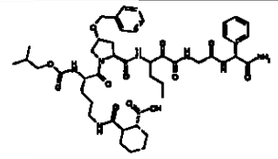
1582

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	B
	B
	B
	B
	B
	C
	B
	B

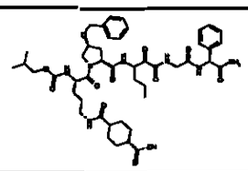
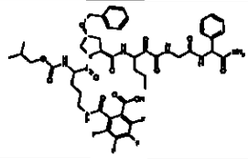
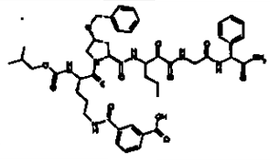
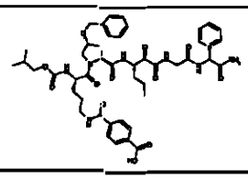
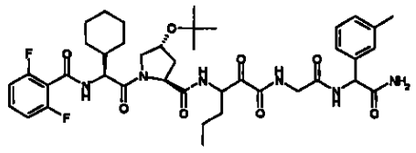
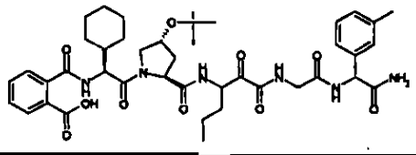
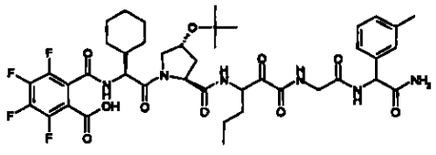
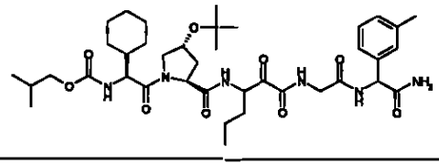
1581

ESTRUCTURA	CLSE DE KI*
	C
	C
	C
	C
	B
	C
	C
	C

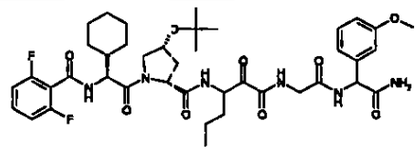
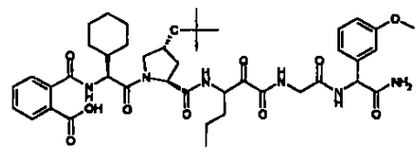
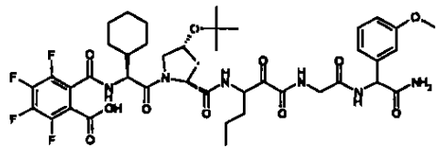
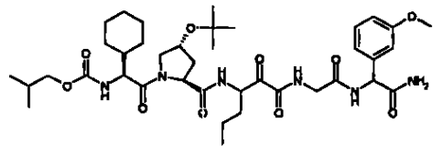
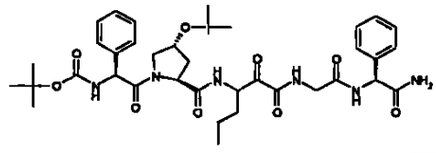
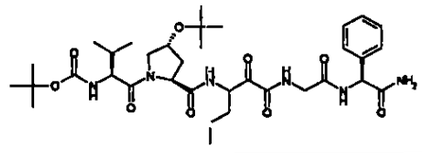
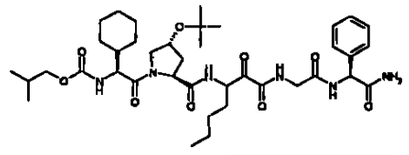
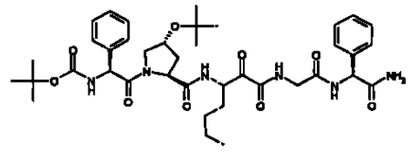
1582 1584

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C

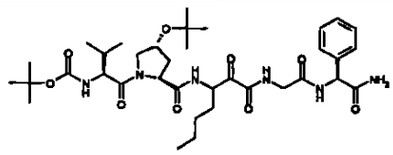
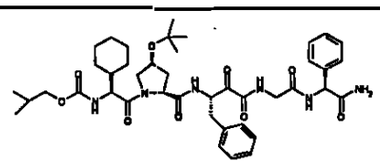
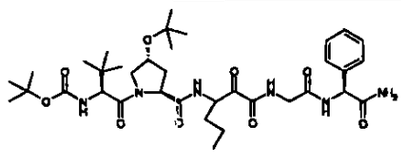
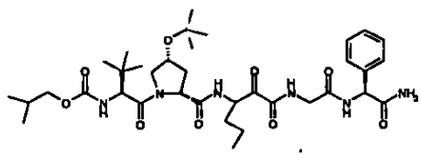
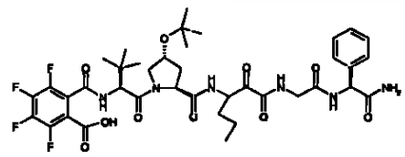
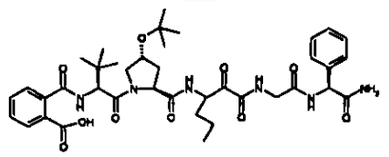
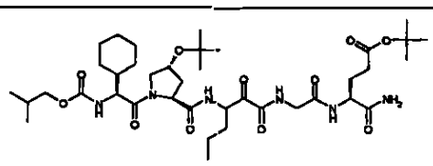
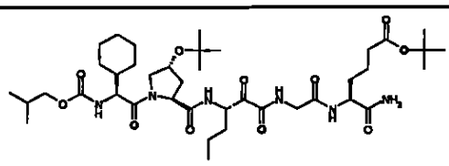
1582

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	C
	B
	B
	B
	B
	B
	B

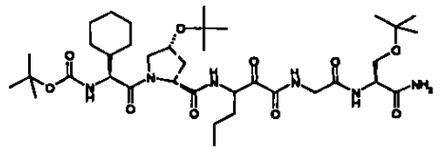
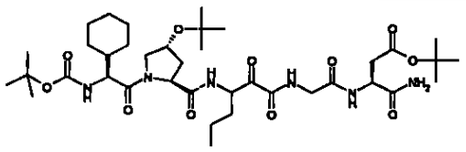
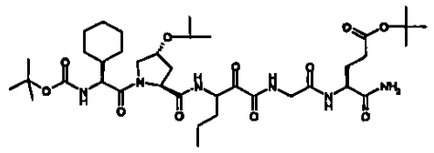
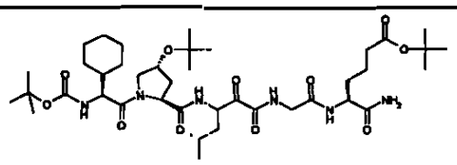
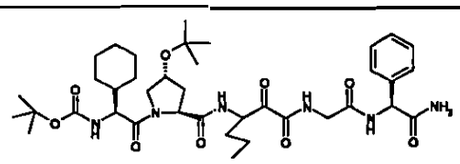
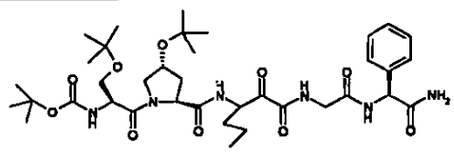
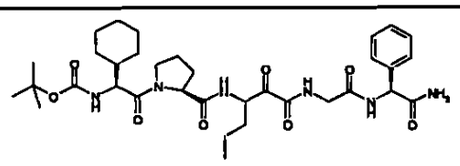
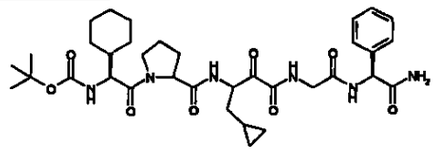
1584 1586

ESTRUCTURA	CLASE DE KI
	B
	B
	B
	B
	C
	B
	B
	C

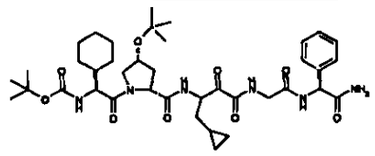
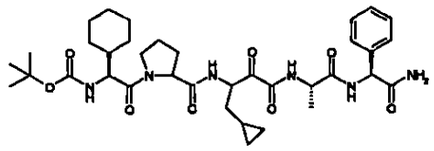
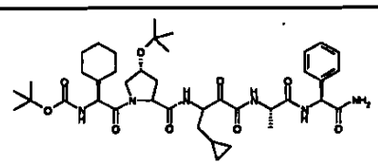
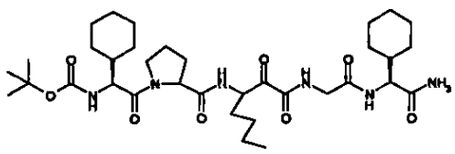
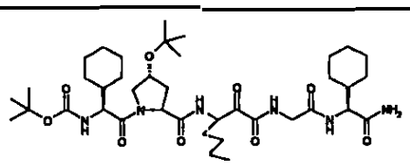
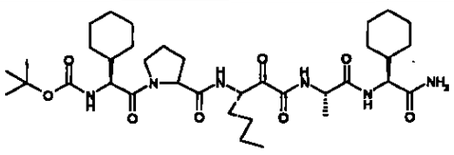
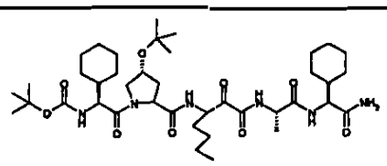
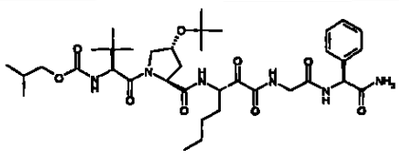
1585 204 1587

ESTRUCTURA	Ki* CLASS
	B
	C
	B
	B
	B
	B
	C
	C

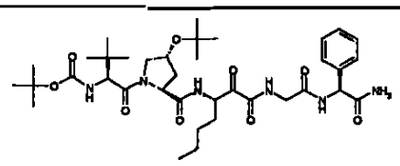
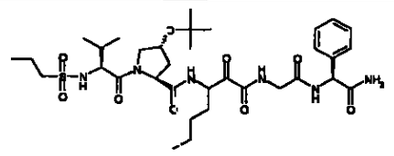
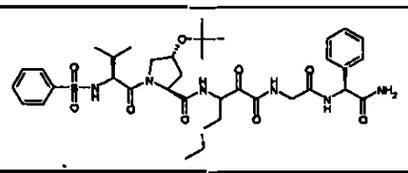
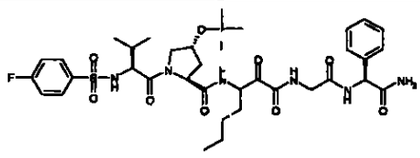
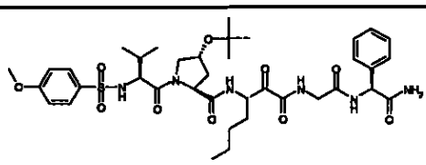
1586 305 1588

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	C
	C
	C
	C
	B
	C
	C
	C

1587 1584

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	B
	C
	B
	C
	C
	C
	C
	B

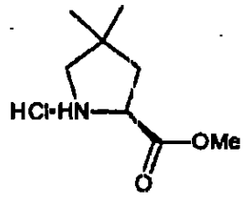
1583 1590

ESTRUCTURA	CLASE DE KI*
	B
	C
	C
	C
	C

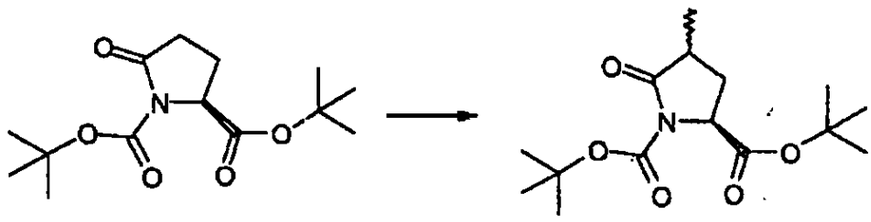
Los compuestos adicionales que se prepararon y sus rangos de actividad (Ki*) se proveen en las Tablas anexas 4, 5 y 6. El procedimiento usado para preparar los compuestos de las Tablas 4, 5 y 6 se define más adelante.

I) **Síntesis de los intermediarios para los compuestos de las Tablas 4, 5 y 6:**

Ejemplo I. Síntesis de metil éster de 4,4-dimetil prolina (H-Pro(4,4-diMe)-OMe)

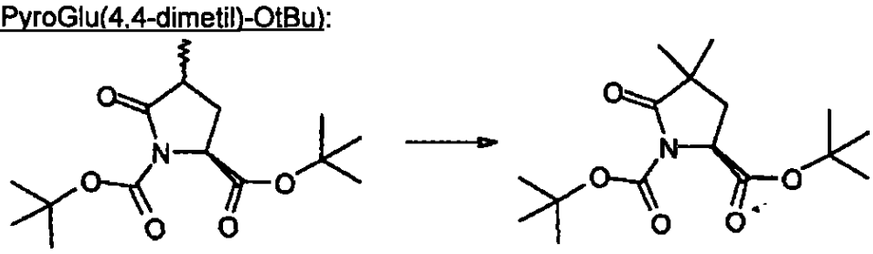


Paso 1. Síntesis de N-ter-butoxicarbonil-4-metil-L-piroglutamato de ter-Butilo (Boc-PyroGlu(4-metil)-OtBu):



A una solución de N-ter-butoxicarbonil-piroglutamato de ter-butilo (11,5 g, 40 mmol) en THF (200 mL) agitada a -78°C, se agregó una solución 1M de hexametildisilazida de litio en THF (42 mL, 42 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Luego de 30 minutos, se agregó yoduro de metilo (3,11 mL, 50 mmol). Luego de un adicional de 2 horas a -78°C, el baño de frío se eliminó y se agregó 50% de cloruro de amonio acuoso saturado (200 mL). La solución se agitó durante 20 minutos, luego se extrajo con éter (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió con 1:1 acetato de etilo/hexanos para dar Boc-PyroGlu(4-metil)OtBu (10,6 gramos, 35,4 mmol, 88%) como una mezcla de isómeros (2:1 cis a trans).

Paso 2. Síntesis de N-ter-butoxicarbonil-4,4-dimetil-L-piroglutamato de ter-Butilo (Boc-PyroGlu(4,4-dimetil)-OtBu):

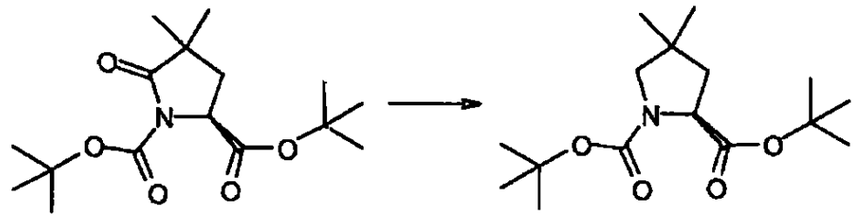


A una solución de N-ter-butoxicarbonil-4-metil-L-piroglutamato de ter-butilo (1,2 g, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) agitando a -78°C, se agregó una solución 1M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (4,4 mL, 4,4 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Luego de 30 minutos, se agregó yoduro de metilo (0,33 mL, 5,2 mmol). Luego de un adicional de 3 horas a -78°C, el baño de frío se eliminó y se agregó 50% de cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL). La

1590 1591 1592

solución se agitó durante 20 minutos, luego se extrajo con éter (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 25 mL), bicarbonato de sodio saturado (2 x 25 mL), salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar BocPyroGlu(4,4-dimetil)-OtBu (0,673 g, 54%).

Paso 3. Síntesis de ter-butil N-ter-butoxicarbonil-4,4-dimetilprolina (Boc-Pro(4,4-dimetil)-OtBu)



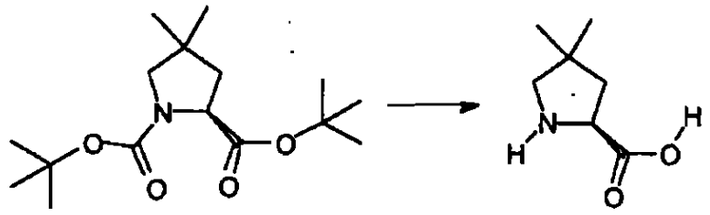
Modificación del procedimiento conocido: Pedregal, C.; Ezquerra, J.; Escribano, A.; Carreno, M. C.; Garcia Ruano, J. L. *Tetrahedron Letters 1994,* 35(13), 20532056).

A una solución de N-ter-butoxicarbonil-4,4-dimetilpiroglutamato de ter-butilo (2,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) agitando a -78°C, se agregó una solución 1M de trietilborohidruro de litio en tetrahidrofurano (2,4 mL, 2,4 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Luego de 30 minutos, el baño de frío se eliminó y se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de agua/ hielo y se agregó 30% de peróxido de hidrógeno acuoso (10 gotas). La solución se agitó durante 20 minutos a 0°C, luego la mezcla de reacción se concentró al vacío para quitar el tetrahidrofurano. La solución acuosa se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (20 mL) y trietilsilano (310 µL, 2,0 mmol), luego se enfrió hasta -78°C y trifluoruro dietileterato de boro (270 µL, 2,13 mmol) se agregó gota a gota. Se continuó la agitación durante 30 minutos, tiempo en el cual se agregaron trietilsilano adicional (310 µL, 2,0 mmol)

1591 1593

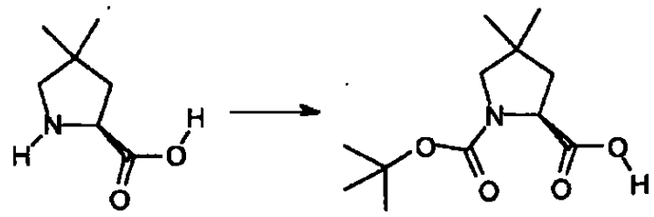
y trifluoruro dietileterato de boro (270 µL, 2,13 mmol). Luego de agitar a -78 °C durante un adicional de dos horas, el baño de frío se eliminó y se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (4 mL). Luego de 5 minutos la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar Boc-Pro(4,4-dimetil)-OtBu.

Paso 4. Síntesis de 4,4-dimetilprolina (H-Pro(4,4-dimetil)-OH):



Una solución de ter-butil N-ter-butoxicarbonil-4,4-dimetilprolina en diclorometano (5 mL) y trifluoroacético (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La solución se concentró, se secó con vacío extremo y se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 5. Síntesis de N-ter-butoxicarbonil 4,4-dimetilprolina (Boc-Pro(4,4-dimetil)-OH):

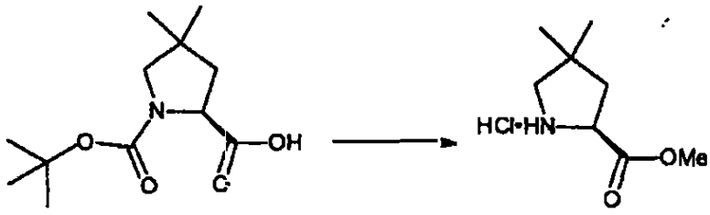


A una solución de sal trifluoroacética de 4,4-dimetilprolina (1,5 mmol) en dioxano (7 mL), acetonitrilo (12 mL) y diisopropiletilamina (700 µL, 4 mmol) se agregó una solución de di-ter-butil-dicarbonato (475 mg, 2,18 mmol) en acetonitrilo (5 mL). Luego de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente la solución se concentró al vacío, se disolvió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y se lavó con éter dietílico (3 x 40 mL). La fase de agua se acidificó hasta un pH=3 con ácido cítrico, luego se extrajo con diclorometano (3 x

1582 34 1594

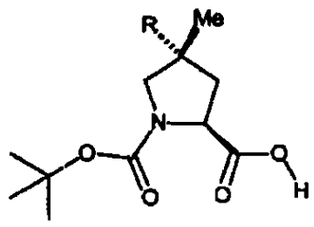
40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron.

Paso 6. Síntesis de metil éster de 4,4-dimetilprolina, sal de clorhidrato (HCl-H-Pro(4,4-dimetil)-OMe):



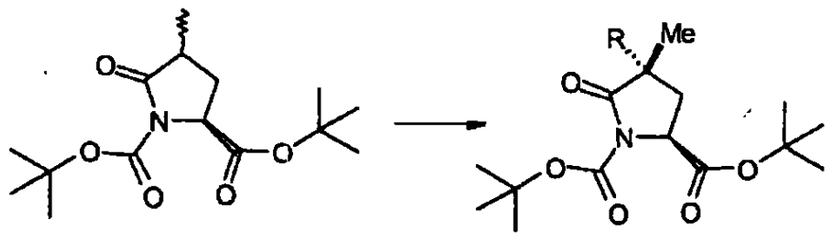
A una solución de Boc-Pro(4,4-diMe)-OH (0,5 g, 2,06 mmol) en metanol anhidro (8 ml) se agregó gota a gota cloruro de tionilo (448 µl, 6,18 mmol) y la reacción se agitó durante seis horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un sólido amorfo (377 mg, 95%).

Ejemplo II. Procedimiento general para la síntesis de N-tertbutoxicarbonil-4-alquil-4-metil prolina:



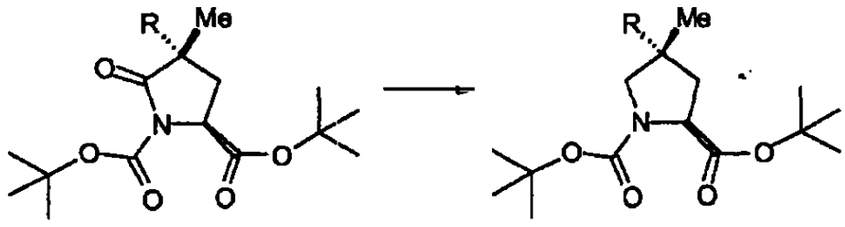
Los Compuestos en los cuales el grupo R es alilo y bencilo se sintetizaron siguiendo los pasos 1-4 más adelante:

Paso 1. Síntesis de N-ter-butoxicarbonil-4-alquil-4-metil-L-piroglutamato de ter-Butilo:



A una solución de N-ter-butoxicarbonil-4-metil-L-piroglutamato de ter-butilo (10,2 g, mmol) (ver Ejemplo I, paso 1) en tetrahidrofurano (170 mL) agitando a -78°C, se agregó una solución 1M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (37,5 mL, 37,5 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Luego de 40 minutos, se agregó halogenuro de alquilo (61,4 mmol). Luego de un adicional de 3 horas a -78°C, el baño de frío se eliminó y se agregó 50% de cloruro de amonio acuoso saturado (200 mL). La solución se agitó durante 20 minutos, luego se extrajo con éter (2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se diluyeron con hexanos (150 mL) y se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (100 mL), agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía flash usando 20% acetato de etilo en hexanos para dar el N-ter-butoxicarbonil-4-alquil-4-metil-L-piroglutamato de ter-Butilo puro.

Paso 2. Síntesis de ter-butil N-ter-butoxicarbonil-4-alquil-4-metilprolina:

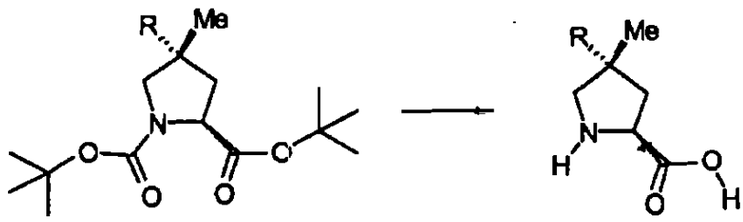


Modificación del procedimiento conocido: Pedregal, C.; Ezquerra, J.; Escribano, A.; Carreno, M. C.; Garcia Ruano, J. L. *Tetrahedron Letters* (1994) 35(13), 20532056).

1594

A una solución de ter-butilo N-ter-butoxicarbonil-4-alquil-4-metilpiroglutamato (16,6 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) agitando a -78°C, se agregó una solución 1M de trietilborohidruro de litio en tetrahidrofurano (20 mL, 20 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Luego de 120 minutos, el baño de frío se dejó entibiar hasta -25°C momento en el cual se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 mL). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de agua/ hielo y se agregó 30% de peróxido de hidrógeno acuoso (4 mL). La solución se agitó durante 10 minutos a 0°C, luego la mezcla de reacción se concentró al vacío para quitar el tetrahidrofurano. La solución acuosa se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL). Las fases orgánicas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL) y trietilsilano (2,6 mL, mmol), luego se enfrió hasta -78°C y se agregó trifluoruro dietileterato de boro (2,2 mL, mmol) gota a gota. Se continuó la agitación durante 1 hora, tiempo en el cual se agregaron trietilsilano (2,6 mL, mmol) y trifluoruro dietileterato de boro adicional (2,2 mL, mmol). Luego de agitar a -78 °C durante un adicional de 4 horas, el baño de frío se eliminó y se agregaron bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL) y agua (150 mL). Luego de 5 minutos la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron.

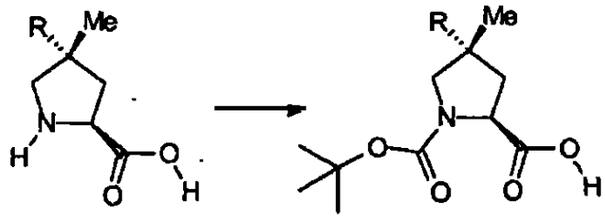
Paso 3. Síntesis de 4-alquil-4-metilprolina:



Una solución de ter-butil N-ter-butoxicarbonil-4-alquil-4-metilprolina en diclorometano (5 mL) y trifluoroacético (5 mL) se agitó a temperatura ambiente

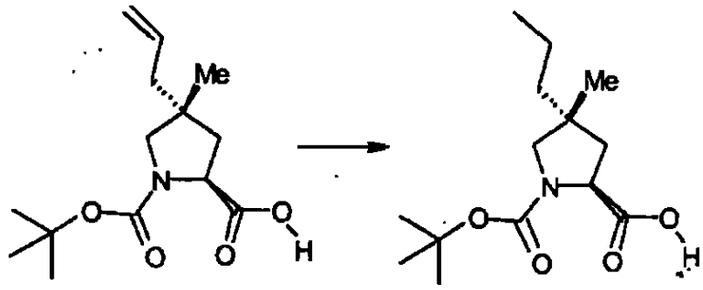
durante 5 horas. Se agregó tolueno y la solución se concentró y luego se secó con vacío extremo.

Paso 4. Síntesis de N-ter-butoxicarbonil 4-alquil-4-metilprolina:



A una solución de 4-alquil-4-metilprolina, sal trifluoroacética (1,5 mmol) en dioxano (7 mL), acetonitrilo (12 mL) y diisopropiletilamina (700 µL, 4 mmol) se agregó una solución de di-ter-butil-dicarbonato (475 mg, 2,18 mmol) en acetonitrilo (5 mL). Luego de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente la solución se concentró al vacío, se disolvió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y se lavó con éter dietílico (3 x 40 mL). La fase de agua se acidificó hasta un pH=3 con ácido clorhídrico 1N, luego se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó a través de cromatografía flash usando 1:1 de acetato de etilo/hexanos con 1 % de ácido acético.

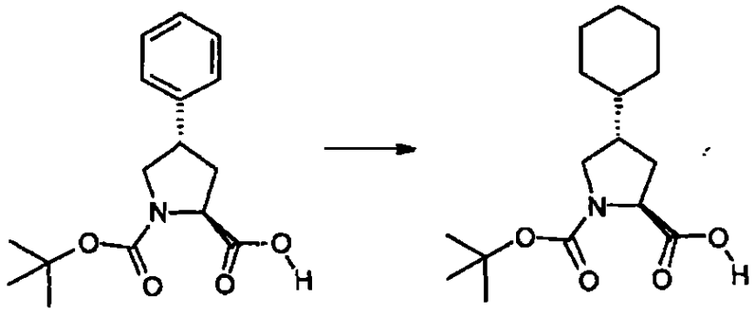
Ejemplo III. Síntesis de N-ter-butoxicarbonil 4-propil-4-metilprolina:



Una solución de N-tertbutoxicarbonil-4-alil-4-metilprolina (400 mg, 1,48 mmol) (ver Ejemplo 11 Paso 4) y 10% de Pd sobre carbón (400 mg) en metanol

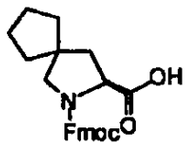
(20 mL) se hidrogenó a 50 psi durante 4 horas. La mezcla se filtró y se concentró.

Ejemplo IV. Síntesis de Boc-4-ciclohexilprolina:

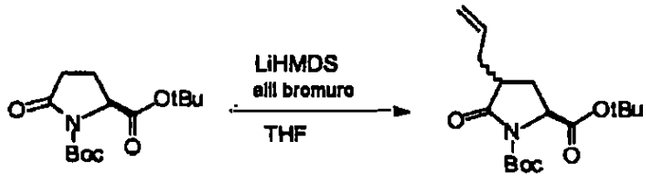


Una solución de la Boc-4-fenilprolina disponible en el mercado (750 mg) y 5% de Rh sobre carbón (750 mg) en metanol (15 mL) se hidrogenó a 50 psi durante 24 horas. La mezcla se filtró y se concentró para dar 730 mg de producto.

Ejemplo V: Preparación del ácido Fluorenilmetoxicarbonil-Pro(4-espirociclopentan) carboxílico



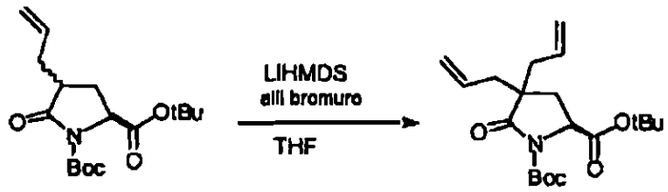
Paso 1. Síntesis de Boc-piroglutamic(4-alil)-ter-butiléster



A una solución enfriada (-78°C) del piroglutamato de N$^{\alpha}$-Boc-tertbutilo comercial (10 g, 35,1 mmol) en THF (175 ml) se agregó hexametildisilazida de litio (36,8 mL, 36,8 mmol) durante cinco minutos. Se continuó la agitación durante treinta minutos. Una solución de *bromuro de alilo* (6,1 ml, 70,2 mmol) en THF (39 mL) se agregó gota a gota a la primera solución. Luego de dos horas a -78°C, la reacción se inactivó a través del agregado lento de solución saturada de cloruro

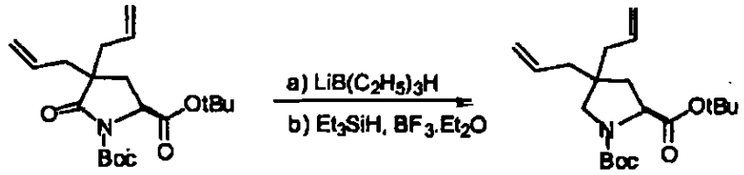
de amonio (50 mL). La mezcla de reacción se diluyó luego con acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía instantánea en columna llevada a cabo en 2:8 de acetato de etilo: hexanos logró el producto (6 g, 53%). RMN δ ppm ($CDCl_3$): 5,7 (m, 1 H), 5,1 (dd, 2H), 4,4 (m, 1 H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (m, 1 H), 1,8-2,2 (m, 1 H), 1,45 (s, 9H), 1,4 (s, 9H).

Paso 2. Síntesis de N-Boc-piroglutamic(4,4-dialil)-ter-butiléster:



El N-Boc-piroglutamic(4-alil)-ter-butiléster obtenido en el Paso 1 anterior (2,68 g, 8,24 mmol) se sometió a una segunda alquilación con bromuro de alilo en condiciones similares. La cromatografía flash en 15:85 de acetato de etilo: hexanos dio 2,13 g de producto (71 %) como un aceite claro.

Paso 3. Síntesis de Boc-Pro(4,4-dialil)-ter-butiléster:



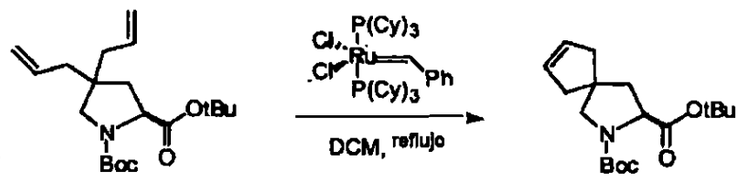
Parte a: A una solución enfriada (-78°C) de Boc-PyroGlu(4,4-dialil)-tertbutiléster (2,13 g, 5,83 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) se agregó trietilborohidruro de litio (1 M en tetrahidrofurano, 7,29 ml, 7,29 mmol) durante cinco minutos. Luego de dos horas a -78°C, la reacción se entibió hasta 0°C y se inactivó a través del agregado lento de solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y 30% de peróxido de hidrógeno (20 gotas). Se continuó la agitación durante 20 minutos. El tetrahidrofurano se eliminó bajo presión reducida y el residuo blanco espeso restante se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano. La

1598 1600

fase orgánica se secó, se filtró y se concentró y se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

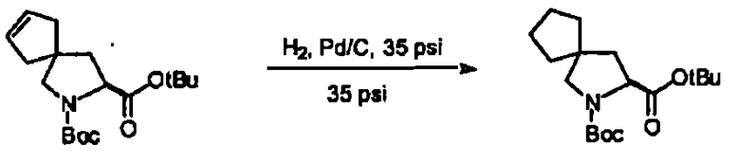
Parte b: Al producto obtenido en la parte (a) en diclorometano (14 ml) se agregó trietilsilano (931 pi, 5,83 mmol) seguido de trifluoruro de boro dietileterato (776 µl, 6,12 mmol). Luego de treinta minutos más se agregaron trietilsilano (931 µl, 5,83 mmol) y trifluoruro de boro dietileterato (776 Pl, 6,12 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante tres horas tiempo en el cual la reacción se inactivó a través del agregado lento de solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. La cromatografía instantánea en columna en 15% acetato de etilo en hexanos produjo 1,07 de aceite incoloro (57%). RMN δ ppm ($CDCl_3$): 5,7-5,8 (m, 2H), 5,1 (m, 4H), 4,1-4,2 (2 dd's, 1 H rotámeros), 3,5-3,3 (dd, 1 H) y 3,2 (dd, 1 H) rotámeros, 2,2-2,0 (m, 5H), 1,7(m, 1 H), 1,46 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

Paso 4. Síntesis de Boc-Pro(4-espirociclopenten)-ter-butiléster:



Al Boc-Pro(4,4-dialil)-ter-butiléster (1,07 g, 3,31 mmol) en diclorometano (66 ml) se agregó 5% de dicloruro de Bis(triciclohexilfosfin)bencilideno rutenio IV (Catalizador de Grubbs) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se purificó a través de cromatografía flash en 15% de acetato de etilo en hexanos. Se obtuvo un aceite amarillo (0,57 g, 53%). RMN δ ppm ($CDCl_3$): 5,56 (bs, 2H), 4,2 y 4,1 (t, 1 H, rotámeros), 3,2-3,5 (m, 2H), 2,2-2,5 (m, 5H), 1,9 (dd, 1 H) 1,47 y 1,46 (2 s's, 9H, rotámeros), 1,45 y 1,44 (2 s's, 9H, rotámeros).

Paso 5. Síntesis de Boc-Pro(4-espirociclopentan)-ter-butiléster:



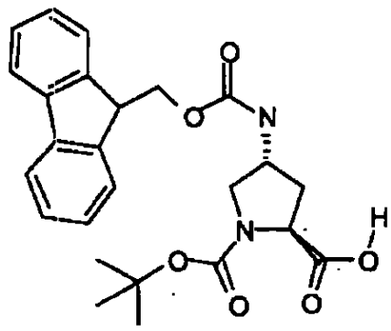
Una solución de Boc-Pro(4-espirociclopenten)-ter-butiléster (1,12 g) en metanol (18 ml), agua (4 ml) y ácido acético (4 ml) se colocó en el agitador de Parr y se hidrogenó durante tres horas a 35 psi en presencia de 10% de paladio sobre carbón (300 mg). El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró hasta obtener un aceite incoloro (1,26 g). RMN δ ppm ($CDCl_3$): 4,1 y 4,2 (t, 1 H, rotámeros, 3,4 (d, 1 H), 3,2 (d, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,6-1,7 (m, 10H), 1,5 (3 s's, 18H, rotámeros).

Paso 6. Síntesis del ácido Fmoc-Pro(4-espirociclopentan)-carboxílico:

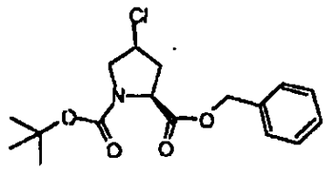


El Boc-Pro(4-espirociclopentan)-ter-butiléster (1,26, 3,9 mmol) se trató con diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (15 ml) durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró y el aceite amarillo obtenido se disolvió en agua (6 ml). El fluorenilmetil succinil carbonato (1,45 g, 4,3 mmol) disuelto en dioxano (6 ml) se agregó en porciones seguido del agregado de carbonato de potasio (2,16 g, 15,6 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas y se concentró. El residuo restante se diluyó con la solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) y se lavó con éter dietílico (3 X 10 ml). La fase de agua se acidificó luego hasta un pH ~ 1 con solución 1N de bisufato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta obtener una espuma beige (1,3 g, 100%).

Ejemplo VI. Síntesis de Boc-Pro(4t-NH(Fmoc))-OH:



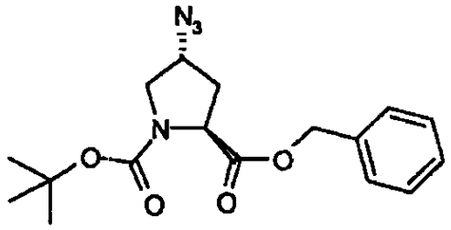
Paso 1. Síntesis de bencil éster de N^{α}-ter-butoxicarbonil-cis-4-cloro-L-prolina:



Una mezcla de la N^{α}-ter-butoxicarbonil-trans-4-hidroxi-prolina comercial (8,79 g, 38 mmol), carbonato de potasio (13,0 g, 94 mmol), bromuro de bencilo (4,5 ml, 38 mmol) y dimetilformamida (150 mL) se agitó durante 18 h. Al agregado del acetato de etilo (100 mL) le siguió la filtración. El filtrado turbio blanco se clarificó a través del agregado de HCl 1M (100 mL). Las fases se separaron y la fase de agua se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. Se agregó tolueno al éster bencílico en bruto, y la solución se filtró y se concentró nuevamente. Se agregó diclorometano (70 mL) y tetracloruro de carbono (70 mL), seguido de trifenilfosfina (21,11 g, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h, se inactivó con etanol (7 mL) y se agitó durante 5 hs más. La solución se concentró hasta aproximadamente 100 ml, luego se agregó diclorometano (40 mL), seguido del agregado de éter (200 mL) mientras se agitaba. La solución se enfrió durante 4 h, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo-marrón que se purificó a través de

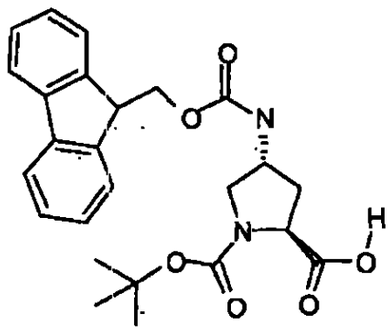
cromatografía flash usando éter/hexano/diclorometano a 2:2:1 para dar el compuesto del título (9,13 g, 26,9 mmol, 71 %) como un sólido blanco.

Paso 2. Síntesis de bencil éster de N^{α}-ter-butoxicarbonil-trans-4-azido-L-prolina:



Una solución de bencil éster de N^{α}-ter-butoxicarbonil-cis-4-cloro-L-prolina (9,0 g, 26,5 mmol) y azida de sodio (7,36 g, 113 mmol) en dimetilformamida (270 mL) se calentó a 75°C durante 2 días. Se agregó agua (100 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El aceite se purificó a través de cromatografía flash usando acetato de etilo/hexanos a 1:1 para dar el compuesto del título (8,59 g, 24,8 mmol, 94%).

Paso 3. Síntesis de Boc-Pro(4t-NH(Fmoc))-OH:

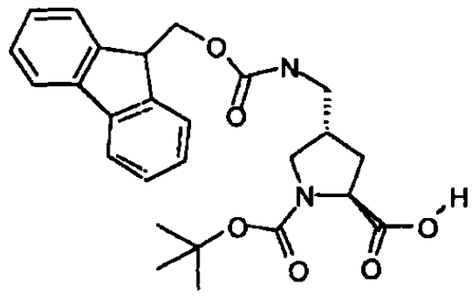


Una mezcla de bencil éster de N-α-t-butoxicarbonil-trans-4-azido-L-prolina (8,59 g, 24,8 mmol) y 10% de paladio sobre carbón (900 mg) en etanol (500 mL) se hidrogenó a 50 psi durante 14 h usando un aparato para hidrogenación de Parr. La mezcla se filtró, se concentró, se disolvió en metanol (60 mL), se filtró nuevamente y se concentró para dar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en

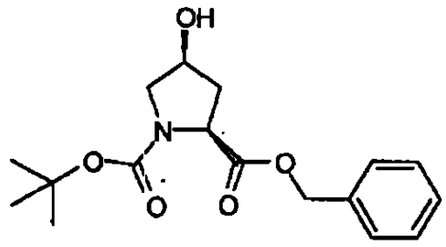
1602 321 1604

agua (53 mL) que contenía carbonato de calcio (5,31 g, 50,1 mmol) y se agregó una solución de fluorenilmetil succinil carbonato (8,37 g, 29,8 mmol) en dioxano (60 mL) durante 40 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, luego se concentró para quitar el dioxano y se diluyó con agua (200 mL). La solución se lavó con éter (3 x 100 mL). El pH de la solución acuosa se ajustó a 2 a través del agregado de ácido cítrico (precaución! formación de espuma!) y agua (100 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (400 mL, 100 mL, 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.

Ejemplo VII. Síntesis de N-t-butoxicarbonil-4-trans-(N-fluorenilmetiloxicarbonil aminometil)-L-prolina (Boc-Pro(4t-MeNHFmoc)-OHM



Paso 1. Síntesis del bencil éster de la ter-butoxicarbonil cis-4-hidroxi-L-prolina (BocPro(4-cis-OH)-OBn):

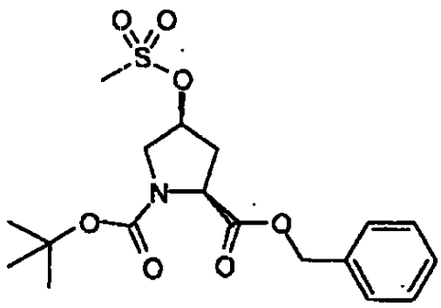


A una mezcla de cis-hidroxi-L-prolina (5 g, 38,1 mmol) en benceno (45 mL) y alcohol bencílico (45 mL) se agregó ácido p-toluensulfónico monohidrato (7,6 g, 40,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125°C durante 20 h mientras el agua (2 ml) se eliminó usando una trampa de Dean-Stark. La solución se filtró

16837
1605

mientras aún estaba caliente, y luego se agregó éter (150 ml). La solución se dejó enfriar durante tres h a temperatura ambiente, luego tres h a 4°C. El sólido resultante se recolectó, se lavó con éter (100 mL) y se secó al vacío durante 1 h para dar 13,5 gramos de sólido blanco. El sólido se disolvió en dioxano (40 mL) y diisopropiletilamina (7,6 mL), y luego se agregó di-ter-butil-dicarbonato (10 g, 45,8 mmol) durante 5 min. mientras se usaba un baño de hielo para mantener una temperatura de reacción constante. Luego de 10 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en agua fría (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía flash usando 40-60% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (10,04 g, 31,24 mmol, 82%).

Paso 2. Síntesis del bencil éster de la N-t-butoxicarbonil cis-4-mesiloxi-L-prolina (Boc-Pro(4-cis-OMs)-OBn):

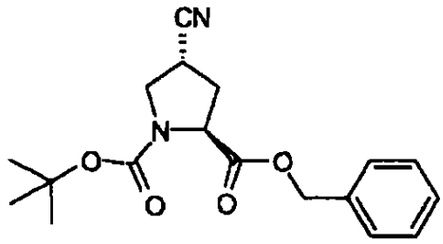


A una solución de Boc-Pro(4-cis-OH)-OBn (8,45 g, 26,3 mmol) en piridina (65 mL) a 0°C, se agregó cloruro de metansulfonilo (3,4 mL, 44 mmol) gota a gota durante 7 min. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente durante 2 h, luego se agitó durante la noche. Una solución de 10% de agua en piridina (20 mL) se agregó durante 15 min y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50

1604 1606

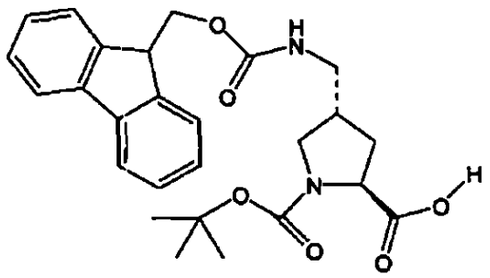
mL) bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en tolueno (100 mL) y se concentró para eliminar los rastros de piridina. El residuo se secó al vacío durante 30 min para lograr el compuesto del título (10,7 g, 102%), luego se usó en el paso siguiente sin purificación.

Paso 3. bencil éster de la N-t-butoxicarbonil-trans-4R-ciano-L-prolina (Boc-Pro(4-trans-CN)-OBn):



Una solución de Boc-Pro(4-cis-OMs)-OBn (10,7 g, 26,3 mmol) y cianuro de tetrabutilamonio (15,0 g, 56 mmol) en dimetilformamida (100 mL) se calentó en un baño de aceite a 55°C durante 28 h. Luego de enfriar, se agregó agua (150 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (100 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía flash (1:1 éter/hexanos) y luego se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título (2,40 g, 7,26 mmol, 28%).

Paso 4. N-t-butoxicarbonil-4-trans-(N-fluorenilmetiloxicarbonil aminometil)-L-prolina (Boc-Pro(4t-MeNHFmoc)-OH)

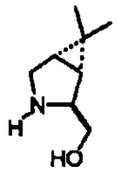


Una mezcla del compuesto del paso 3 anterior (2,31 g, 7 mmol), agua (10 mL), metanol (85 mL) y 10% de paladio sobre carbón (700 mg) se hidrogenó a 50 psi durante 11 h usando un aparato para hidrogenación de Parr. La mezcla se filtró y se concentró. Agua (15 mL) y carbonato de calcio (1,5 g, 14,2 mmol) se agregó al residuo. Una solución de fluorenilmetil succinil carbonato (2,36 g, 7,0 mmol) en dioxano (17 mL) se agregó durante 5 min y se continuó la agitación durante 28 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío a un volumen de 15 mL, y se agregó agua (100 mL). La solución se lavó con éter (3 x 75 mL). El pH de la solución acuosa se ajustó a 2 a través del agregado de ácido cítrico (aprox. 20 g, precaución! formación de espuma!) y agua (100 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 100 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto contenía una impureza mayor que necesitó una purificación de tres pasos. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (50 mL) y ácido trifluoroacético (50 mL) y se agitó durante 5 h antes de concentrar. El residuo se purificó por HPLC preparatoria de fase inversa. La sal de trifluoroacetato de la 4-(N-fluorenilmetiloxicarbonil aminometil)prolina pura (1,887 g, 3,93 mmol) se disolvió en dioxano (10 mL), acetonitrilo (20 mL) y diisopropiletilamina (1,4 mL, 8 mmol). A la mezcla de reacción se agregó una solución de di-ter-butildicarbonato (1,1 g, 5 mmol) en dioxano (5 mL). Luego de agitar durante 18 h, el pH de la solución se ajustó a 2 a través del agregado de ácido cítrico (precaución: formación de espuma!) y agua (100 mL). La mezcla se extrajo con acetato de

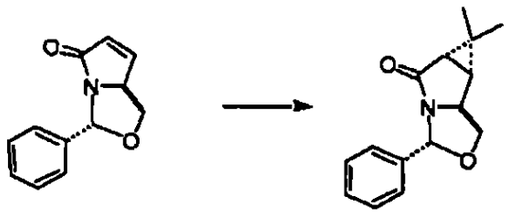
1606
1608

etilo (3 x 150 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (100 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) y se lavó con éter (3 x 75 mL). La fase de agua se ajustó a un pH = 3 a través del agregado de ácido cítrico, luego se extrajo con diclorometano (4 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron to el compuesto del título (1,373 g, 2,94 mmol, 42%).

Ejemplo VIII. Síntesis del 3,4-isopropilidenprolinol:



Paso I. Reacción de ciclopropanación *(Tetrahedron Lett.* 1993, 3416), 2691 y 2695

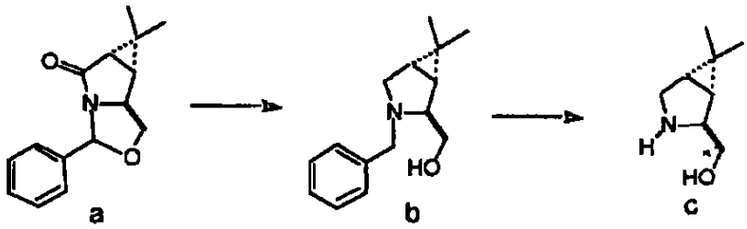


A una solución agitada de yoduro de isopropiltrifenil-fosfonio (4,14 g, 9,58 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) a 0°C, se agregó n-butil litio (1,6 M en hexanos, 5,64 mL, 9,02 mmol) durante 5 min. Luego de 30 min, una solución de enamida ((5R,7S)-5-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-6-oxapirrolizin-3-ona) (1,206 gramos, 6,0 mmol) (ver *J. Org. Chem.* 1999, 64(2), 547 para la síntesis de la enamida como material inicial) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó durante 10 min. Luego de un adicional de 10 min, el baño de frío se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se vertió en agua (400 mL) y se extrajo con éter dietílico (400 mL) y acetato de etilo (2 x

1607 1609

400 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto deseado. El residuo se purificó a través de cromatografía flash eluyendo con 3:5:2 acetato de etilo/hexanos/cloruro de metileno para dar el producto ciclopropanado puro (750 mg, 3,08 mmol, 51 %).

Paso 2. Síntesis de 3 4-isopropilidenprolinol P[3,4-(diMe-ciclopropil)]-alcohol *(J. Org. Chem.* (1999) 64(2), 330):

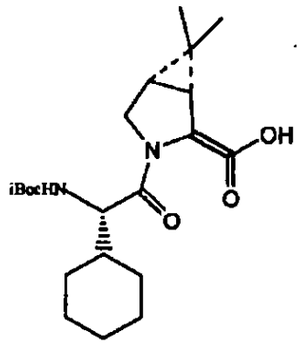


a b c

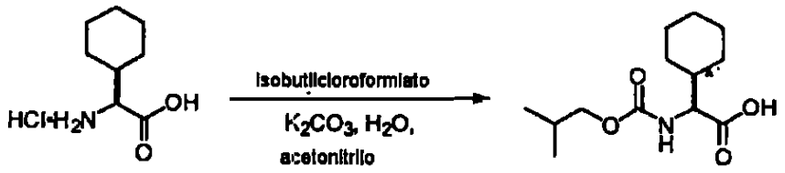
Una mezcla del producto obtenido en el paso 1 anterior (1,23 gramos, 5,06 mmol) e hidruro doble de litio y aluminio (1,0 M en THF, 15 mL, 15 mmol) se calentó a reflujo durante 5 horas. Luego de enfriar hasta 0°C, el hidruro de aluminio restante se inactivó cuidadosamente con el agregado gota a gota de sulfato de sodio acuoso saturado (1,5 mL) durante 15 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y luego se filtró a través de celite. El filtrado se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar alcohol de N-bencilamino en bruto (1,25 gramos), que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. Una solución de alcohol N-aminobencílico en bruto (1,25 gramos, 5,06 mmol) en 1:1 de ácido acético/acetato de etilo (30 mL) con 10% de Pd/C (1 gram) se hidrogenó a 50 psi durante 16 horas usando un aparato para hidrogenación de Parr. La mezcla de reacción se filtró para quitar el catalizador con base de carbono y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en agua (30 mL) y el pH se ajustó a 13 con 50% de NaOH. La mezcla se extrajo con éter (3 x 60 mL). El extracto combinado se secó con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar

aminoalcohol en bruto (485 mg, 3,43 mmol). Este material se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo IX. Síntesis del ácido iBoc-G(Chx)-Pro(3,4-isopropiliden)-carboxílico

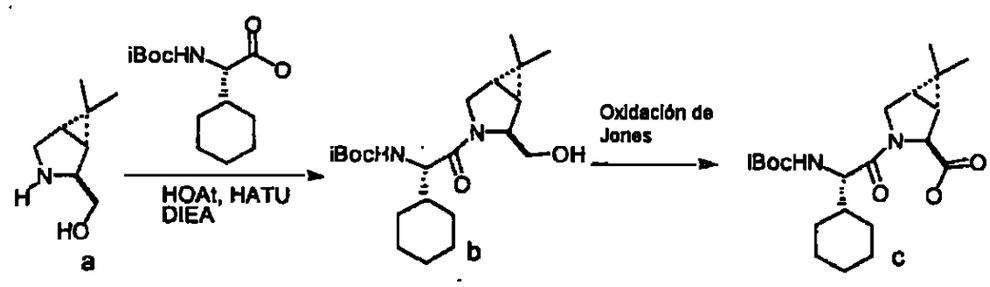


Paso 1. Síntesis de la isobutiloxicarbonil- ciclohexilglicina (iBoc-G(Chx)-OH):



A una solución del clorhidrato de ciclohexilglicina comercial (15 g, 77,4 mmol) en acetonitrilo (320 ml) y agua (320 ml) se agregó carbonato de potasio. Se agregó Isobutilcloroformiato (11,1 ml, 85,1 mmol) a la solución clara durante 15 minutos y la reacción se agitó durante 17 horas. El acetonitrilo se eliminó bajo presión reducida y la fase de agua remanente se extrajo dos veces con éter (100 ml). La fase de agua se acidificó luego hasta un pH 1 con ácido clorhídrico 6N y se extrajo con diclorometano (3 X 300 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar como rendimiento 18,64 g (94%) de producto como un sólido blanco.

Paso 2. Síntesis de la isobutiloxicarbonil-ciclohexilglicil-3,4-isopropilidenprolina (iBoc-G(Chx)- P[3,4-(diMe-ciclopropil)]-OH):



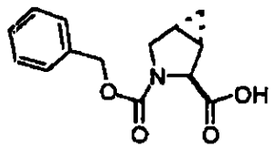
a) Paso de acoplamiento:

A una solución de iBoc-G(Chx)-OH (890 mg, 3,45 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agregó HATU (1,33 g, 3,5 mmol), HOAt (476 mg, 3,5 gramos) y luego diisopropiletilamina (2,5 mL, 14 mmol). Luego de a 2 minutos, se agregó 3,4-isopropilidenprolinol (485 mg, 3,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Al agregado de bicarbonato de sodio acuoso saturado le siguió la extracción con éter y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó a través de cromatografía flash eluyendo con 1:1 acetato de etilo/hexanos para dar alcohol dipeptídico de iBoc-G(Chx)-3,4-isopropilidenprolinol puro (870 mg, 2,3 mmol, 67%)

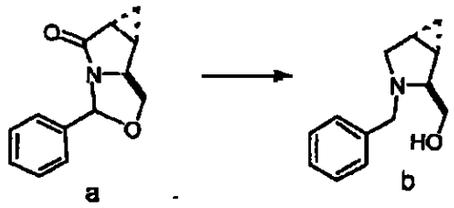
b) Paso de oxidación de Jones:

A una solución de alcohol dipeptídico de iBoc-G(Chx)-3,4-isopropilidenprolinol (100 mg, 0,26 mmol) en acetona (2 mL) agitando a 0°C se agregó Reactivo de Jones (300 µL) gota a gota durante 5 min. [Reactivo de Jones: Preparado a partir de trióxido de cromio (13,4 g) y ácido sulfúrico concentrado (11,5 mL) diluido con agua a un volumen total de 50 mL.] Luego de agitar a 0 °C durante 3 horas, se agregó isopropanol (500 µL) y se continuó la agitación durante un adicional de 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar la iBoc-G(Chx)-3,4-isopropilidenprolina dipeptídica (100 mg, 0,25 mmol, 96%).

Ejemplo X. Síntesis de N-Cbz-3,4-metanoprolina:



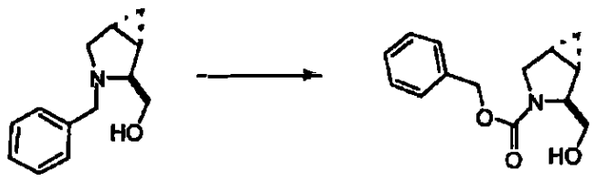
Paso 1. Síntesis del N-bencil-3,4-metanoprolinol:



a b

Una mezcla del material inicial bencilideno (J. Org. Chem. 1999, 64(2), 547) (4,6 gramos, 21,4 mmol) e hidruro doble de litio y aluminio (1,0 M en THF, 64 mL, 64 mmol) se calentó a reflujo durante 5 horas. Luego de enfriar hasta 0°C, el hidruro de aluminio restante se inactivó cuidadosamente con el agregado gota a gota de sulfato de sodio acuoso saturado (5 mL) durante 15 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y luego se filtró a través de celite. El filtrado se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar alcohol de N-bencilamino en bruto (3,45 gramos), que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 2. Síntesis de N-benciloxicarbonil-3,4-metanoprolinol (CBz-P(3 4-CH2)o



Una solución de alcohol de N-bencilamino en bruto (3 gramos, 14,76 mmol) en metanol (120 mL) y HCl concentrado (1,5 mL) con 10% de Pd/C (300 mg) se hidrogenó a 50 psi durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró para quitar el catalizador con base de carbono y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en agua/dioxano (100 mL) y se agregó diisopropiletilamina (3,2 mL). Se

agregó cloroformiato de bencilo (2,76 mL, 16,2 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en HCl 1M (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó a través de cromatografía flash usando 1:3 acetato de etilo/hexanos para dar el N-Cbz-3,4-metanoprolinol (2,4 g)

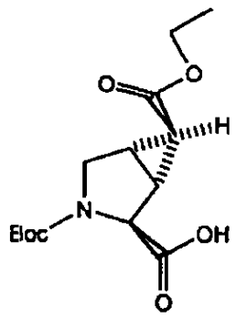
Paso 3. Síntesis de N-benciloxicarbonil-3,4-metanoprolina (CBz-P(3,4-CH2)-OH):



A una solución de N-Cbz-3,4-metanoprolinol (2,2 g, 8,90 mmol) en acetona (68 mL) agitando a 0°C, se agregó Reactivo de Jones (6,6 mL) gota a gota durante 5 min. [Reactivo de Jones: Preparado a partir de trióxido de cromio (13,4 g) y ácido sulfúrico concentrado (11,5 mL) diluido con agua a un volumen total de 50 mL.] Luego de agitar a 0 °C durante 3 horas, se agregó isopropanol (11 mL) y se continuó la agitación durante un adicional de 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar N-Cbz-3,4-metanoprolina (2,25 g, 96%)

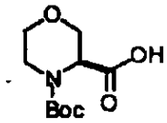
Ejemplo XI. Síntesis de Boc-(6S-carboetoximetan)prolina:

1612 331 1614



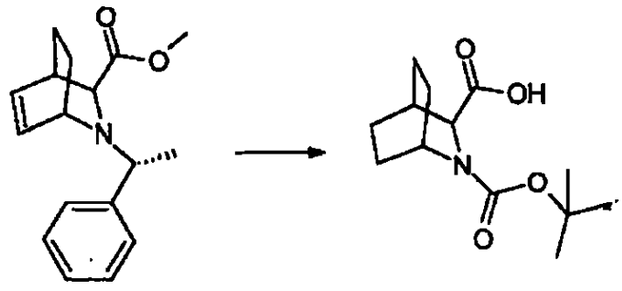
La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento publicado: Marinozzi, M.; Nataini, B.; Ni, M.H.; Costantino, G.; Pellicciari R. IL Farmaco (1995) 50 (5), 327-331.

Ejemplo XII. Síntesis del ácido Boc-3-morfolino carboxílico



La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento publicado: Kogami Y., Okawa, K. Bull. *Chem. Soc.* Jpn. (1987) 60, 2963-2965.

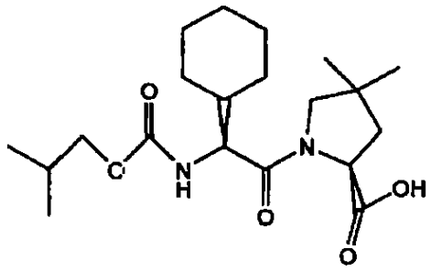
Ejemplo XIII. Síntesis del N-ter-butoxicarbonil 2-aza-3S-hidroxicarbonil-[2.2.2]-biciclooctano:



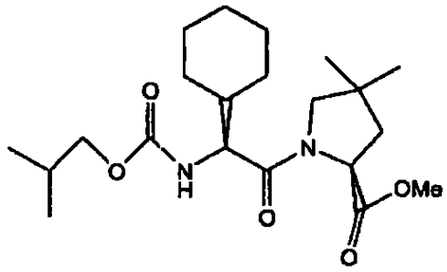
Una solución de 2-aza-2-(1-feniletil)-3S-metoxicarbonil-[2,2,2]-biciclooct-5-eno en bruto (10 mmol) (Tetrahedron (1992) 48(44) 9707-9718) y 10% de Pd sobre carbón (1 g) en metanol (30 mL) se acidificó con HCl 12N luego se hidrogenó a 50 psi durante 16 horas usando un aparato para hidrogenación de

Parr. La mezcla de reacción se filtró para quitar el catalizador con base de carbono y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en HCl concentrado y se agitó durante la noche. La solución se concentró y se disolvió nuevamente en acetonitrilo (50 mL). Se agregaron diisopropiletilamina (3,5 mL) y di-ter-butildicarbonato (1 g). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y luego se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y 5% de ácido sulfúrico acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con CH2Cl2 y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se disolvió en 10% bicarbonato de sodio saturado, se lavó con éter dietílico (2 x) y se acidificó con 5% de ácido sulfúrico acuoso. La fase de agua se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases combinadas de acetato de etilo se secaron se filtraron y se concentraron para dar N-ter-butoxicarbonil 2-aza-3S-hidroxicarbonil[2,2,2]-biciclooctano (650 mg).

Ejemplo XIV. Síntesis de isobutiloxicarbonil-ciclohexilglicil-4,4-dimetilo prolina (iBoc-G(Chx)-P(4,4-dimetil)-OH):



Paso I. Síntesis de iBoc-G(Chx)-P(4,4-dimetil)-OMe:

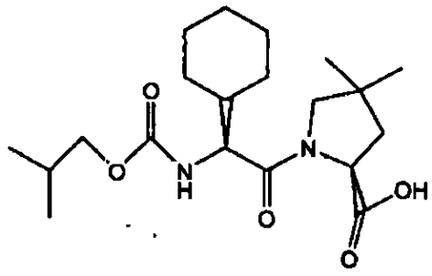


A una solución de iBoc-G(Chx)-OH (Ejemplo IX, Paso 1.) (377 mg, 1,95 mmol) en acetonitrilo (7 mL) se agregó sucesivamente HCl-HN-Pro(4,4-dimetil)-

1614 1616

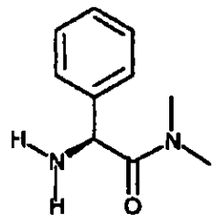
OMe (Ejemplo I, paso 6) (377 mg, 1,95 mmol), N-hidroxibenzotriazol (239 mg, 1,75 mmol), TBTU (845 mg, 2,63 mmol) y diisopropiletilamina (1,35 mL, 7,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con porciones de 10 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, solución clorhídrica 1N, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta lograr un sólido blanco (612 mg, 79%).

Paso 2. Síntesis de iBoc-G(Chx)-P(4,4-dimetil)-OH:



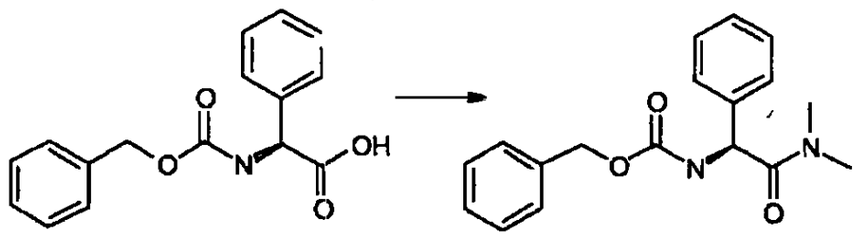
El metil éster obtenido en el Paso 1 anterior (612 mg, 1,54 mmol) en metanol (6 ml) se saponificó en presencia de hidróxido de litio 2M (1,16 ml) durante tres horas. El metanol se eliminó bajo presión reducida y el residuo restante se diluyó con acetato de etilo y se acidificó hasta un pH=2 con ácido clorhídrico 1N. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró.

Ejemplo XV. Síntesis de dimetilamida de la L-fenilglicina

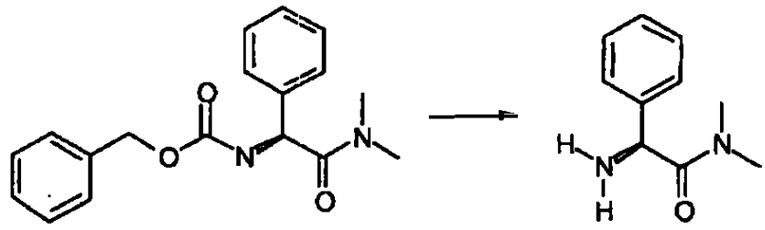


Paso 1. Síntesis de la dimetilamida de la N-benciloxicarbonil-L-fenilglicina (CBz-Phg-NMe2):

1615 1617



La N-benciloxicarbonil-L-fenilglicina (25 g, 88 mmols) se disolvió en THF (800 mL) y se enfrió hasta -10°C. Se agregaron N-metilmorfolina (9,7 mL, 88 mmols) y isobutilcloroformiato (11,4 mL, 88,0 mmols) y la mezcla se dejó agitar durante 1 minuto. Se agregó dimetilamina (100 mL, 2M en THF) y la reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para lograr dimetilamida de la N-benciloxicabonil-L-fenilglicina (32,5 g) como un aceite amarillo.

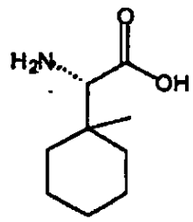


Paso 2. Síntesis de la dimetilamida de la L-fenilglicina (H-Phg-NMe2):

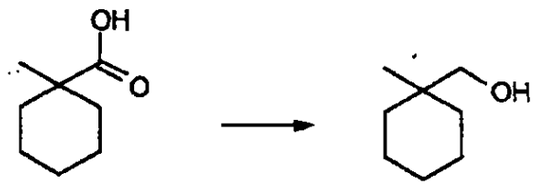
La dimetilamida de la N-benciloxicarbonil-L-fenilglicina (32,5 g) obtenida anteriormente se disolvió en metanol (750 ml) y se agregó 10% de paladio sobre carbón activado (3,3 g). Esta mezcla se hidrogenó en un aparato de Parr a 35 psi de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se eliminó al vacío y el residuo se recristalizó a partir de metanol-hexanos para lograr dimetilamida de la fenilglicina (26 g) como un sólido blancuzco. El ee de este material se determinó en >99% a través del análisis por HPLC del derivado de 2,3,4,6-tetra-O-acetilglucopiranosiltioisocianato.

Ejemplo XVI. Síntesis de la (1-metilciclohexil)glicina:

1616 1618



Paso 1. 1-metil-1-hidroximetilciclohexano



A una solución de 1-metil-1-hidroxicarbonilciclohexano (10 g, 70 mmol) en tetrahidrofurano(300 mL) a 0°C se agregó diborano 1M en tetrahidrofurano (200 mL, 200 mmol) durante 90 minutos. El baño de frío se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. El borano restante se inactivó a través del agregado lento de bisulfato de sodio saturado (10 mL) durante 90 min con frío. Se agregó bisulfato de sodio saturado adicional (200 mL) y luego de 20 min de agitación la fase de agua se eliminó. La fase orgánica se lavó con agua y cloruro de sodio saturado, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó a través de cromatografía flash usando 20% éter dietílico en hexanos para dar 1-metil-1-hidroximetilciclohexano (6,17 g, 48 mmol, 69%).

Paso 2. 1-metilciclohexilcarboxaldehído:

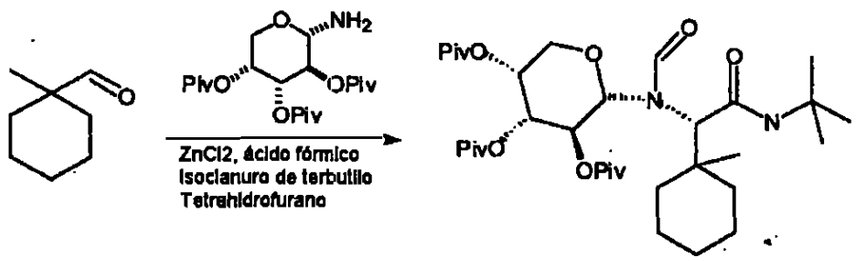


A una solución de 1-metil-1-hidroximetilciclohexano (6,17 g, 48 mmol) y trietilamina (20,1 mL, 144 mmol) en diclorometano (150 mL) a 0°C, se agregó una solución de complejo de trióxido de azufre y piridina (22,9 g; 144 mmol) en dimetilsulfóxido (150 mL) durante 15 min. El baño de frío se dejó entibiar hasta

161
1619

alcanzar la temperatura ambiente durante dos horas, tiempo en el cual la mezcla de reacción se vertió en salmuera con hielo (400 mL). Las fases se separaron y la fase de agua se extrajo con diclorometano (200 mL). Las fases orgánicas combinadas se diluyeron con hexanos (600 mL) y se lavaron con HCl 1M (2 x 150 mL), cloruro de sodio saturado (2 x 100 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó a través de cromatografía flash para dar 1-metilciclohexilcarboxaldehído (1,77 g, 13,8 mmol, 29%).

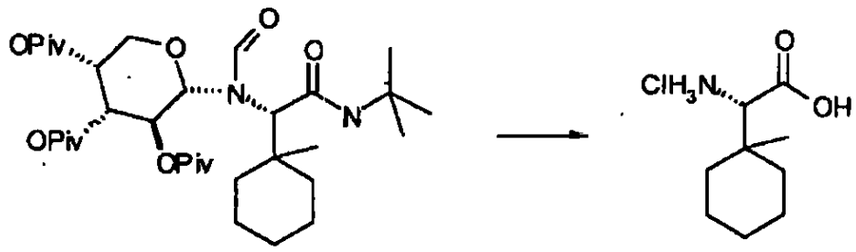
Paso 3. Síntesis de N-formil-N-glicosil-1-metilciclohexil- ter-butilamida



La síntesis de la 2,3,4-tri-O-pivaloil-O-D-arabinosilamina se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento publicado (Kunz. H.; Pfrengle, W.; Ruck, K.; Wilfried, S. *Síntesis de* (1991) 1039-1042).

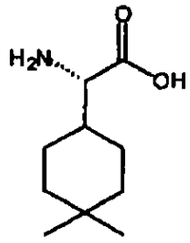
A una solución de 1-metilciclohexilcarboxaldehído (1,17 g, 8,34 mmol), 2,3,4-tri-O-pivaloil-□-D-arabinosilamina (8,3 g, 20,7 mmol), ácido fórmico (850 µL, 22,2 mmol) y ter-butilisocianuro (2,4 mL, 21,2 mmol) en tetrahidrofurano (170 mL) a -30°C se agregó cloruro de zinc 0,5M en tetrahidrofurano (41 mL, 20,57 mmol). La solución se agitó a -20 °C durante 3 días, luego se concentró. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (500 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 500 mL), agua (500 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar un aceite claro. La cromatografía flash (20% acetato de etilo en hexanos) proveyó el producto puro (4,3 g, 6,6 mmol, 33%)

Paso 4. Síntesis de (1-metilciclohexil)glicina:

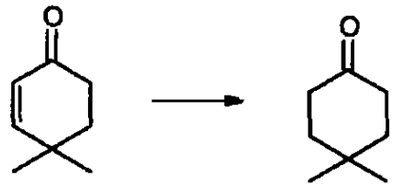


Una solución del producto obtenido en el paso 3 anterior (4,3 g, 6,6 mmol) en diclorometano (30 mL) y HCl de metanol anhidro saturado (30 mL) se agitó durante la noche. La solución se concentró y el residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con pentano (2 x 100 mL). La fase de agua se concentró y el residuo se disolvió en HCl 6N (50 mL) y se calentó a reflujo durante 30 horas. La solución se concentró para dar el clorhidrato de (1-metilciclohexil)glicina en bruto (790 mg, 3,82 mmol, 58%).

Ejemplo XVII. Síntesis de (4,4-dimetilciclohexil)glicina:



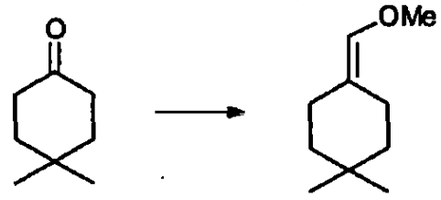
Paso 1. Síntesis de la 4,4-dimetilciclohexanona:



Una mezcla de 4,4-dimetilciclohex-2-en-1-ona (12 mL, 91,2 mmol) y 10% de Pd sobre carbón tipo Degussa (2 g) se hidrogenó a 40 psi durante 18 horas. La mezcla se filtró y se concentró (la ^{1}H RMN mostró una mezcla de cetona y alcohol en una relación 5:3). La mezcla se disolvió en acetona (400 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó reactivo de Jones (40 mL) durante 30 min y el baño

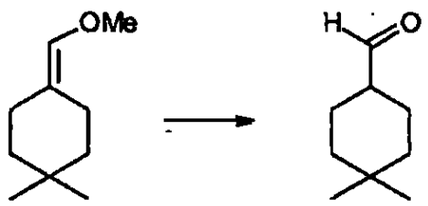
de frío se eliminó. Luego de 2 días el exceso de acetona se evaporó y el residuo resultante se disolvió en agua y éter dietílico. La fase de éter se lavó con agua hasta que resultó incolora, se secó, se filtró y se concentró para dar 4,4-dimetilciclohexanona (7,4 g, 58,6 mmol, 64%).

Paso 2. Síntesis del metil enol éter del 4,4-dimetilciclohexilcarboxaldehído:



A una solución de cloruro de metoximetil trifenilfosfonio (8,6 g) en tetrahidrofurano (125 mL) a 0°C se agregó n-butil litio (1,6M en hexanos, 14,3 mL) durante 10 min. Luego de 30 min la mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (2,45 g, 19,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó durante 20 min. Luego de 1 hora el baño de frío se eliminó y la reacción se entibió lentamente hasta 0°C. La reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado (50 mL), acetato de etilo (100 mL) y hexanos (100 mL). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se agitó con hexanos (70 mL) durante 10 min y se filtró. El filtrado se concentró y se cromatografió usando 25% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (1,925 g, 12,5 mmol, 65%).

Paso 3: 4,4-dimetilciclohexilcarboxaldehído:



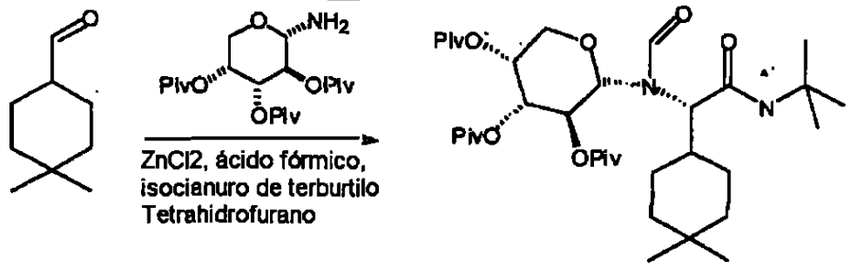
Una solución del metil enol éter del 4,4-dimetilciclohexilcarboxaldehído (1,925 g, 12,5 mmol) (Paso II anterior), tetrahidrofurano (100 mL) y HCl 6M (20

1620

1622

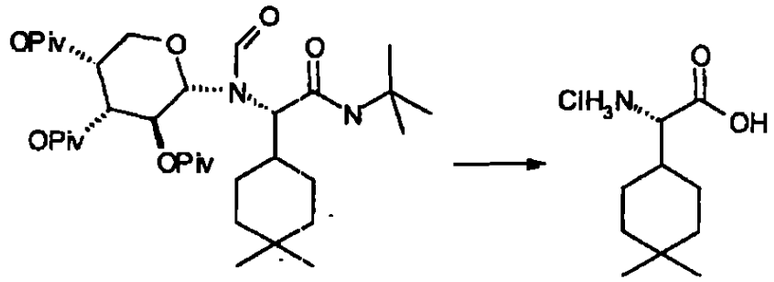
mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos, éter dietílico, salmuera y agua. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar 4,4-dimetilciclohexilcarboxaldehído (1,0 g, 7,1 mmol, 57%).

Paso 4 Síntesis de N-formil-N-glicosil- 4.4-dimetilciclohexil- ter-butilamida



A una solución de 4,4-dimetilciclohexilcarboxaldehído (1,17 g, 8,34 mmol), 2,3,4-tri-O-pivaloil-α-D-arabinosilamina (3,43 g, 8,55 mmol), ácido fórmico (350 µL, 9,17 mmol) y ter-butilisocianuro (990 µL, 8,76 mmol) en THF (70 mL) a -30°C se agregó cloruro de zinc 0,5M en tetrahidrofurano (17 mL, 8,5 mmol). La solución se agitó a -20 °C durante 2 días, luego se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano (200 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 200 mL), agua (200 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar un aceite claro. La cromatografía flash (20% acetato de etilo en hexanos) proveyó el producto puro (2,1 g, 3,3 mmol, 39%)

Paso 5. Síntesis de la (4.4-dimetilciclohexil)glicina:

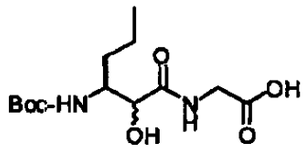


Una solución del producto de Ugi obtenido en el Paso 4 anterior (2,1 g, 3,3 mmol) en diclorometano (20 mL) y HCl de metanol anhidro saturado (20 mL) se

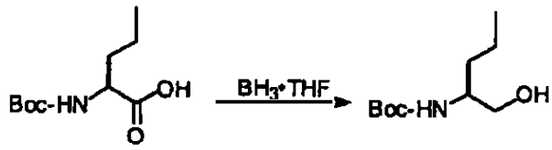
1621

agitó durante la noche. La solución se concentró y el residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con pentano (2 x 100 mL). La fase de agua se concentró y el residuo se disolvió en HCl 6N (40 mL) y se calentó a reflujo durante 30 horas. La solución se concentró para dar el clorhidrato de (1-metilciclohexil)glicina en bruto (300 mg, 1,36 mmol, 41 %).

Ejemplo XVIII. Síntesis de Boc-nVal-(CHOH)-Gly-OH:



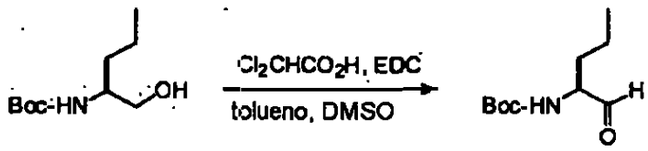
Paso 1. Preparación de Boc-norvalinol:



A una solución de Boc-norvalina (25,0 g, 0,115 mol) en tetrahidrofurano (461 mL), enfriada hasta 0°C, se agregó complejo de borano/ tetrahidrofurano (461 mL de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano) gota a gota. Luego de 1 h a 0°C, la solución se entibió hasta alcanzar la temperatura ambiente durante un período de 1,5h. La TLC indicó que la reacción estaba completa. Se agregó metanol para inactivar la reacción. La solución se concentró para dar como rendimiento el compuesto del título (22,56 g, 96%) como un jarabe con aspecto espumoso. La TLC de los productos indicó pureza satisfactoria. Rf = 0,34 (40% de acetato de etilo/hexanos).

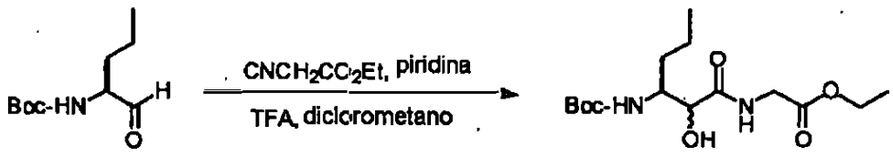
Paso 2. Preparación de Boc-norvalinal:

1622 1624



A Boc-norvalinol (7,77 g, 38 mmol), en dimetilsulfóxido anhidro (153 mL) y tolueno (153 mL) se agregó EDC (73,32 g, 382 mmol). Luego de que la solución se enfrió hasta 0°C, se agregó ácido dicloroacético (15,8 mL, 191 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se agitó durante 15 min. La solución se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente durante un período de 2h. La mezcla de reacción se concentró para quitar el tolueno, luego se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó sucesivamente con bisulfato de sodio 1N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para lograr Boc-norvalinal en bruto que se usó directamente en el paso siguiente . Rf de TLC = 0,84 (40% de acetato de etilo/hexanos).

Paso 3. Síntesis de Boc-nVal-(CHOH)-Gly-OEt:

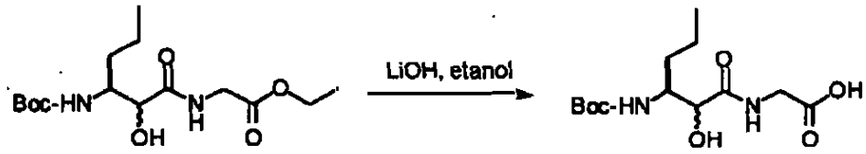


A una solución del Boc-norvalinal en bruto (4,18 g, 20,77 mmol) en diclorometano (83 mL) se agregó isocianoacetato de etilo (2,72 ml, 24,93 mmol) y piridina (6,72 ml, 83,09 mmol). Luego de que la solución se enfrió hasta 0°C, se agregó ácido trifluoroacético (4,15 ml, 41,54 mmol) gota a gota. Luego de agitar durante 1 h, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas mientras se permitía que el solvente de la mezcla de reacción en un recipiente sin tapa se evapore en condiciones ambientales. La mezcla de reacción se concentró, luego se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó sucesivamente con bisulfato de sodio 1N, bicarbonato de sodio saturado y

1623 1625

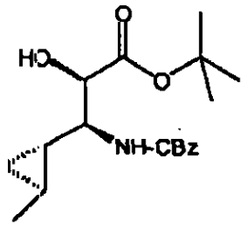
salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó a través de cromatografía flash eluyendo con 20% hasta 40% de acetato de etilo/hexanos para lograr 2,8 g del compuesto del título como un jarabe amarillo. La espectroscopía de masa de baja resolución confirmó la presencia del producto deseado (MH+ 333).

Paso 4. Síntesis de Boc-nVal-(CHOH)-Gly-OH:

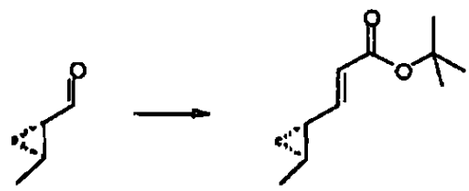


El producto obtenido (Boc-nVal-(CHOH)-Gly-OEt) (1,52 g, 4,70 mmol) disuelto en etanol (23 ml) se saponificó con hidróxido de litio 1N (18,81 ml) durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó hasta un pH = 2 con resina de intercambio de iones Dowex© 50 WX8, se agitó durante 20 minutos y luego se filtró. La resina se lavó bien con etanol y agua y los filtrados combinados se concentraron hasta obtener una espuma blanca (0,48 g, 33%).

Ejemplo XVIV. Síntesis de N-CBz-3-amino-2-hidroxi-4,5-metilen-hexanoato de (2R,3S,4S,5S)-ter-Butilo:

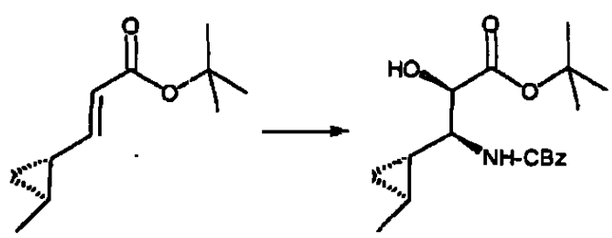


Paso 1:



A una solución de dietilfosfonoacetato de ter-butilo (4,7 mL, 20 mmol) disuelto en THF (50 mL) a -78° C se agregó n-butil litio 1,6M en hexanos (12,4 mL). Luego de 30 minutos se agregó (1S,2S)-2-metilciclopropilcarboxaldehído (1 g, 12 mmol) (Barrett, A. G. M.; Doubledía, W. W.; Kasdorf, K.; Tustin, G. J., J. Org. Chem. (1996) 61, 3280) en éter dietílico (100 mL) durante 10 min. La reacción se entibió to 0° C durante 2 horas y hasta 6°C durante 12 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (20 mL) y la fase orgánica se separó, se lavó con 50 mL de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para lograr 3,5 g de un aceite claro. La cromatografía flash (20% acetato de etilo en hexanos) produjo ter-butiléster puro insaturado (1,4 g).

Paso 2:

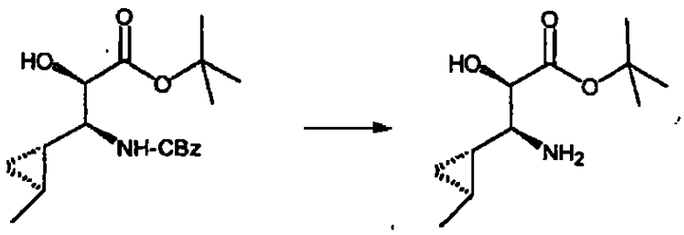


A una solución de carbamato de bencilo (3,558, 23,5 mmols) en n-propanol (24 mL) se agregó una solución de hidróxido de sodio (900 mg, 22,7 mmol) en agua (48 mL), seguido de ter-butilhipoclorito (2,57 mL, 22,7 mmol). Luego de 15 minutos la reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó $(DHQ)_2PHAL$ (350 mg, 0,45 mmol) en n-propanol (24 mL), seguido de éster terbutílico insaturado (1,4 g) del paso anterior en n-propanol (48 mL). Finalmente se agregó osmiato de potasio (110 mg, 0,30 mmol) en agua (2 mL) y la solución desarrolló muy rápidamente un

1625 1627

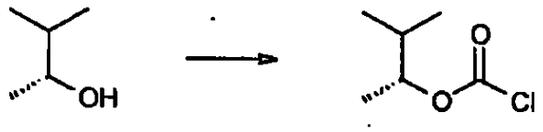
color verde oscuro que persistió durante 4 horas. Luego de 6 horas se agregó sulfato de sodio saturado (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash con 20% de acetato de etilo en hexanos produjo el amino ter-butiléster protegido con cBz deseado como un sólido blanco (316 mg).

Paso 3:



Una mezcla de Amino terbutil éster protegido con CBz (316 mg, 0,9 mmol) y 32 mg de 10% de paladio sobre carbón en 9 mL metanol se hidrogenó durante 8 horas. La mezcla se filtró y se concentró para lograr la amina libre como un aceite claro (195 mg).

Ejemplo XX. Síntesis del cloroformiato de 1R,2-dimetilPropilo:



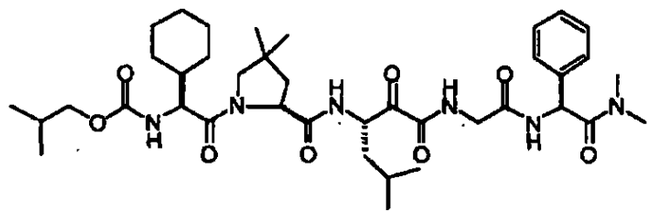
Al 2R-hidroxi-3-metilbutano comercial (410 mg, 4,65 mmol) se agregó una solución de 20% de fosgeno en tolueno (1 mL, 2 mmol). La solución se agitó durante 6 horas para generar el cloroformiato (2 mmol) que se reaccionó directamente e inmediatamente con la amina deseada. El S-isómero se sintetizó a través del mismo procedimiento.

II) Síntesis representativa en fase en solución de los inhibidores de HCV

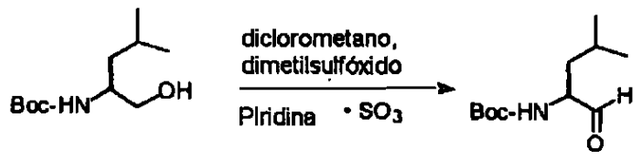
Ejemplo XXI. Síntesis de fase en solución de iBoc-G(Chx)-Pro(4,4-dimetil)-Leu-(CO)-Gly-Phg-dimetilamida:

1626

1628

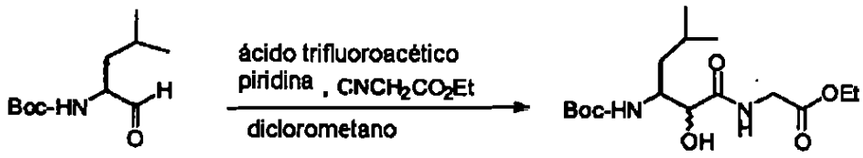


Paso 1. Síntesis de ter-butiloxicarbonil-leucinal (Boc-Leu-CHO):



A una solución del Boc-Leucinol comercial (Advanced Chem Tech) (0,78 g, 3,6 mmol) en diclorometano anhidro (17,5 ml) se agregó trietilamina (2 ml, 14,36 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se agregó dimetil sulfóxido (17,5 ml) seguido de complejo de trióxido de azufre piridina (2,3 g, 14,36 mmol) y la reacción se agitó durante dos horas. La TLC en 1:1 de acetato de etilo: hexanos confirmó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se diluyó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico 1 M (2 x 75 ml) seguido de solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 75 ml) y salmuera (75 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para dar como rendimiento 775 mg de producto.

Paso 2. Síntesis del etil éster de la Boc-2-hidroxi-3-amino-5-metil hexanoil-glicina (Boc-Leu-(CHOH)-Gly-OEt):

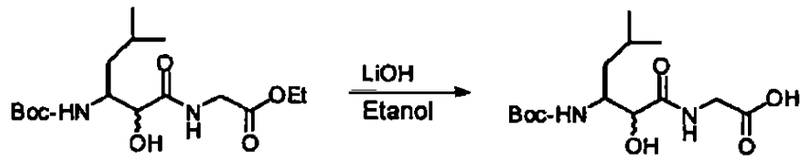


A una solución de Aldehído de Boc-Leucina (0,77 g, 3,59 mmol) en diclorometano anhidro (24 ml) se agregó piridina anhidra (1,16 ml, 14,36 mmol) e isocianoacetato de etilo (0,4 ml, 4,66 mmol). La mezcla de reacción se enfrió

1627 346 1629

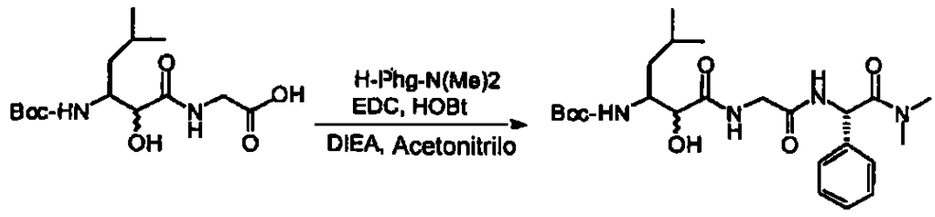
hasta 0°C y se agregó ácido trifluoroacético (0,55 ml, 7/18 mmol) durante dos minutos. La mezcla de reacción se tapó y se agitó a 4 °C durante cuatro días, y a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (350 ml) y se lavó dos veces cada una con porciones de 75 ml de ácido clorhídrico 1M, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía flash en una columna de gel de sílice de 2" X 6" (4,98 cm x 19,94 cm) usando 10% de acetato de etilo en hexanos (800 ml) seguido de 1:1 de acetato de etilo en hexanos (800 ml). Las fracciones correspondientes al producto se reunieron y se concentraron para dar como rendimiento 980 mg (79%) de producto.

Paso 3. Síntesis de Boc-Leu-(CHOH)-Gly-OH:



A una solución de Boc-Leu-(CHOH)-Gly-Oet (0,98 g, 2,83 mmol) en etanol (11,3 ml) se agregó hidróxido de litio 2M (4,25 ml) y la reacción se agitó durante cinco horas a temperatura ambiente. El etanol se eliminó bajo presión reducida y la fase de agua se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M seguido de salmuera, se secó, se filtró y se concentró para dar como rendimiento 775 mg (86%) de producto como un sólido blanco.

Paso 4. Síntesis de Boc-Leu-(CHOH)-Gly-Pha-dimetilamida:

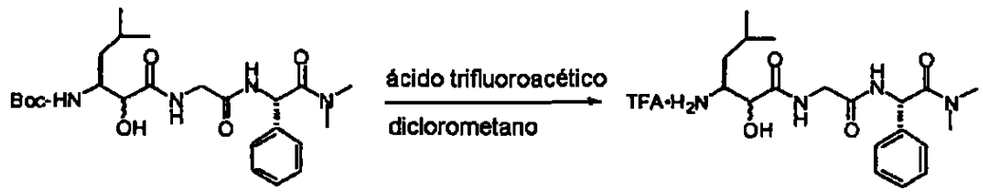


A una solución de Boc-Leu-(CHOH)-Gly-OH (0,37 g, 1,18 mmol) en acetonitrilo (23 ml) se agregó sucesivamente dimetilamida de la fenilglicina

1628 1630

(obtenida en el Ejemplo XV, Paso 2), EDC (0,34 g, 1,76 mmol), N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,18 g, 1,18 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA) (0,82 ml, 4,7 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con dos porciones de 75 ml de ácido clorhídrico 1M, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La fase orgánica se secó luego, se filtró y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía flash en una columna de gel de sílice de 2" x 6" (4,98 cm x 14,94 cm) usando 4:1 de acetato de etilo: hexanos (700 ml) seguido de acetato de etilo (1000 ml) y 10% de metanol en diclorometano (600 ml). Las fracciones correspondientes al producto se reunieron y se concentraron para dar como rendimiento 445 mg (80%) de sólido blanco.

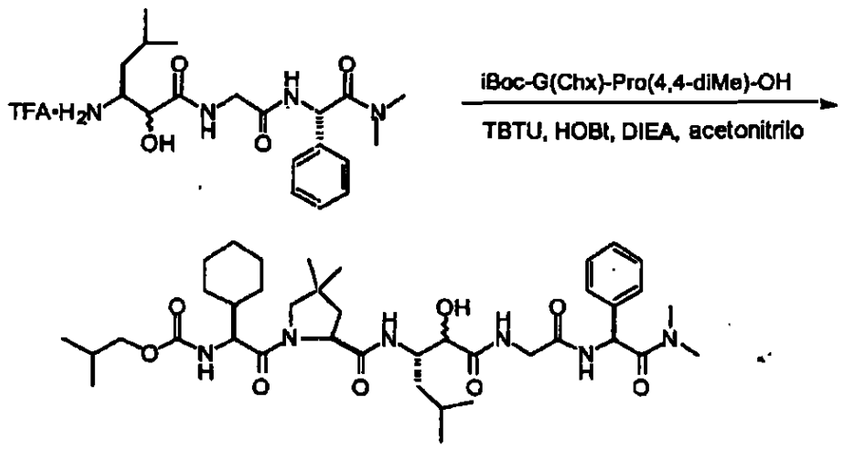
Paso 5. Síntesis de H-Leu-(CHOH)-Gly-Phg-dimetilamida, sal de trifluoroacetato:



A una solución de Boc-Leu-(CHOH)-Gly-Phg-dimetilamida (70 mg, 0,146 mmol) en diclorometano (1 ml) se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

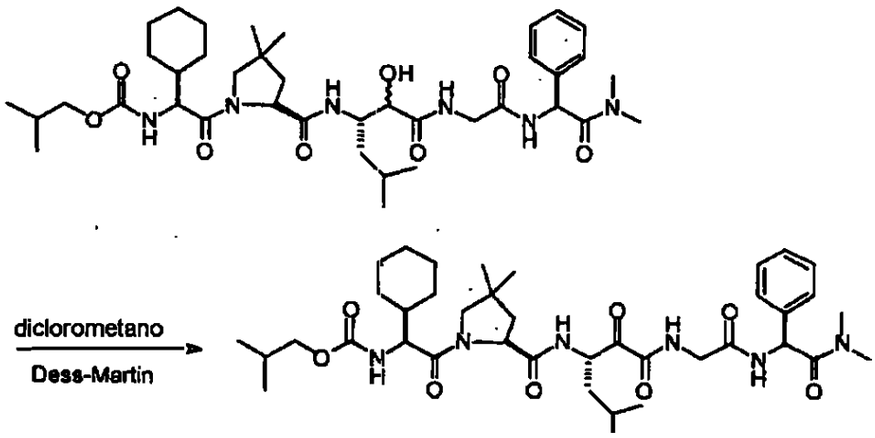
Paso 6 Síntesis de la iBoc-G(Chx)-Pro(4,4-dimetil)-Leu-(CHOH)-Gly-Phg-dimetilamida:

1629 1631



A una solución de iBoc-G(Chx)-P(4,4-diMe)-OH (Ejemplo XIV, paso 2) (53 mg, 0,148 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agregó sucesivamente TFA•2HN-Leu(CHOH) Gly-Phg-NMe2 (61 mg, 0,148 mmol), N-Hidroxibenzotriazol (HOBt) (23 mg, 0,148 mmol), TBTU (71,5 mg, 0,222 mmol y diisopropiletilamina (103 111, 0,593 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró. El residuo restante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1M (2 x 5 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 5 ml), y salmuera (2 x 5 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El producto (100 mg) se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 7. Síntesis de iBoc-G(Chx)-Pro(4,4-dimetil)-Leu-(CO)-Gly-Phg-dimetilamida:



A una solución de iBoc-G(Chx)-Pro(4,4-dimetil)-Leu-(CHOH)-Gly-Phg-dimetilamida (30 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (1 ml) se agregó el reactivo de Dess-Martin comercial (Omega Chemical Company Inc.) (67,8 mg, 0,16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se agitó en 5% de tiosulfato de sodio. Se diluyó luego con diclorometano y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con tiosulfato de sodio (4 x 3 ml), seguido de agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se disolvió en hexanos y alcohol isopropílico y se sometió a purificación por HPLC usando una columna de silice Kromasil 5 de fase normal (Phenomenex, 250 x 21,20 mm, tamaño de poros de 100 angstrom, partículas de gel de 5 pm) eluyendo con un gradiente a 30 minutos formado por 0 hasta 25% de alcohol isopropílico en hexanos (25 ml/minutos). Las fracciones correspondientes al producto se reunieron y se concentraron. La liofilización a partir de agua dio como rendimiento 6,7 mg de polvo blanco. Los espectros de masa de baja resolución confirmaron la masa deseada (MH^+ = 741,4).

III) Síntesis en Fase Sólida:

La Síntesis en fase sólida es útil para la producción de pequeñas cantidades de ciertos compuestos de la presente invención. Como con la síntesis convencional en fase sólida de los péptidos, los reactores para la síntesis de fase

1631 1633

sólida de las peptidil cetoamidas están formados por un recipiente de reactor con por lo menos una superficie permeable al solvente y los reactivos disueltos, pero no permeable a la resina de la síntesis de un tamaño de malla seleccionado. Dichos reactores incluyen recipientes de reacción de fase sólida de vidrio con una frita de vidrio sinterizado, tubos de polipropileno o columnas con fritas, o el reactor KansTM fabricado por Irori Inc., San Diego CA. El tipo de reactor elegido depende del volumen de resina de fase sólida que se necesite, y pueden usarse diferentes tipos de reactor en las diferentes etapas de una síntesis. Los siguientes procedimientos se mencionarán en los ejemplos posteriores:

Procedimiento A: *Reacción de acoplamiento:* A la resina suspendida en N-metilpirrolidina (NMP) (10-15 mL/ gramo de resina) se agregó Aminoácido Fmoc (2 eq), HOAt (2 eq), HATU (2 eq) y diisopropiletilamina (4 eq). La mezcla se dejó reaccionar durante 448 horas. Los reactivos se drenaron y la resina se lavó sucesivamente con dimetilformamida, diclorometano, metanol, diclorometano y éter dietílico (usar 10-15 mL de solvente/ gramo de resina). La resina se secó luego al vacío.

Procedimiento B: *Desprotección de Fmoc:* La resina protegida por Fmoc se trató con 20% de piperidina en dimetilformamida (10 mL de reactivo/ gramo de resina) durante 30 minutos. Los reactivos se drenaron y la resina se lavó sucesivamente con dimetilformamida, diclorometano, metanol, diclorometano y éter dietílico (10 mL de solvente/ gramo de resina).

Procedimiento C: *Desprotección de Boc:* La resina protegida por Boc se trató con una mezcla a 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético durante 20-60 minutos (10 mL de solvente/ gramo de resina). Los reactivos se drenaron y la resina se lavó sucesivamente con diclorometano, dimetilformamida, 5% de diisopropiletilamina en dimetilformamida, dimetilformamida, diclorometano y dimetilformamida (10 mL de solvente/ gramo de resina).

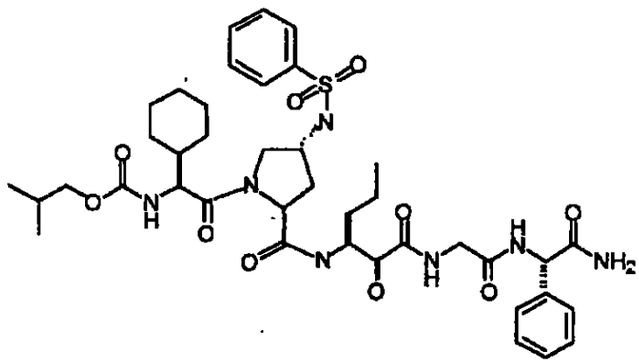
1632 355 163A

Procedimiento D: *Hidrólisis de semicarbazona*: La resina se suspendió en el coctail de disociación (10 mL/ gramo de resina) formado por ácido trifluoroacético: ácido pirúvico: diclorometano: agua 9:2:2:1 durante 2 horas. Los reactivos se drenaron y el procedimiento se repitió tres veces más. La resina se lavó sucesivamente con diclorometano, agua y diclorometano y se secó al vacío.

Procedimiento E: *Disociación de HF*: La resina peptídica-nVal(CO)-G-O-PAM seca (50 mg) se colocó en un recipiente de HF que contiene una pequeña barra de agitación. Se agregó anisol (10% del volumen total) como depurador. En presencia de ácido glutámico y aminoácidos de cisteína, se agregaron también tioanisol (10%) y 1,2-etanditiol (0,2%). El recipiente de HF al aparato de HF (Immuno Dynamics) y el sistema se enjuagó con nitrógeno durante cinco minutos. Luego se descendió la temperatura hasta -70°C con un baño de hielo seco/ isopropanol. Luego de 20 minutos, el HF se destiló al volumen deseado (10 mL de HF/ gramo de resina). La reacción se dejó evolucionar durante una hora y media a 0°C. El procesamiento consistió en la eliminación de la totalidad de HF usando nitrógeno. Luego se agregó diclorometano a la resina y la mezcla se agitó durante cinco minutos. A esto le siguió el agregado de 20% de ácido acético en agua (4 mL). Luego de agitar durante 20 minutos, la resina se filtró usando un embudo fritado y el diclorometano se eliminó bajo presión reducida. El residuo restante y la mezcla se lavó con hexanos (2 x) para quitar los depuradores. Mientras tanto, la resina se remojó en 1 mL de metanol. La fase de agua (20% de HOAc) se agregó nuevamente a la resina y la mezcla se agitó durante cinco minutos y luego se filtró. El metanol se eliminó bajo presión reducida y la fase de agua se liofilizó. El péptido se disolvió luego en 10-25% de metanol (que contenía 0,1 % de ácido trifluoroacético) y se purificó a través de HPLC de fase inversa.

Ejemplo XXII: Síntesis en Fase Sólida Representativa de los inhibidores de Hep C: (iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-NH2)

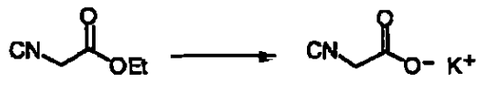
1633 952 1635



Paso 1. Síntesis de Fmoc-nV-(dpsc)-Gly-OH:

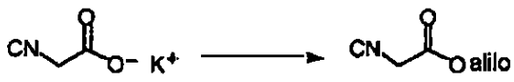
A) Síntesis del isocianoacetato de alilo (pasos a-b más adelante):

a) Síntesis de la sal de potasio del ácido isocianoacético:



Se agregó isocianoacetato de etilo (96,6 ml, 0,88 mol) gota a gota a una solución congelada de etanol (1,5 L) y hidróxido de potasio (59,52 g, 1,0 mol). La reacción se entibió lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente. Luego de dos horas el producto precipitado se filtró en un embudo de vidrio y se lavó con varias porciones de etanol congelado. La sal de potasio del ácido isocianoacético así obtenida se secó al vacío hasta obtener un sólido marrón-dorado (99,92 g, 91,8%).

b) Síntesis del isocianoacetato de alilo:



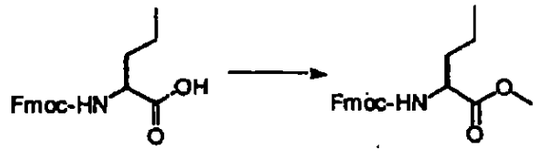
Al producto de la parte a (99,92 g, 0,81 mol) disuelto en acetonitrilo (810 ml) se agregó bromuro de alilo (92 ml, 1,05 mol). Luego de calentar a reflujo durante cuatro horas se obtuvo una solución marrón oscuro. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se disolvió en éter (1,5 L) y se lavó tres veces con agua (500 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró

1634 1636

hasta obtener un jarabe marrón oscuro. El producto en bruto se purificó por destilación al vacío a 7 mm Hg (98°C) hasta obtener un aceite claro (78,92 g, 78%). RMN δ ppm ($CDCl_3$): 5,9 (m, 1 H), 5,3 (m, 2H), 4,7 (d, 2H), 4,25 (s, 2H).

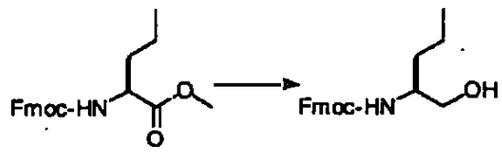
B) Síntesis del 9-fluorenilmetoxicarbonil-norvalinal (pasos a-c más adelante):

a) Síntesis del metil éster de la 9-fluorenilmetoxicarbonil-L-norvalina (Fmoc-nVal-OMe):



A una solución congelada de la Fmoc-norvalina comercial (25 g, 73,75 mmol) en metanol anhidro (469 ml) se agregó cloruro de tionilo (53,76 ml, 737,5 mmol) durante una hora. La TLC en acetato de etilo tomada una hora después confirmó que la reacción estaba completa (Rf = 0,85). La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con varias porciones de 200 ml de bicarbonato de sodio saturado seguido de salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para lograr Fmoc-norVal-OMe) como un sólido blanco (26,03 g) en rendimiento cuantitativo. RMN δ ppm (CD_3OD): 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 1,7 (m, 1 H), 1,6 (m, 1 H), 1,4 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

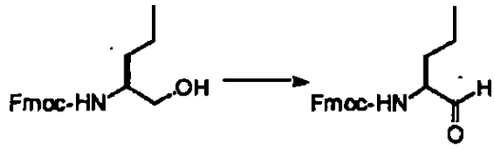
b) Síntesis del 9-fluorenilmetoxicarbonil-norvalinol (Fmoc-nValinol):



A Fmoc-nVal-OMe (26,03 g, 73,75 mmol) en tetrahidrofurano (123 ml) y metanol (246 ml) se agregó cloruro de calcio (16,37 g, 147,49 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó borohidruro de sodio (11,16 g, 294,98 mmol) en varios lotes. A la pasta espesa obtenida, se agregó metanol

(500 ml) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 90 minutos. La TLC en 2:3 de acetato de etilo: hexanos confirmó que la reacción estaba completa (Rf = 0,25). La reacción se inactivó con el agregado lento de agua (100 ml) a 0°C. El metanol se eliminó bajo presión reducida y la fase de agua restante se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (3 X 500 ml), bicarbonato de sodio saturado (3 x 500 ml) y salmuera (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta lograr un sólido blanco (21,70 g, 90,5%). RMN δ ppm (CD_3OD): 7,8 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 4,3-4,5 (m, 2H), 4,2 (m, 1 H), 3,6 (s, 1 H), 3,5 (s, 2H), 1,5 (m, 1 H), 1,3-1,4 (m, 3H), 0,99 (m, 3H).

c) Síntesis del 9-fluorenilmetoxicarbonil-norvalinal (Fmoc-nVal-CHO):

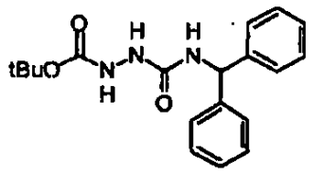


A una solución de Fmoc-norValinol (21,70 g, 66,77 mmol) en diclorometano (668 ml) se agregó trietilamina (37,23 ml, 267 mmol) y la solución se enfrió hasta 0°C. Una suspensión del complejo de trióxido de azufre y piridina (42,51 g, 267 mmol) en dimetilsulfóxido (96 ml) se agregó a la solución congelada. Luego de una hora, la TLC en 2:3 de acetato de etilo: hexanos confirmó que la reacción estaba completa. El diclorometano se eliminó bajo presión reducida y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (2 X 50 ml), bisulfato de sodio 1N saturado (2 X 50 ml), bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se concentró para dar como rendimiento lograr un sólido blanco. El rendimiento teórico (21,57 g) se supuso y la reacción se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

C) Síntesis de la sal de trifluoroacetao de la semicarbazida de difenilmetilo (dpsc) (pasos a-b más adelante):

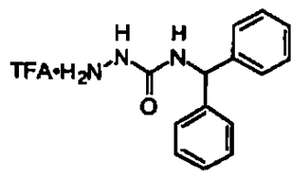
a) Síntesis de Boc-semicarbazid-4-il difenilmetano

1636
1638



A una solución de carbonildiimidazol (16,2 g, 0,10 mole) en dimetilformamida (225 ml) se agregó una solución de carbazato de t-butilo (13,2 g, 0,100 mol) en dimetilformamida (225 ml) gota a gota durante 30 minutos. Se agregó difenilmetilamina (18,3 g, 0,10 mol) luego durante 30 minutos. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una hora. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla se concentró hasta aproximadamente 150 mL bajo presión reducida. Esta solución se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (400 mL). La fase de acetato de etilo se lavó dos veces cada una con 75 mL de HCl 1N, agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y cloruro de sodio, y se secó con sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y la solución se concentró para dar 29,5 g (85% de rendimiento) de una espuma blanca. Este material pudo purificarse a través de recristalización a partir de acetato de etilo/hexano, pero fue lo suficientemente puro para usar directamente en el paso siguiente: punto de fusión 142-143°C. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9H), 6,10 (dd, 2H), 6,42 (s, 1 H), 6,67 (bs, 1 H), 7,21-7,31 (m, 10H). Analítico calculado para $C_{19}H_{23}N_3O_3$: C, 66,84; H, 6,79; N, 12,31. Encontrado: C, 66,46; H, 6,75; N; 12,90.

b) Síntesis de la sal de trifluoroacetato de la semicarbazida de difenilmetilo (dpsc)

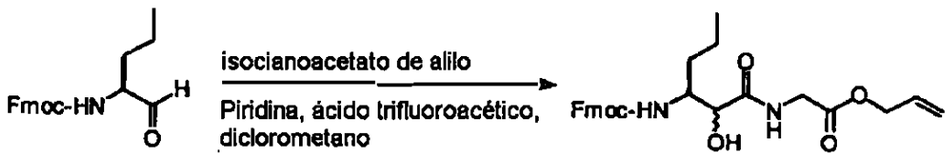


Una solución de Boc-semicarbazid-4-ilo difenilmetano (3,43 g, 10 mmol) en diclorometano (12,5 mL) se trató con 12,5 mL de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La solución se agregó gota a

1637 1639

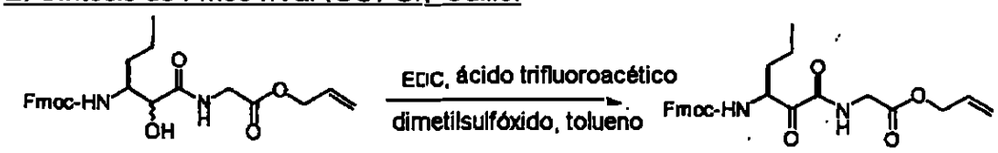
gota a 75 mL de éter y el sólido resultante (2,7 g, 80%) se recolectó por filtración. Punto de fusión 182-184°C. ^{1}H RMN (CD_3OD) δ 6,05 (s, 1 H), 7,21-7,35 (m, 10H). ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 57,6, 118,3 (q, CF3), 126,7, 127,9, 141,6, 156,9, 160,9 (q, $CF_3\underline{C}O_2H$).

D) Síntesis del Fmoc-nVal-(CHOH)-Gly-Oalilo:



A una solución de Fmoc-nVal-CHO (Paso IB) (5,47 g, 16,90 mmol) en diclorometano (170 ml) se agregó isocianoacetato de alilo (Paso IA) (2,46 ml, 20,28 mmol) y piridina (5,47 ml, 67,61 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó ácido trifluoroacético (3,38 ml, 33,80 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h, y luego a temperatura ambiente durante 48 horas. La TLC tomada en acetato de etilo confirmó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía flash usando 20% hasta 70% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se concentraron hasta obtener una espuma blanca (6,88 g, 87,3%). La TLC en 50:50 de acetato de etilo muestra una mancha (Rf = 0,37). RMN δ ppm (CD_3OD): 7,8 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 5,9 (m, 1 H), 5,1-5,4 (m, 2H), 4,55-4,65 (m, 2H), 4,3-4,4 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 3,9-4,0 (m, 3H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,35-1,45 (m, 3H), 0,9 (m, 3H).

E) Síntesis de Fmoc-nVal-(CO)-Gly-Oalilo:

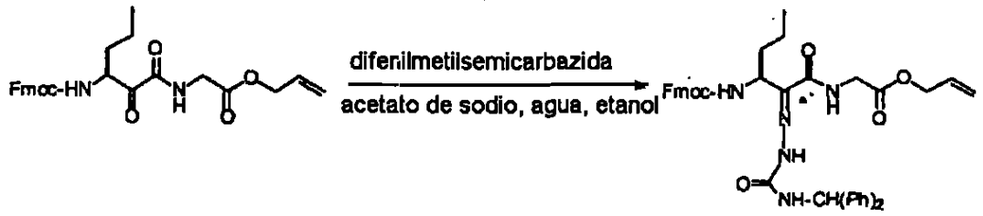


A una solución de Fmoc-nVal-(CHOH)-Gly-Oalilo (Paso D) (5,01 g, 10,77

1638 1640

mmol) en dimetilsulfóxido (100 ml) y tolueno (100 ml) se agregó EDC (20,6 g, 107,7 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó ácido dicloroacético (4,44 ml, 53,83 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C y 1 h a temperatura ambiente. Luego de enfriar nuevamente hasta 0°C, se agregó agua (70 ml) y el tolueno se eliminó bajo presión reducida. El residuo restante se diluyó con acetato de etilo y se lavó varias veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio seguido de bisulfato de sodio 1N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El rendimiento teórico de 4,99 g se supuso y la reacción se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. La TLC en 50:50 de acetato de etilo muestra una mancha (Rf = 0,73).

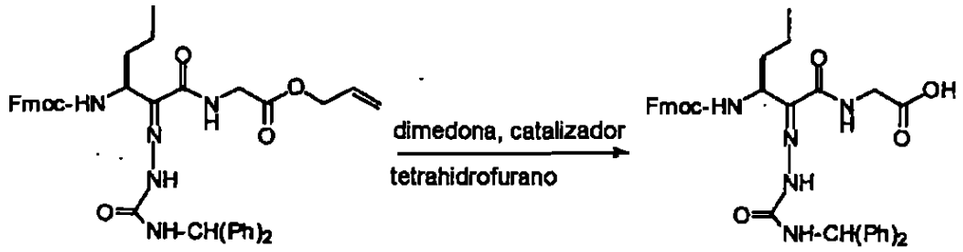
F) Síntesis de Fmoc-nVal-(dpsc)-Gly-Oalilo:



A una solución de Fmoc-nVal-(CO)-Gly-Oalilo (Paso E) (4,99 g, 10,75 mmol) en etanol (130 ml) y agua (42 ml) se agregó sal de trifluoroacetato de la semicarbazida de difenilmetilo (dpsc) (Paso IC) (7,6 g, 21,5 mmol) y acetato de sodio•$3H_2O$ (1,76 g, 12,9 mmol), sucesivamente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. La finalización de la reacción se confirmó a través de TLC tomada en 1:1 de acetato de etilo: hexano. El etanol se eliminó bajo presión reducida y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bisulfato de sodio 1N (2 X 10 ml), bicarbonato de sodio saturado (2 x 10 ml), seguido de salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía flash en 20% hasta 50% de acetato de etilo en hexanos para dar un sólido blanco (5,76 g, 78%). La TLC en 50:50 de acetato de etilo: hexanos mostró dos manchas

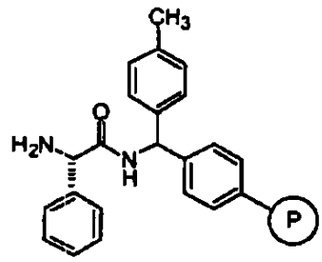
(isómeros cis y trans) con Rf = 0,42 y 0,5.

G) Síntesis de Fmoc-nVal-(dpsc)-Gly-OH:



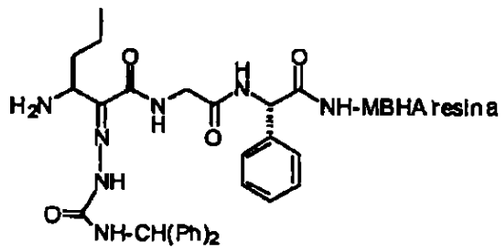
A una solución de Fmoc-nVal-(dpsc)-Gly-Oalilo (Paso IG) (4,53 g, 6,59 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se agregó dimedona (4,62 g, 32,97 mmol) seguido de catalizador de tetrakis(trifenilfosfin) paladio(0) (0,76 g, 0,66 mmol). La finalización de la reacción se confirmó a través de TLC luego de 90 minutos usando 9:1 de diclorometano: metanol. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo y se lavó tres veces con porciones de 50 ml de bifosfato de potasio 0,1 M. La fase orgánica se trató luego con 50 ml de bisulfito de sodio y el sistema de dos fases se agitó durante 15 minutos. Las fases se separaron y el procedimiento se repitió dos veces más. La fase orgánica se secó y se concentró y se sometió a cromatografía flash con 20% hasta 100% de acetato de etilo en hexanos. A esto le siguió una solución a 9:1 de diclorometano: metanol. Las fracciones correspondientes al producto puro se reunieron y se concentraron para obtener un sólido blanco (3,99 g, 94%). La TLC en 9:1 de diclorometano: metanol mostró dos manchas (isómeros cis y trans). RMN δ ppm (CD_3OD): 7,75 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 14H), 6,1-6,2 (m, 1 H), 4,25-4,4 (m, 2H), 4,1-4,2 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,6-1,8 (m, 2H), 1,3-1,5 (m, 2H), 0,95 (t, 3 H).

Paso 2. Síntesis de la resina H-Pha-MBHA:



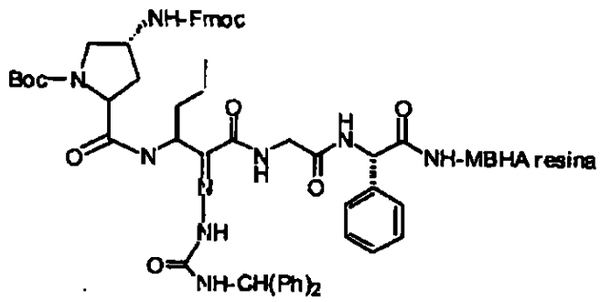
La resina comercial MBHA (2,6 g, 1,12 mmol/g, 2,91 mmol) se transfirió a un recipiente de reacción en fase sólida frito de 250 mL equipado con una entrada de nitrógeno. Luego se lavó minuciosamente con porciones de 30 ml de diclorometano, metanol, dimetilformamida y diclorometano y se acopló durante 18 horas al Fmoc-Phg-OH comercial (2,17 g, 5,82 mmol) de acuerdo con el Procedimiento A con 99,82% de eficiencia. La resina luego se sometió a Desprotección de Fmoc de acuerdo con el Procedimiento B. Un ensayo cualitativo de ninhidrina en una alícuota pequeña dio solución y resina azul oscura, lo que indicó una reacción exitosa.

Paso 3. Síntesis de la resina H-nVal(dpsc)-Gly-Phg-MBHA:



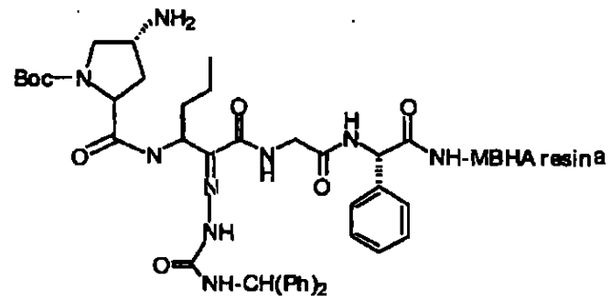
La resina obtenida en el Paso II (2,6 g, 0,8 mmol/g, 2,91 mmol) se reaccionó con Fmoc-nVal-(dpsc)-Gly-Oalilo (Paso IG) (5,82 mmol, 3,77 g) de acuerdo con el Procedimiento A. Luego de 18 horas, el análisis cuantitativo de ninhidrina indicó una eficacia de acoplamiento de 99,91. La resina se sometió a Desprotección de Fmoc de acuerdo con el Procedimiento B. Un ensayo cualitativo de ninhidrina en una alícuota pequeña dio solución y resina azul oscura, lo que indicó una reacción exitosa.

Paso 4. Síntesis de la resina Boc-Pro(4t-NHFmoc)-nVal(dpsc)-Gly-Phg-MBHA:



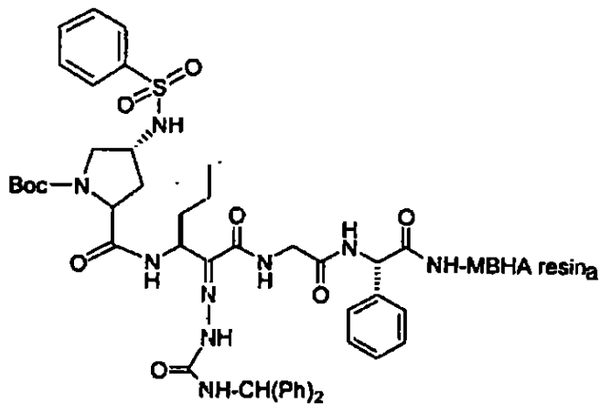
La resina compuesta H-nVal(dpsc)-Gly-Phg-MBHA (Paso 3 anterior) (600 mg, 0,8 mmol/g, 0,67 mmol) se transfirió a un tubo de polipropileno frito y se acopló a Boc-Pro(4t-NHFmoc)-OH (Ejemplo VI, Paso 3) (610 mg, 1,34 mmol) de acuerdo con el Procedimiento A. Luego de 18 horas, el análisis cuantitativo de ninhidrina indicó un 99,96% de eficiencia de acoplamiento.

Paso 5. Síntesis de la resina Boc-Pro(4t-NHz)-nVal(dpsc)-Gly-Phg-MBHA:



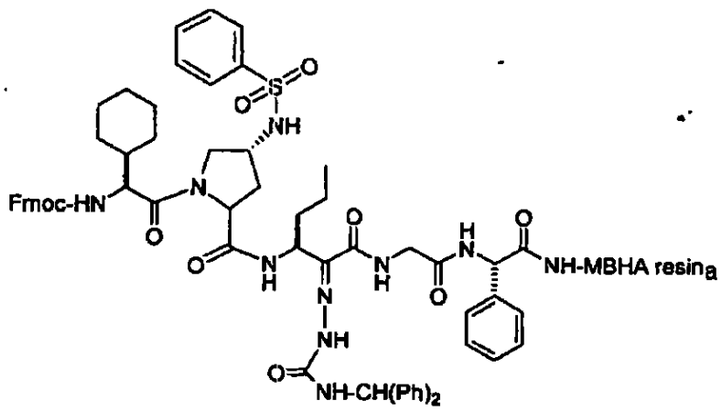
La resina del paso anterior (resina Boc-Pro(4t-NHFmoc)-nVal(dpsc)-Gly-PhgMBHA) se sometió a Desprotección de Fmoc de acuerdo con el Procedimiento B. Un ensayo cualitativo de ninhidrina en una alícuota pequeña dio solución y resina azul oscura, lo que indicó una reacción exitosa.

Paso 6. Síntesis de la resina Boc-Pro(4t-NHSO$_2$Bn)-nVal(dpsc)-Gly-Phg-MBHA:



A la resina obtenida del paso anterior (resina Boc-Pro(4t-NH2)-nVal(dpsc)-Gly-Phg-MBHA) (0,2 g, 0,22 mmol) suspendida en NMP (2 ml) se agregó 2,4,6-colidina (0,24 ml, 1,79 mmol) y cloruro de bencensulfonilo y la reacción se agitó durante 18 horas. El solvente se drenó y la resina se lavó minuciosamente con porciones de 2 mL de diclorometano, metanol, dimetilformamida y diclorometano. El análisis cualitativo de ninhidrina mostró perlas y solución incoloras lo que indicó una reacción exitosa.

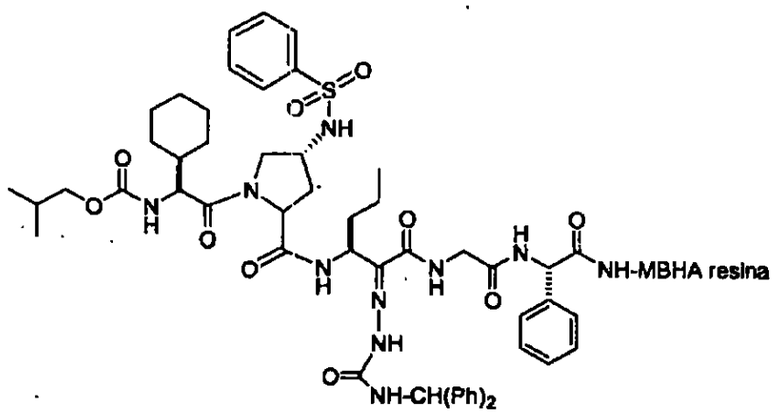
Paso 7. Síntesis de la resina Fmoc-G(Chx)-Pro(4t-NHSO$_2$Bn)-nVal(dpsc)-Gly-Phg-MBHA:



La resina obtenida en el paso anterior (resina Boc-Pro(4t-NHSO$_2$Bn)-nVal(dpsc)Gly-Phg-MBHA) se sometió al procedimiento de desprotección de Boc de acuerdo con el Procedimiento C. La Fmoc-G(Chx) (0,17

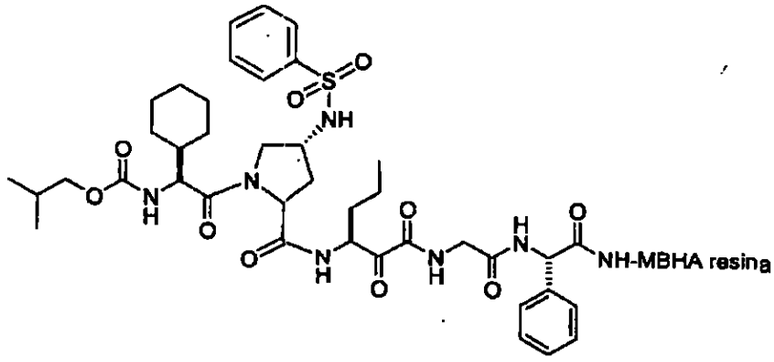
g, 0,45 mmol) se acopló luego de acuerdo con el Procedimiento A. Luego de 18 horas el análisis cualitativo de ninhidrina mostró perlas incoloras y el análisis cuantitativo de ninhidrina indicó un 99,79% de eficiencia de acoplamiento.

Paso 8. Síntesis de la resina iBoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)-nVal(dpsc)-Gly-Phg-MBHA:



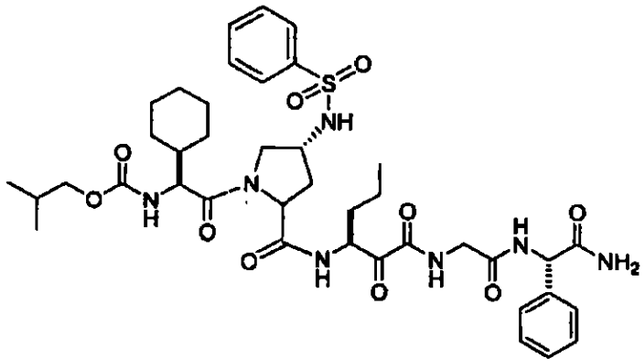
La resina obtenida en el paso anterior (resina Fmoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)nVal(dpsc)-Gly-Phg-MBHA) se sometió a Desprotección de Fmoc de acuerdo con el Procedimiento B. Un ensayo de ninhidrina en una alícuota pequeña dio solución y resina azul oscura, lo que indicó una reacción exitosa. A la resina (0,2 g, 0,22 mmol) suspendida en 2 ml NMP se agregó isobutilcloroformiato (0,12 ml, 0,90 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,31 ml, 1,79 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El análisis cualitativo de ninhidrina mostró perlas y solución incoloras lo que indicó una reacción exitosa.

Paso 9. Síntesis de la resina iBoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)-nVal(CO)-Gly-Phg-MBHA:



El compuesto del paso anterior (la resina iBoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)-nVal(dpsc)-Gly-Phg-MBHA) (200 mg) se sometió a hidrólisis de semicarbazona Procedimiento D.

Paso 10. Síntesis de iBoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)-nVal(CO)-GlyPhg-NH_2:



La resina del paso anterior (resina iBoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)-nVal(CO)Gly-Phg-MBHA) (100 mg) se sometió a condición de disociación de HF (Procedimiento E) para dar como rendimiento el producto en bruto deseado. El material se purificó a través de HPLC usando una columna de fase inversa de 2,2 x 25 cm, que contenía una resina C-18 formada con partículas de gel de un tamaño de 10 micrones con un tamaño de poros de 300 angstrom, eluyendo con un gradiente usando 20-50% de acetonitrilo en agua. La HPLC analítica usando una columna de fase inversa de 4,6 X 250 mm, que contenía una resina C-18 formada con partículas de gel de un tamaño de 5 micrones con un tamaño de poros de 300 angstrom, eluyendo con 25-75% de

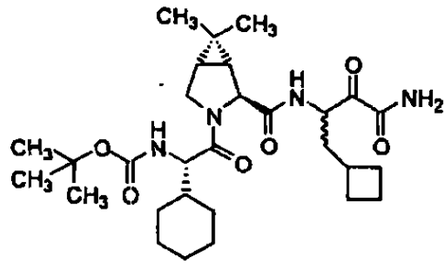
1645 364 1647

acetonitrilo (que contenía 0,1 % de ácido trifluoroacético) mostró un pico a los 13,5 minutos. El espectro de masa de baja resolución confirmó la masa deseada (MH^+ 826,4).

IV. Compuestos adicionales preparados por medio de Síntesis de fase en Solución:

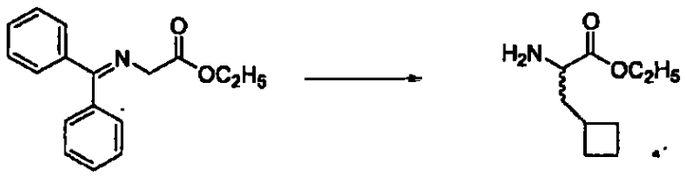
Los procedimientos representativos para preparar los compuestos adicionales de la invenció se muestran a continuación, y los compuestos preparados a través de dichos procedimientos se enumeran en las **Tablas 5 y 6.**

Ejemplo XXIII : Preparación de un Compuesto de Fórmula XXIII:



XXIII

Paso 1.



XXIIIa **XXXIIIb**

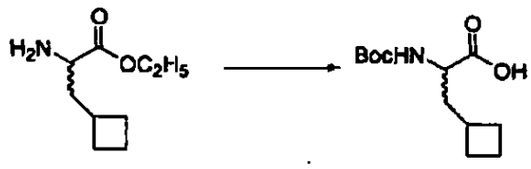
Una solución agitada de cetimina **XXIIIa** (50 g, 187,1 mmol) bajo N_2 en THF anhidro (400 mL) se enfrió hasta -78°C y se trató con solución 1M de K-tBuO (220 mL, 1,15 equiv.) en THF. La mezcla de reacción se entibió hasta 0°C y se agitó durante 1 h y se trató con ciclobutano de bromometilo (28 mL, 249 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en Et_2O (300 mL) y se trató con HCl

1646

365
1648

acuoso (2 M, 300 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se extrajo con Et_2O (1 L). La fase de agua se hizo básica hasta un pH ~12-14 con NaOH (50 acuoso) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 300 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar la amina pura (**XXIIIb,** 18 g) como un aceite incoloro.

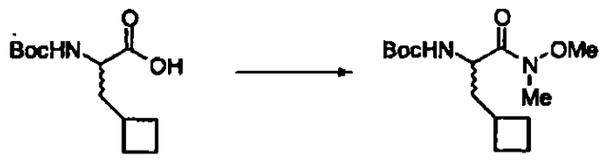
Paso 2.



XXIIIb XXIIIc

Una solución de la amina **XXIIIb** (18 g, 105,2 mmol) a 0°C en CH_2Cl_2 (350 mL) se trató con di-ter-butildicarbonato (23 g, 105,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Luego de la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF/H_2O (200 ml, 1:1) y se trató con LiOH•H2O (6,5 g, 158,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y la fase de agua básica se extrajo con Et_2O. La fase de agua se acidificó con HCl conc. hasta un pH ~1-2 y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para dar como rendimiento **XXIIIc** como un aceite viscoso sin color que se usó para el paso siguiente sin ninguna purificación adicional.

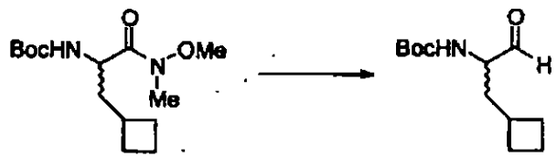
Paso 3.



XXIIIc XXIIId

Una solución del ácido **XXIIIc** (15,0 g, 62 mmol) en CH_2Cl_2 (250 mL) se trató con reactivo de BOP (41,1 g, 93 mmol), N-metil morfolina (27 mL), Clorhidrato de N,O-dimetil hidroxilamina (9,07 g, 93 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1N acuoso (250 mL), y las fases se separaron y la fase de agua se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron a través de cromatografía (SiO_2, EtOAc/Hex a 2:3) para dar como rendimiento la amida **XXIIId** (15,0 g) como un sólido incoloro.

Paso 4.

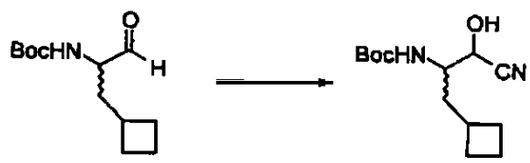


XXIIId XXIIIe

Una solución de la amida **XXIIId** (15 g, 52,1 mmol) en THF anhidro (200 mL) se trató gota a gota con una solución de $LiAlH_4$ (1 M, 93 mL, 93 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se inactivó cuidadosamente a 0°C con una solución de $KHSO_4$ (10% acuoso) y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl acuoso (1 M, 150 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (1 M), $NaCHO_3$ saturado, salmuera, y se secaron ($MgSO_4$). La

mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar como rendimiento **XXIIIe** como un aceite viscoso incoloro (14 g).

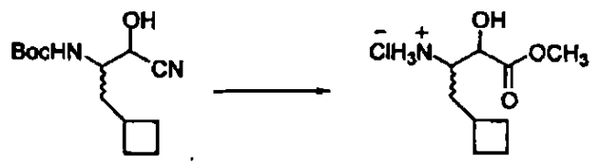
Paso 5.



XXIIIe **XXIIIf**

Una solución del aldehído **XXIIIe** (14 g, 61,6 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL), se trató con Et_3N (10,73 mL, 74,4 mmol), y cianohidrina de acetona (10,86 g, 127,57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 hrs. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con HCl acuoso (1 M, 200 mL) y se extrajo en CH_2Cl_2 (3 x 200 mL). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y se purificó a través de cromatografía (SiO_2, EtOAc/Hex a 1:4) para dar como rendimiento **XXIIIf** (10,3 g) como un líquido sin color.

Paso 6.

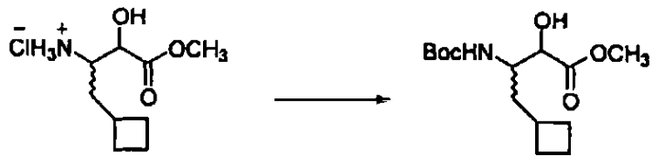


XXIIIf **XXIIIg**

Se trató metanol saturado con HCl*, preparado a través del burbujeo de HCl gaseoso a CH_3OH (700 ml) a 0°C, con la cianohidrina **XXIIIf** y se calentó hasta el reflujo durante 24 h. La reacción se concentró al vacío para dar como rendimiento **XXIIIg,** que se usó en el paso siguiente sin purificación. * Alternativamente, puede usarse HCl 6M preparado a través del agregado de AcCl a metanol anhidro.

1649 368 1651

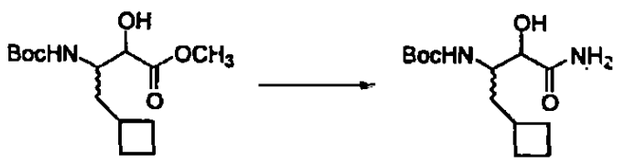
Paso 7.



XXIIIg XXIIIh

Una solución del clorhidrato de amina **XXIIIg** en CH_2Cl_2 (200 mL) se trató con Et_3N (45,0 mL, 315 mmol) y BOC_2O (45,7 g, 209 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con HCl (2 M, 200 mL) y se extrajo en CH_2Cl_2. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío y se purificó a través de cromatografía (EtOAc/Hex a 1:4) para dar como rendimiento el hidroxi éster **XXIIIh.**

Paso 8.



XXIIIh XXIIII

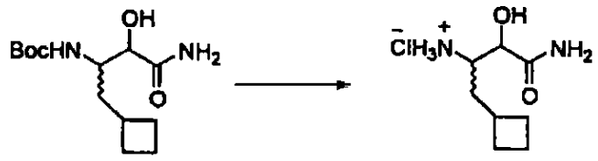
Una solución del metil éster **XXIIIh** (3 g, 10,5 mmol) en THF/H_2O (1:1) se trató con $LiOH•H_2O$ (645 mg, 15,75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso (1 M, 15 mL) y se concentró al vacío. El residuo se secó al vacío.

Una solución del ácido en CH_2Cl_2 (50 mL) y DMF (25 mL) se trató con NH_4Cl (2,94 g, 55,5 mmol), EDCI (3,15 g, 16,5 mmol), HOOBt (2,69 g, 16,5 mmol), y NMM (4,4 g, 44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se diluyó con HCl acuoso (250 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaCHO_3$ acuoso saturado, se secaron ($MgSO_4$), se

1650 364 1652

filtraron, se concentraron al vacío para obtener **XXIIIi**, que se usó como es en los pasos siguientes. (Alternativamente **XXIIIi** puede obtenerse también directamente a través de la reacción de **XXIIIf** (4,5 g, 17,7 mmol) con H_2O_2 acuoso (10 mL), $LiOH{\cdot}H_2O$ (820 mg, 20,8 mmol) a 0°C en 50 mL de CH_3OH durante 0,5 h.)

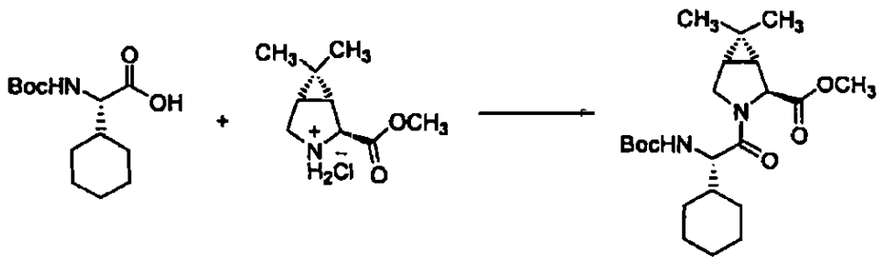
Paso 9.



XXIIIi **XXIIIj**

Una solución de **XXIIIi** obtenida en el paso anterior se disolvió en HCl 4N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar **XXIIIj** como un sólido, que se usó sin purificación adicional.

Paso 10.



XXIIIk **XXIIIl** **XXIIIm**

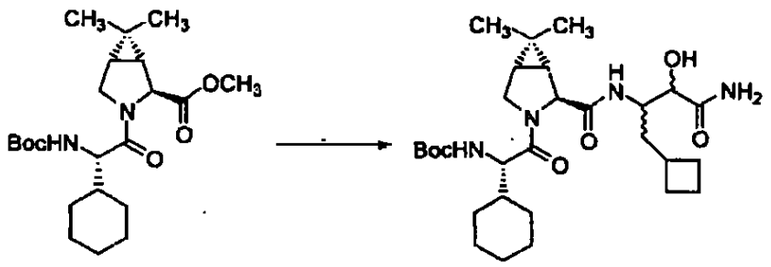
El amino éster XXIIIl se preparó siguiendo el método de R. Zhang y J. S. Madalengoitia (J. Org. *Chem. 1999, 64, 330),* con la excepción de que el grupo Boc se disoció a través de la reacción del aminoácido protegido con Boc con HCl metanólico.

Una solución del aminoácido comercial Boc-Chg-OH, XXIIIk (Senn chemicals, 6,64 g, 24,1 mmol) y clorhidrato de amina **XXIIIl** (4,5 g, 22 mmol) en

1651 3540 1653

CH_2Cl_2 (100 mL) a 0°C se trató con reactivo de BOP y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se diluyó con HCl acuoso 1M y se extrajo en EtOAc (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaCHO_3$ saturado (200 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío, y se cromatografiaron (SiO_2, EtOAc/Hex a 3:7) para obtener **XXIIIm** (6,0 g) como un sólido incoloro.

Paso 11.



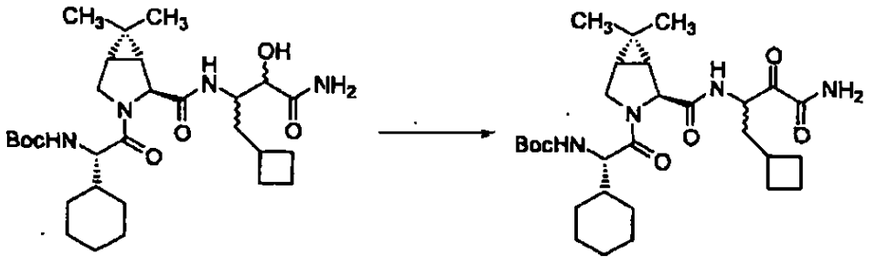
XXIIIm **XXIIIn**

Una solución del metil éster **XXIIIm** (4,0 g, 9,79 mmol) en THF/H_2O (1:1) se trató con LiOH•H_2O (401 mg, 9,79 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso y se concentró al vacío para obtener el ácido libre.

Una solución del ácido (1,5 g, 3,74 mmol) en DMF/CH_2Cl_2 (1:1 50 mL) se trató con la amina **XXIIIj** (772 mg, 3,74 mmol), EDCI (1,07 g, 5,61 mmol), HOOBt (959 mg, 5,61 mmol) y NMM (2,15 mL, 14,96 mmol) a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con HCl acuoso 1M y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con $NaCHO_3$ acuoso, HCl acuoso, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **XXIIIn** (2,08 g) como un aceite de color tostado.

Paso 12.

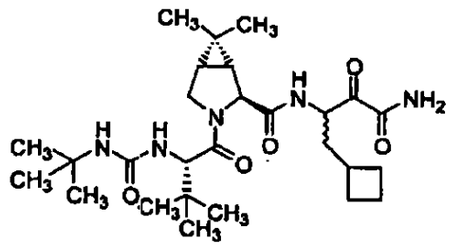
1652 3
1654



XXIIIn XXIII

Una solución de la amida **XXIIIn** (2,08 g, 3,79 mmol) en tolueno y DMSO (1:1, 20 mL) a 0°C se trató con EDCI (7,24 g, 37,9 mmol) y ácido dicloroacético (2,42 g, 19,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con $NaCHO_3$ saturado, y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y se purificó a través de cromatografía (SiO_2, Acetona/Hexanos a 3:7) para dar como rendimiento **XXIII** como un sólido incoloro.

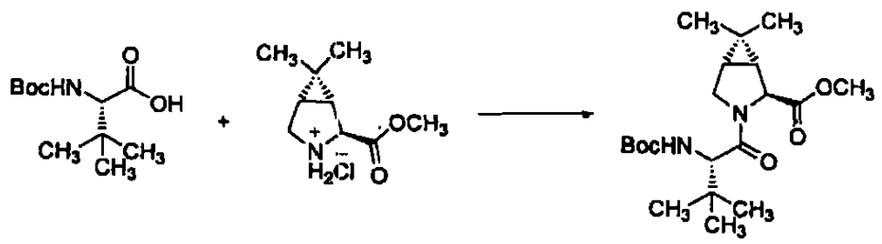
Ejemplo XXIV Preparación de un Compuesto de Fórmula XXIV:



XXIV

Paso 1.

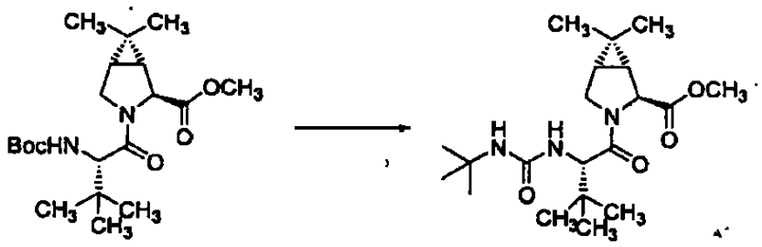
1653 1655 342



XXIVa XXIIII XXIVb

Una solución de Boc-ter-Lue **XXIVa** (Fluka, 5,0 g 21,6 mmol) en CH_2I_2 anhidro/DMF (50 mL, 1:1) se enfrió hasta 0°C y se trató con la amina XXIIII (5,3 g, 25,7 mmol), NMM (6,5 g, 64,8 mmol) y reactivo de BOP (11,6 g, 25,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24H, se diluyó con HCl acuoso (1 M) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl (acuoso, 1 M), $NaCHO_3$ saturado, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacio y se purificaron a través de cromatografía (SiO_2, Acetona/Hexano 1:5) para dar como rendimiento **XXIVb** como un sólido incoloro.

Paso 2.



XXIVb **XXIVc**

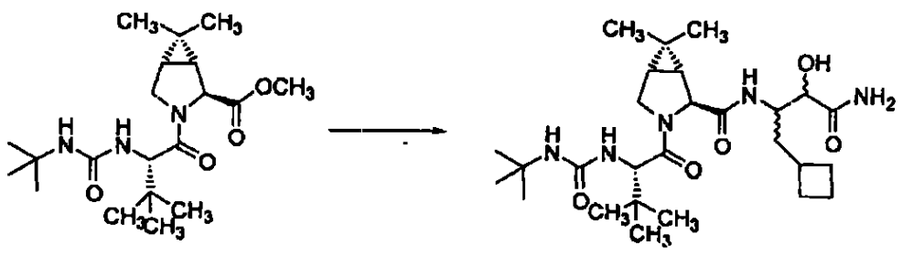
Una solución del metil éster **XXIVb** (4,0 g, 10,46 mmol) se disolvió en HCl (solución 4M dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener la sal de clorhidrato de la amina usada en el paso siguiente .

Una solución de la sal de clorhidrato de la amina (397 mg, 1,24 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se enfrió hasta -78°C y se trató con isocianato de ter-butilo (250

1654 1656

mg, 2,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con HCl acuoso (1 M) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (1 M), $NaCHO_3$ saturado y salmuera. Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía (SiO_2, acetona/Hex a 1:4) para dar como rendimiento **XXIVc** como un sólido incoloro.

Paso 3.

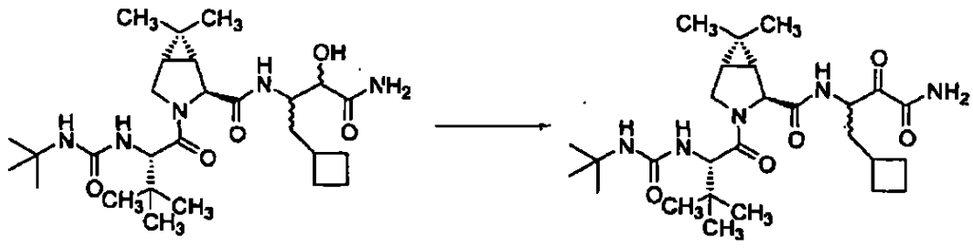


XXIVc **XXIVd**

Una solución del metil éster **XXIVc** (381 mg, 1,0 mmol) en THF/H_2O (1:1, 5 mL) se trató con LiOH•H_2O (62 mg, 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso y se concentró al vacío para obtener el ácido libre.

Una solución del ácido (254,9 mg, 0,69 mmol) en DMF/CH_2Cl_2 (1:1, 5,0 mL) se trató con la amina **XXIIIj** (159 mg, 0,763 mmol), EDCI (199 mg, 1,04 mmol), HOOBt (169,5 mg , 1,04 mmol) y NMM (280 mg, 2,77 mmol) a -20°C. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con HCl acuoso 1M y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con $NaCHO_3$ acuoso, HCl acuoso, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **XXIVd** (470 mg) como un aceite de color tostado.

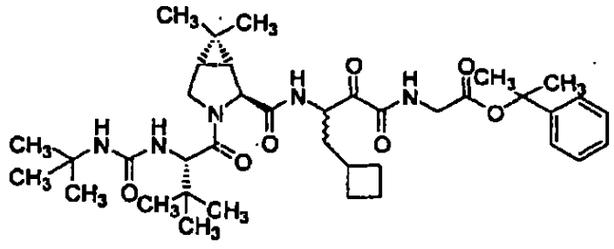
Paso 4.



XXIVd XXIV

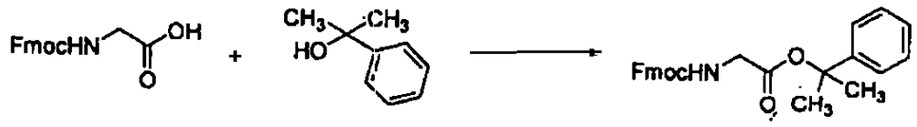
Una solución de la amida **XXIVd** (470 mg, 0,9 mmol) en tolueno y DMSO (1:1 20 mL) a 0°C se trató con EDCI (1,72 g, 9,0 mmol) y ácido dicloroacético (0,37 mL, 4,5 mmol) y se agitó a 0 °C durante 4h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, y se lavó con $NaCHO_3$ saturado, y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró, al vacío y se purificó a través de cromatografía (SiO_2, Acetona/Hexanos a 3:7) para dar como rendimiento XXIV como un sólido incoloro.

Ejemplo XXV Preparación de un Compuesto de Fórmula XXV:



XXV

Paso 1.



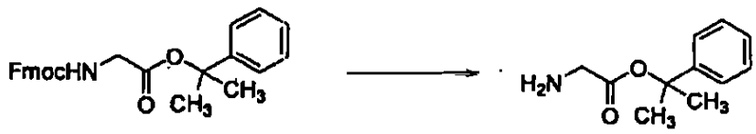
XXVa XXVb XXVc

Una solución de Fmoc-glicina (Bachem, 2,0 g, 6,87 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se trató con 2-fenil-2-propanol (Aldrich, 3,36 g, 24,7 mmol), DCC (solución

1656

1M de CH_2Cl_2, 8,24 mL), DMAP (167 mg, 1,37 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con Et_2O (100 mL). El sólido que se separó se filtró y el filtrado se lavó con $NaCHO_3$ saturado. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío, y se purificó a través de cromatografía (SiO_2, EtOAc/Hex a 1:5) para dar como rendimiento éster **XXVI** (1,1 g) como un líquido viscoso incoloro.

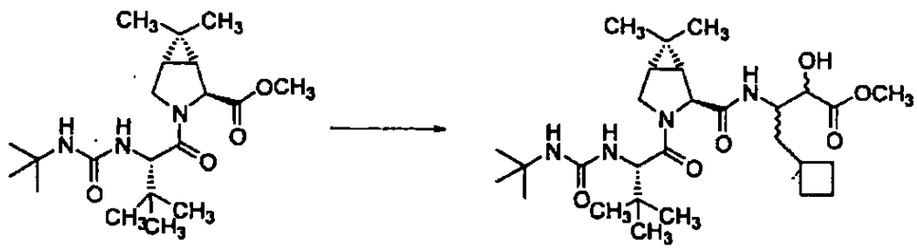
Paso 2.



XXVc **XXVd**

Una solución de **XXVc** en CH_2Cl_2 (16,0 mL) se trató con piperidina (4,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó a través de cromatografía (SiO_2, Acetona/Hexanos a 1:10 hasta 1:1) para dar como rendimiento la amina **XXVd** (420 mg) como un líquido sin color.

Paso 3.



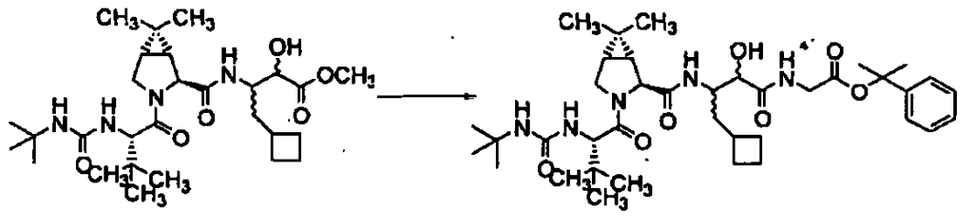
XXIVc **XXVe**

Una solución del metil éster **XXIVc** (381 mg, 1,0 mmol) en THF/H_2O (1:1, 5 mL) se trató con $LiOH \cdot H_2O$ (62 mg, 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso y se concentró al vacío para obtener el ácido libre.

1657 376 1659

Una solución del ácido (2,0 g, 5,5 mmol) en DMF/CH_2Cl_2 (1:1, 40,0 mL) a -10°C se trató con la amina **XXIIIg** (1,51 g, 6,8 mmol), EDCI (1,57 g, 8,25 mmol), HOOBt (1,41 g, 8,25 mmol) y NMM (2,5 g, 24,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con HCl acuoso 1M (100 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con $NaCHO_3$ acuoso, HCl acuoso, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron al vacío para obtener **XXVe** (3,17 g) como un aceite de color tostado usado sin ninguna purificación adicional.

Paso 4.

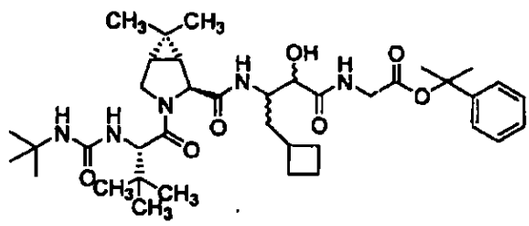


XXVe **XXVf**

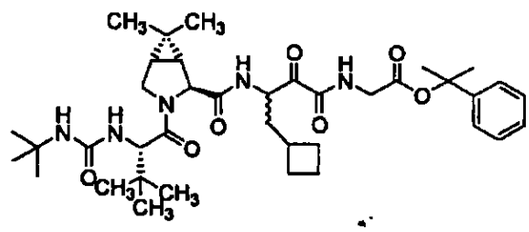
Una solución del metil éster **XXVe** (2,5 g, 4,66 mmol) en THF/H_2O/CH_3OH (1:1:1, 60 mL) se trató con LiOH•H_2O (200 mg, 4,87 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso y se concentró al vacío para obtener el ácido libre.

Una solución del ácido (200,0 mg, 0,38 mmol) en DMF/CH_2Cl_2 (1:1, 6,0 mL) a -10°C se trató con la amina **XXVd** (78 mg, 0,4 mmol), EDCI (105 mg, 0,55 mmol), HOOBt (95 mg, 0,55 mmol) y NMM (150 mg, 1,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con HCl acuoso 1M (30 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con $NaCHO_3$ acuoso (2 x 30 mL), HCl acuoso, salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **XXVf** (240 mg) como un aceite de color tostado.

Paso 5.



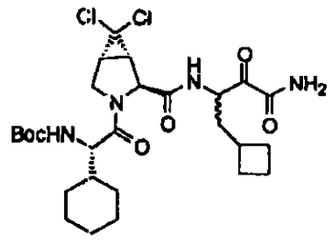
XXVf



XXV

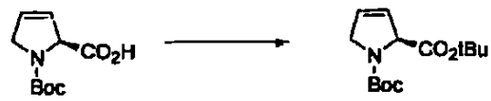
Una solución de **XXVf** (240 mg, 0,28 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se trató con reactivo de Dess-Martin (Omega, 242 mg, 0,56 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego de completar la oxidación (TLC, Acetona/Hex a 1:4) la mezcla de reacción se diluyó con $NaCHO_3$ saturado (20 mL) y $Na_2S_2O_3$ (solución acuosa al 10%, 20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con $NaCHO_3$ saturado, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron a través de cromatografía (SiO_2, acetona/Hexanos a 1:5) para dar como rendimiento **XXV** (122 mg) como un sólido incoloro.

Ejemplo XXVI Preparación de un Compuesto de Fórmula XXVI:



XXVI

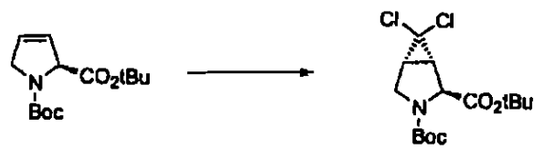
Paso 1:



XXVIa XXVIb

A una solución agitada de N-Boc-3,4-deshidroprolina **XXVIa** (5,0 g, 23,5 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (7,5 g, 34,4 mmol), y 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,40 g, 3,33 mmol) en acetonitrilo (100 mL) a temperatura ambiente se agregó trietilamina (5,0 mL, 35,6 mmol). La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 18 h antes de concentrarse al vacío. El residuo marrón oscuro se purificó a través de cromatografía flash eluyendo con 10-25% de EtOAc/hexano para dar el producto **XXVIb** como un aceite amarillo pálido (5,29 g, 84%).

Paso 2:

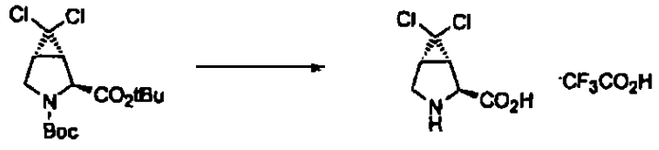


XXVIb XXVIc

A una solución agitada de deshidroprolina **XXVIb** (10,1 g, 37,4 mmol), cloruro de benciltrietilamonio (1,60 g, 7,02 mmol) en cloroformo (120 mL) a temperatura ambiente se agregó 50% de hidróxido de sodio acuoso (120 g). Luego de agitar vigorosamente a esta temperatura durante 24 h, la mezcla negra se diluyó con CH_2Cl_2 (200 mL) y éter dietílico (600 mL). Luego de que las fases se separaron, la solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2/Et_2O (1:2, 3 x 600 mL). La solución orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó a través de cromatografía flash usando 5-20% de EtOAc/hexano para lograr 9,34 g (71 %) de **XXVII** como un sólido blancuzco.

Paso 3:

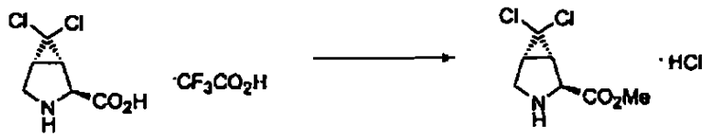
1660
1662



XXVIc XXVId

La solución de **XXVII** (9,34 g, 26,5 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) y CF_3CO_2H (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h antes de concentrarse al vacío para dar un residuo marrón que se usó en el Paso 4 sin purificación adicional.

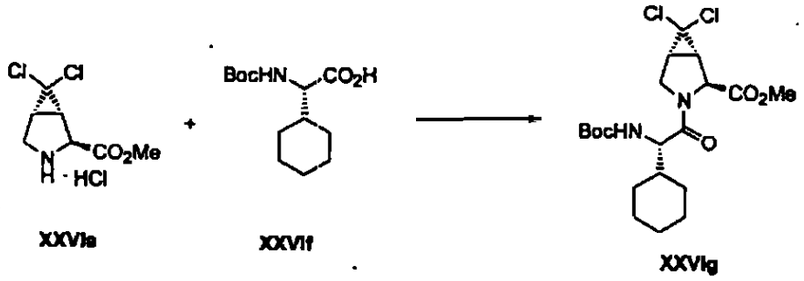
Paso 4



XXIIId XXIIIe

El ácido clorhídrico concentrado comercial (4,5 mL) se agregó a una solución del residuo del Paso 3 en metanol (70 mL) y la mezcla resultante se entibió hasta 65°C en un baño de aceite. Luego de 18 h, la mezcla se concentró al vacío para dar un aceite marrón **XXVIe**, que se usó en el Paso 5 sin purificación adicional.

Paso 5:

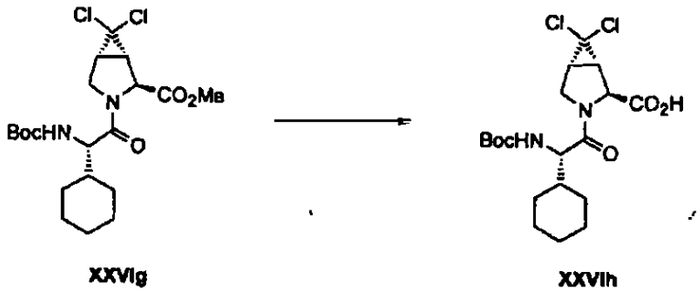


XXVIe XXVIf XXVIg

A una solución agitada de metil éster de prolina **XXVIe** del Paso 4, N-Boc-ciclohexilglicina comercial **XXVIf** (10,2 g, 40,0 mmol) y [hexafluorofosfato

de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] (HATU) (16,0 g, 42,1 mmol) en DMF (200 mL) a 0°C se agregó diisopropiletilamina (18,0 mL, 104 mmol) . Luego de dejar entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente junto con el baño de hielo durante la noche (18 h), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (600 mL), 5% de H_3PO_4 (150 mL) y salmuera (150 mL). La solución orgánica se lavó con 5% de H_3PO_4 (150 mL), $NaCHO_3$ saturado (2 x 200 mL) antes de secar ($MgSO_4$), filtrar y concentrar al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía flash usando 5-20% de EtOAc/hexano para lograr 3,84 g (32%, tres paso s) de **XXVIg** como un sólido blancuzco.

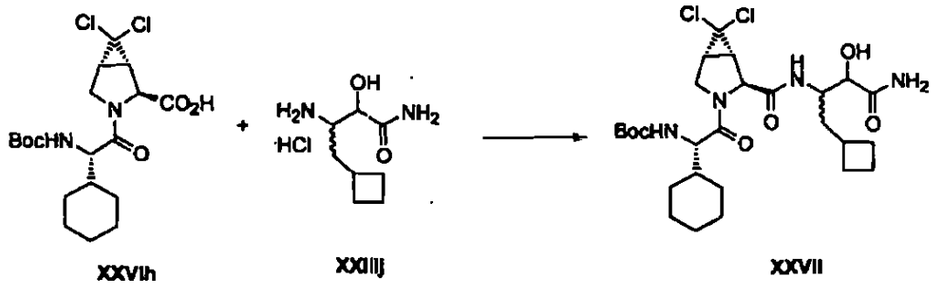
Paso 6:



XXVIg **XXVIh**

La solución del metil éster **XXVIg** (5,87 g, 13,1 mmol) y LiOH (1,65 g, 39,3 mmol) en THF/MeOH/H_2O (1:1:1, 90 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El metanol y el THF se eliminaron bajo presión reducida. La solución acuosa se acidificó hasta un pH ~2 usando solución 1N acuosa de HCl (50 mL) y saturada con cloruro de sodio sólido antes de extraer con EtOAc (3 x 150 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido blanco **XXVIh** (5,8 g, cuantitativo).

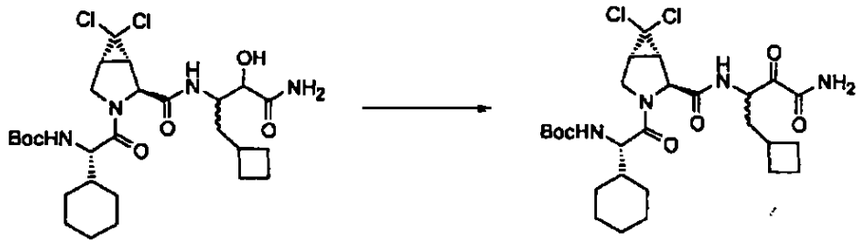
Paso 7:



XXVIh XXIIIj XXVII

El producto deseado XXIIIi se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo XXIII, Paso 11.

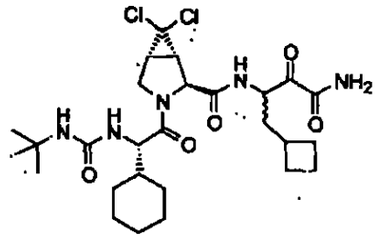
Paso 8:



XXVII XXVI

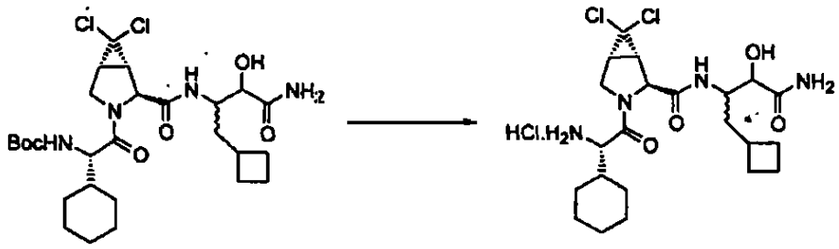
El producto deseado XXVI se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo XXIII, Paso 12.

Ejemplo XXVII: Preparación del compuesto de fórmula XXVII:



XXVII

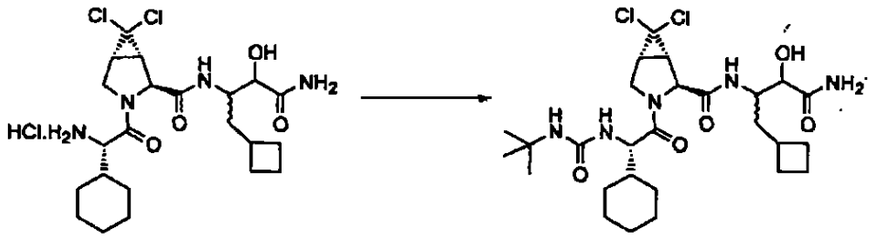
Paso 1



XXVII XXVIIa

El producto deseado XXVIIa se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo XXIII, Paso 9.

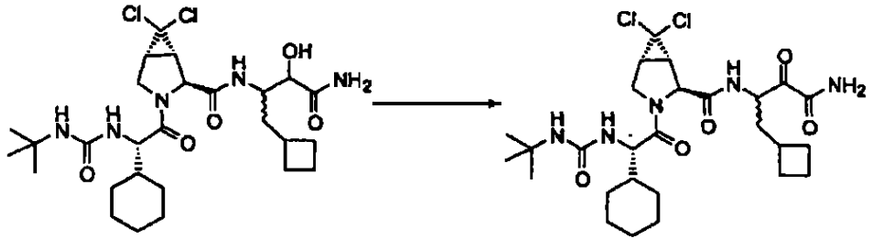
Paso 2



XXVIIa XXVIIb

El producto deseado XXVIIb se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo XXIV, Paso 2.

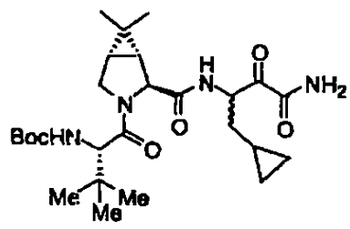
Paso 3



XXVIIb XXVII

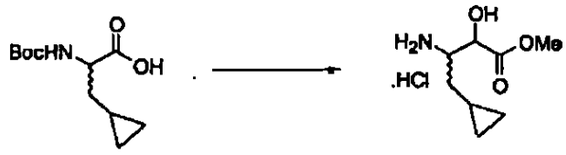
El producto deseado XXVII se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo XXIII, Paso 12.

Ejemplo XXVIII: Preparación de un Compuesto de fórmula XXVIII:



XXVIII

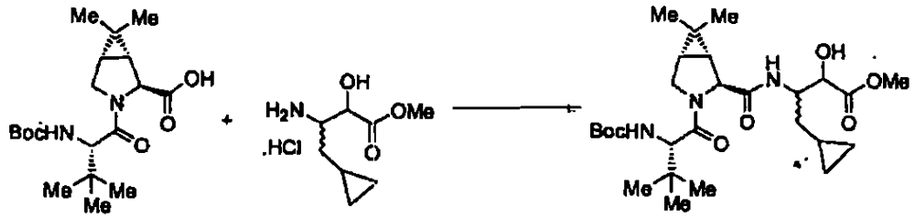
Paso 1



XXVIIIa XXVIIIb

El intermediario XXVIIIb se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo XXIII, Pasos 3-6.

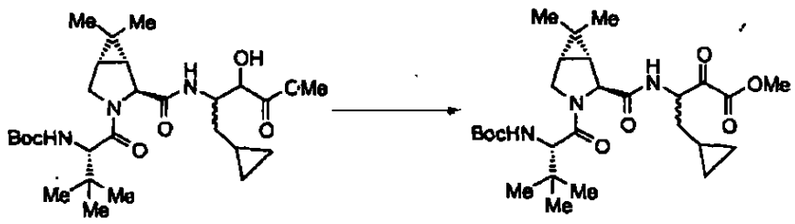
Paso 2:



XXVIIIc XXVIIIb XXVIIId

El ácido del Ejemplo XXIV, Paso 2 (XXVIIIc) (0,7 g) se reaccionó con el producto del Paso 1 anterior (0,436 g), HATU (0,934 g) y DIPEA (1,64 mL) del modo previamente descrito en el Ejemplo IX, Paso 2a para lograr 0,66 g del producto deseado **XXVIIId.**

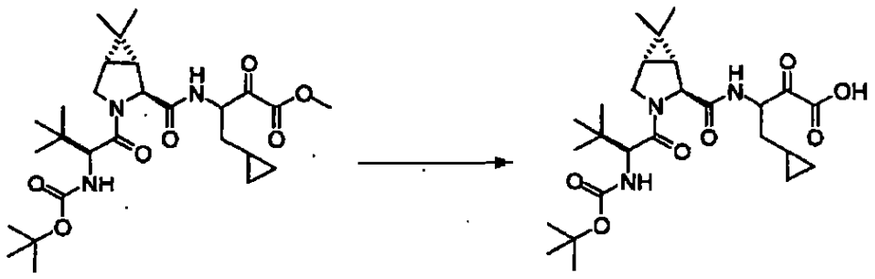
Paso 3:



XXVIIId XXVIIIe

El producto del paso 2 (0,5 g) se reaccionó con Reactivo de Dess-Martin (1 g) del modo previamente descrito en el Ejemplo XX, Paso 7. La purificación a través de cromatografía flash (40% EtOAc, Hexano, sílice) logró 0,358 de producto **XXVIIIe.** Espectro de masa (LCMS) 522 ($M+H^+$).

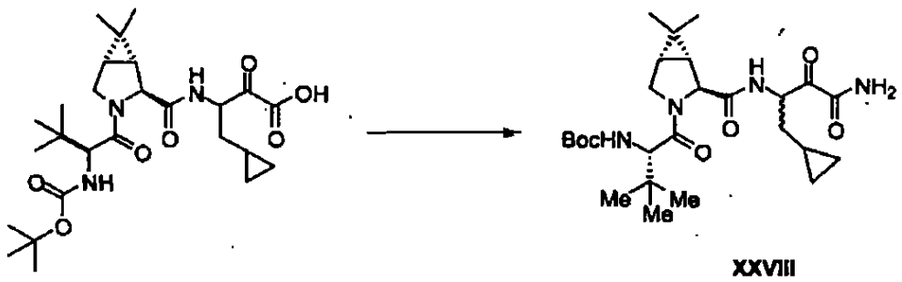
Paso 4:



XXVIIIe XXVIIIf

El producto del paso 4 (0,3 g) se agregó a una solución a 1/1 de H_2O/MeOH (20 mL) y $NaCHO_3$ sólido (242 mg, 5 equiv.). Luego de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y las fases se separaron. La fase de agua se acidificó hasta un pH 2 con HCl 1,0 N y se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se lavó con salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para lograr el producto **XXVIIIf** como un polvo blanco (0,26 g). Espectro de masa (LCMS) 508 ($M+H^+$).

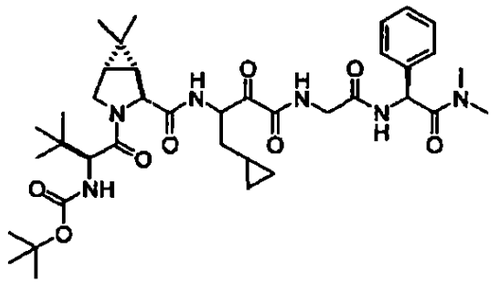
Paso 5:



XXVIIIf XXVIII

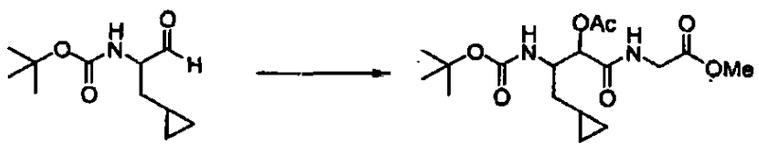
El producto del paso 5 (0,15 g) se disolvió en CH_2Cl_2 y se reaccionó con HATO (0,137 g), NH_4Cl (0,08 g, 5 equiv.) y DIPEA (0,53 mL). Luego de 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución al 10% de ácido cítrico, luego una solución de $NaCHO_3$ saturado. La fase de EtOAc se lavó con salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para lograr una mezcla en bruto. La purificación a través de cromatografía flash (30% de Acetona, Hexano, sílice) logró el producto deseado **XXVIII** (0,096 g). Espectro de masa (LCMS) 507 ($M+H^+$).

Ejemplo XXIX: Preparación de un Compuesto de fórmula XXIX:



XXIX

Paso 1:



XXIXa

1667 386 1669

A una solución a 0°C del aldehído inicial (4,0 g) en CH_2Cl_2 (75 mL) se agregó ácido acético (2,0 equiv., 2,15 mL) seguido de isocianoacetato de metilo (1,1 equiv., 1,9 mL). La reacción se entibió luego en forma gradual hasta alcanzar la temperatura ambiente. Luego de 18 horas (toda la noche), la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de $NaCHO_3$ saturado. La fase de EtOAc se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró al vacío para lograr una mezcla en bruto. La purificación a través de cromatografía flash (30 hasta 40% de EtOAc, Hexano, sílice) logró el producto **XXIXa** (4,5 g).

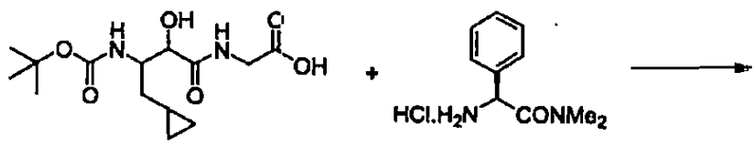
Paso 2:



XXIXa **XXIXb**

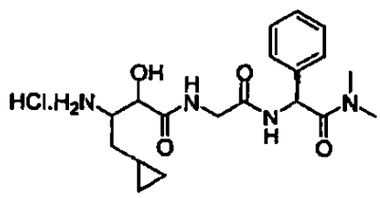
A una solución a 0°C de **XXIXa** (4,4 g) en THF (100 mL) se agregó 26 mL (2,2 equiv.) de una solución 1,0N de LiOH. La reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas luego se entibió hasta alcanzar la temperatura ambiente. Luego de 2 horas, la mezcla de reacción se acidificó hasta un pH 2 con una solución 1,0 N de HCl. Se agregó EtOAc y las fases se separaron. La fase de EtOAc se lavó con salmuera luego se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró al vacío para lograr el producto **XXIXb** (3,7 g).

Paso 3:



XXIXb

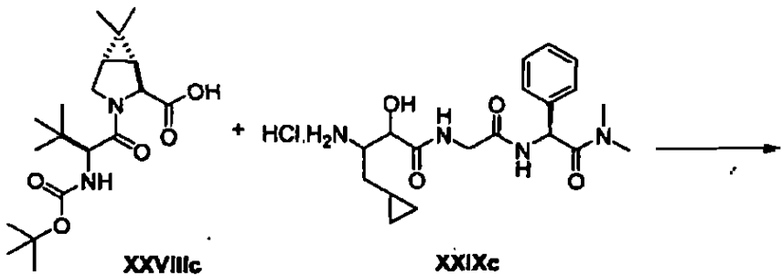
XV



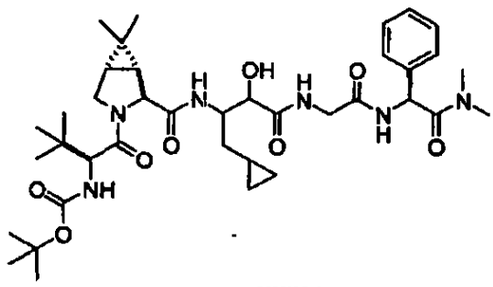
XXIXc

El ácido **XXIXb** se reaccionó con la amina del Ejemplo XV del modo previamente descrito en el Ejemplo XXI, Paso 4. El intermediario resultante se trató luego con HCl del modo previamente descrito en el Ejemplo XXIII, Paso 9 para lograr el producto XXIXc.

Paso 4:



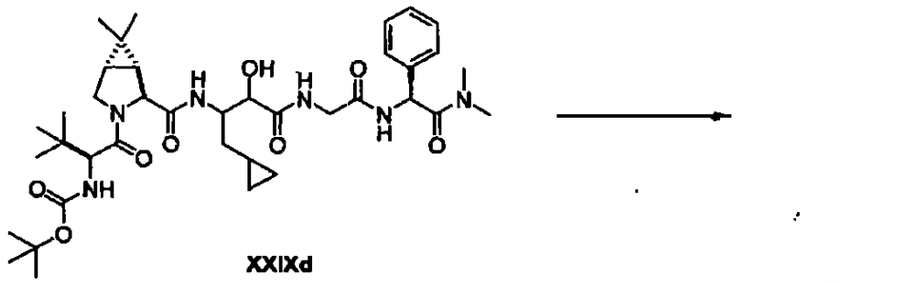
XXVIIIc XXIXc



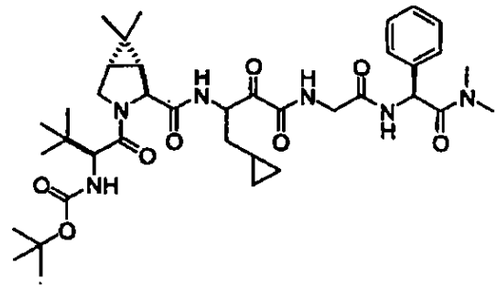
XXIXd

El ácido XXVIIIc (2,43 g) se disolvió en CH_2Cl_2 y se reaccionó con la amina **XXIXc** (2,47 g), HATU (2,5 g) y DIPEA (5,8 mL) del modo previamente descrito en el Ejemplo IX, Paso 2a para lograr, luego de la purificación a través de cromatografía flash (4% de MeOH, CH_2Cl_2, sílice), el producto deseado **XXIXd** (4,35 g). Espectro de masa (LCMS) 727 ($M+H^+$).

Paso 5:



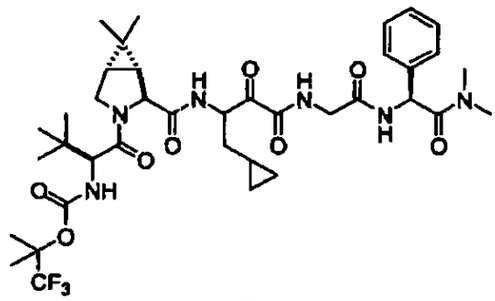
XXIXd



XXIX

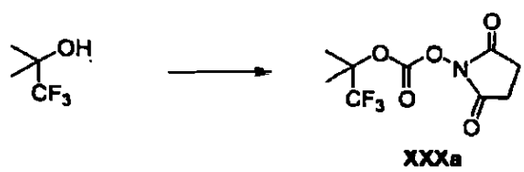
El producto del Paso 4 (4,2 g) se reaccionó con Reactivo de Dess-Martin (6,4 g) del modo previamente descrito en el Ejemplo de Preparación XX, Paso 7. La purificación a través de cromatografía flash (100% de EtOAc, sílice) logró 3 g del producto final **XXIX**. Espectro de masa (LCMS) 725 ($M+H^+$).

Ejemplo XXX: Preparación de un Compuesto de fórmula XXX:



XXX

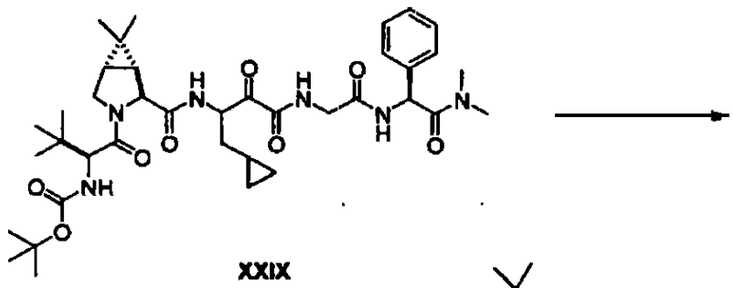
Paso 1:



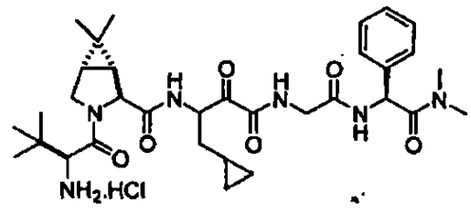
XXXa

El alcohol 2-(trifluorometil)propan-2-ol (1,28 g) se reaccionó con carbonato de N,N-disuccinimidilo (3,84 g) y Et_3N (4,2 mL) en CH_3CN anhidro (50 mL) durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con $NaCHO_3$, salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para lograr una mezcla en bruto. La purificación a través de cromatografía flash (50% de EtOAc, Hexano, sílice) logró el producto deseado XXXa (0,3 g).

Paso 2:



XXIX

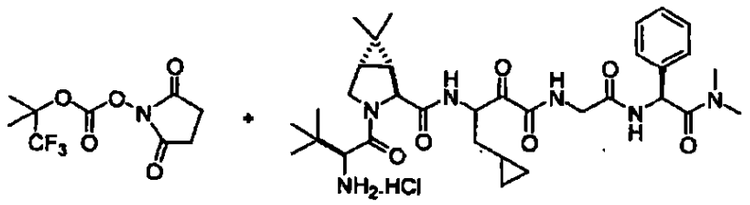


XXXb

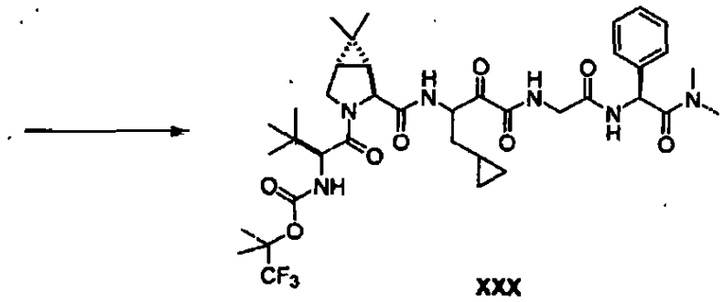
El producto del Ejemplo **XXIX** (0,3 g) se trató con 100 mL de HCl 4,0 N en dioxano. Luego de 1 h, se agregaron 200 mL de Et_2O y el precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó al vacío para lograr el producto **XXXb** (0,27 g) como un polvo blanco. Espectro de masa (LCMS) 625 (M - HCl $+H^+$).

Paso 3:

1672 1674



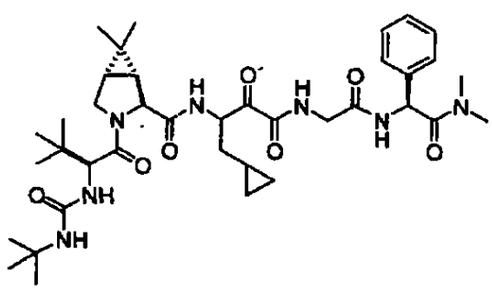
XXXa XXXb



XXX

A una solución a temperatura ambiente de **XXXb** (0,05 g) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agregó DIPEA (0,040 mL) **XXXa** (1,5 equiv., 0,030 g), seguido de 1 cristal de DMAP. Luego de 30 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con HCl 1,5 N luego $NaCHO_3$ luego salmuera. La fase de EtOAc se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para lograr una mezcla en bruto. La purificación a través de cromatografía preparativa (40% de Acetona, Hexano, sílice) logró el producto deseado **XXX** (0,044 g). Espectro de masa (LCMS) 779 ($M+H^+$).

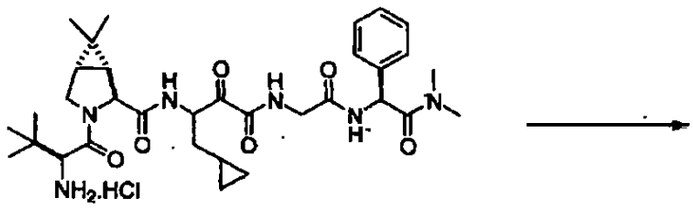
Ejemplo XXXI: Preparación de un Compuesto de fórmula XXXI:



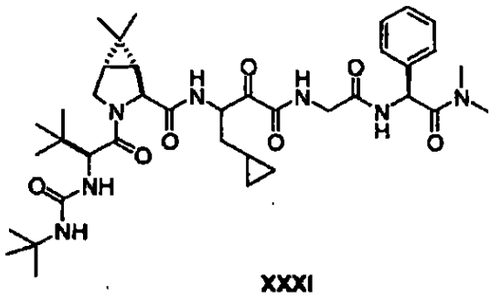
XXXI

1673 292 1675

Paso 1:



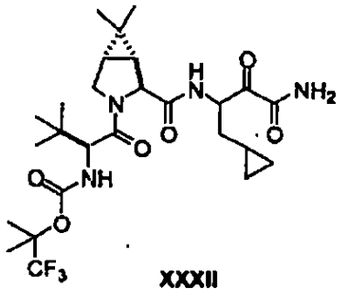
XXXb



XXXI

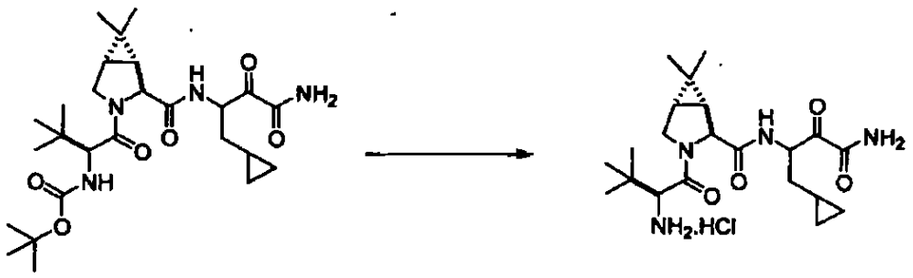
A una solución de **XXXb** (0,05 g) en CH_2Cl_2 (5 mL) a temperatura ambiente se agregó DIPEA (0,040 mL) y ter-butilisocianato (1,2 equiv., 0,01 mL). Luego de 18 horas, la reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con HCl 1,5 N, $NaCHO_3$ y salmuera. La fase de EtOAc se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró al vacío para lograr una mezcla en bruto. La purificación a través de cromatografía preparativa (100% de EtOAc, sílice) logró el producto final **XXXI** (0,021 g). Espectro de masa (LCMS) 724 ($M+H^+$).

Ejemplo XXXII: Preparación de un Compuesto de fórmula XXXII:



XXXII

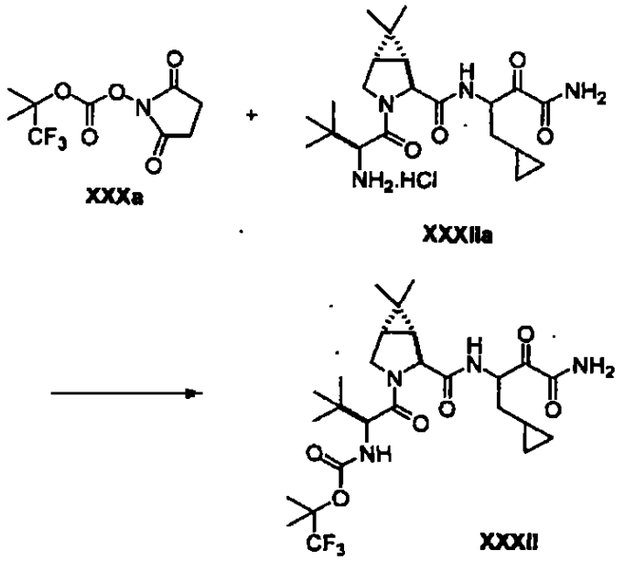
Paso 1:



XXVIII XXXIIa

El producto del Ejemplo XXVI II se trató del modo previamente descrito en el Ejemplo de Preparación XXX, Paso 2 para lograr el producto XXXIIa. Espectro de masa (LCMS) 407 (M - HCl $+H^+$).

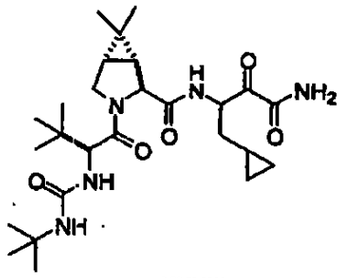
Paso 2:



XXXa XXXIIa XXXII

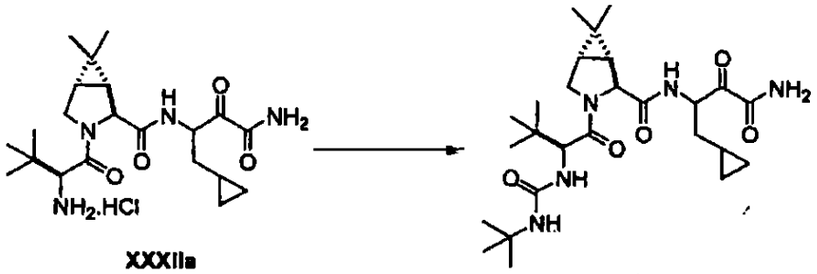
La amina **XXXIIa** se reaccionó con **XXXa** del modo previamente descrito en el Ejemplo de Preparación XXX, Paso 3 para lograr el producto deseado XXXII. Espectro de masa (LCMS) 508 ($M+H^+$).

Ejemplo XXXIII: Preparación de un Compuesto de fórmula XXXIII:



XXXIII

Paso 1:

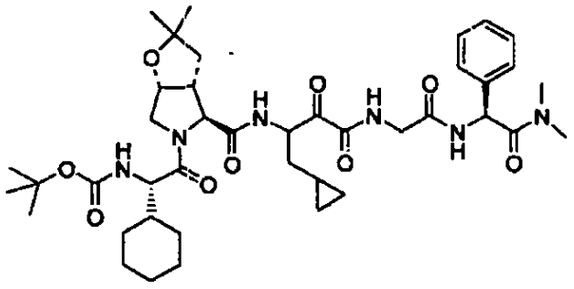


XXXIIa

XXXIII

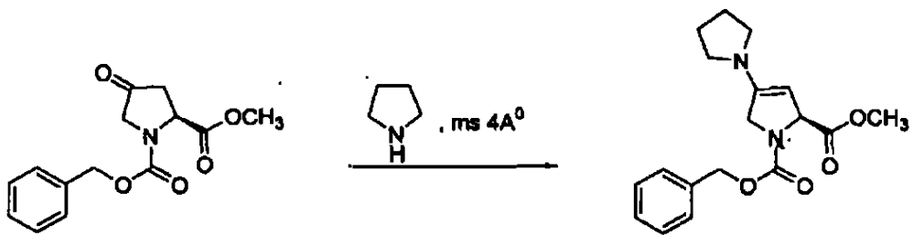
La amina **XXXIIa** se reaccionó con ter-butilisocianato del modo previamente descrito en el Ejemplo XXXI, Paso 1, para lograr el producto XXXIII. Espectro de masa (LCMS) 561 ($M+H^+$).

Ejemplo XXXIV: Preparación de un Compuesto de fórmula XXXIV:



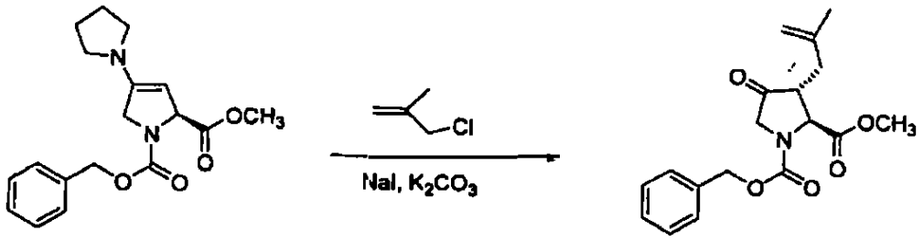
XXXIV

Paso 1:



A la mezcla de éster (6,0 g) y tamiz molecular (5,2 g) en cloruro de metileno anhidro (35 mL) se agregó pirrolidina (5,7 mL, 66,36 mmoL). La emulsión marrón resultante se agitó a temperatura ambiente bajo N2 durante 24 h, se filtró y se concentró con CH_3CN anhidro. El filtrado combinado se concentró para dar como rendimiento el producto deseado.

Paso 2:



A una solución del producto del Paso anterior en CH_3CN (35 mL) se agregó K_2CO_3 anhidro, cloruro de metalilo (2,77 g, 30,5 mmoL), NaI (1,07 g, 6,7 mmoL). La emulsión resultante se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 24 h. Se agregó 50 mL de agua enfriada con hielo seguido de solución 2N de $KHSO_4$ hasta que el pH fue 1. Se agregó EtOAc (100 mL) y la mezcla se agitó durante 0,75 h. La fase orgánica combinada se recolectó y se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó para dar como rendimiento el producto deseado.

Paso 3:



El producto del Paso anterior (2,7 g, 8,16 mmoL) se disolvió en dioxano (20 mL) y se trató con LiOH 1N recién preparado (9 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 20 h. La mezcla de reacción se llevó en EtOAc y se lavó con H_2O. La fase de agua combinada se enfrió hasta 0°C y se acidificó hasta un pH 1,65 usando HCl 1N. La mezcla turbia se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró para dar el ácido deseado (3,40 g).

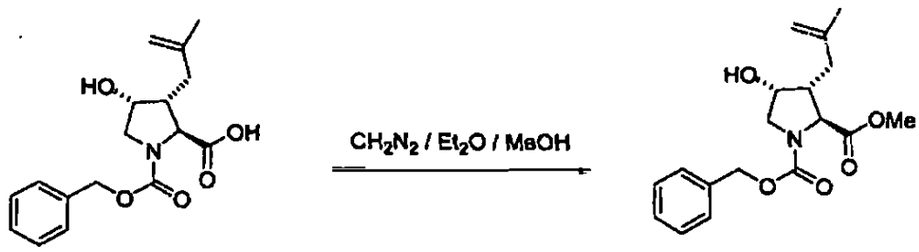
Paso 4:



A una suspensión de $NaBH(OAc)_3$ (3,93 g, 18,5 mmoL) en CH_2Cl_2 (55 mL) se agregó una solución de producto del Paso anterior en CH_2Cl_2 anhidro (20 mL) y ácido acético (2 mL). La emulsión se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregó agua fría con hielo (100 mL) a la emulsión y se agitó durante 1/2 hr. La fase orgánica se separó, se filtró, se secó y se evaporó para dar como rendimiento el producto deseado.

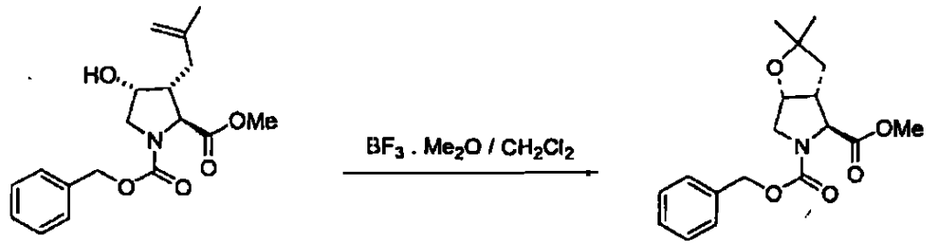
Paso 5:

1678



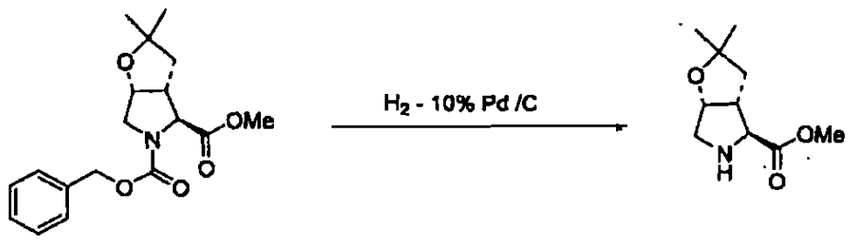
A una solución del producto del Paso anterior (1,9 g) en MeOH (40 mL) se trató con exceso de solución de CH_2N_2 / Et_2O y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar como rendimiento un residuo en bruto. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc / hexano para lograr 1,07 g del producto deseado en bruto.

Paso 6:



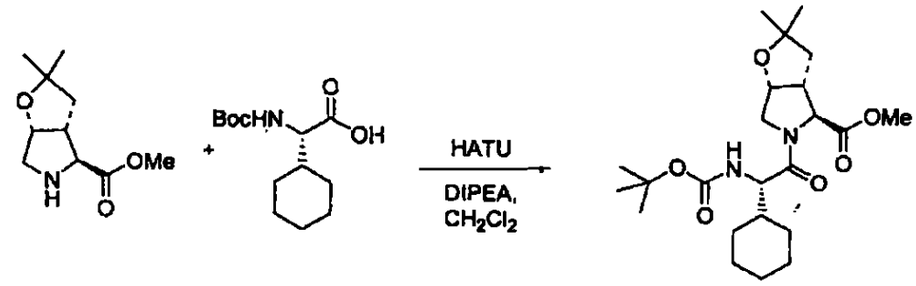
A una solución de producto del Paso anterior (1,36 g) en CH_2Cl_2 anhidro (40 mL) se trató con BF_3• Me_2O (0,7 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se inactivó con $NaCHO_3$ saturado (30 mL) y se agitó durante 1/2 hr. La fase orgánica se separó y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró para dar el residuo en bruto. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc / hexano para lograr 0,83 g del compuesto deseado.

Paso 7:



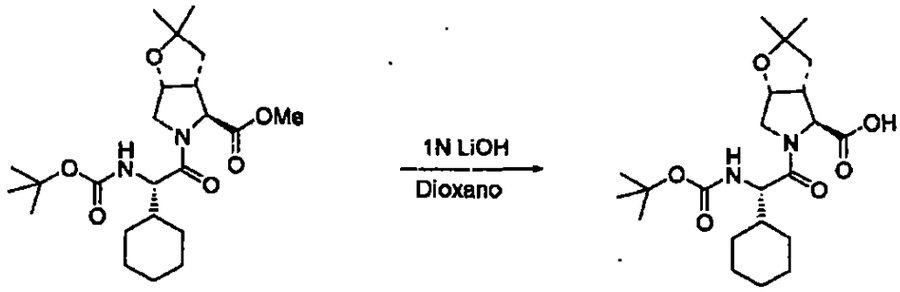
A una solución del producto (0,92 g) del Paso anterior en MeOH (30 mL) se agregó 10 % de Pd/C (0,16 g) a temperatura ambiente y se hidrogenó a temperatura ambiente bajo presión a 1 atm. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y se concentró hasta secar para lograr el compuesto deseado.

Paso 8:



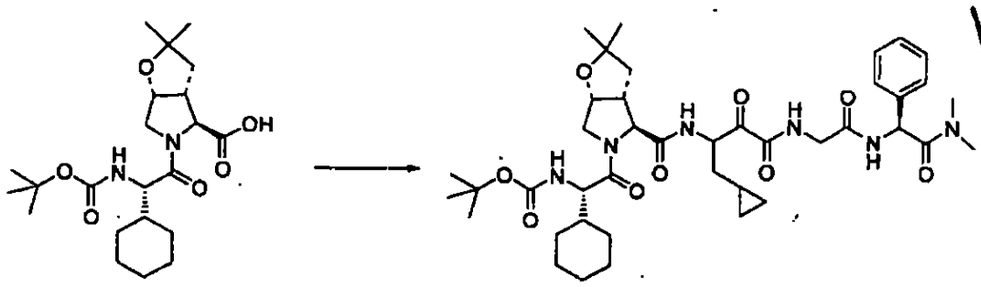
El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo XXIII, Paso 10.

Paso 9:



El producto ácido deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo XXIV, Paso 3.

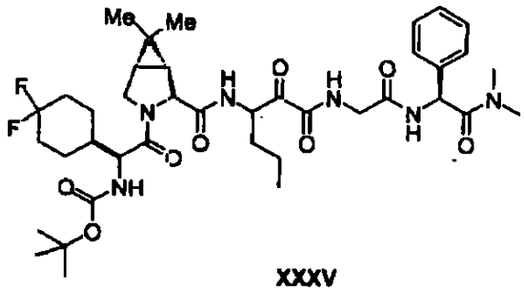
Paso 10:



XXXIV

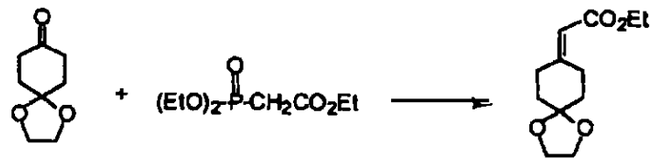
El producto deseado XXXIV se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo XXIX, Pasos 4-5.

Ejemplo XXXV: Preparación de un Compuesto de fórmula XXXV



XXXV

Paso 1:

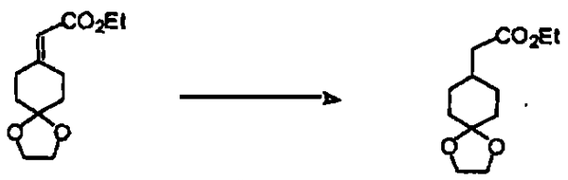


Una solución de fosfonato de trietilo (44,8 g) en THF (30 mL) a 0°C se trató con una solución 1M (200 mL) de bis(trimetilsililamida) de sodio en THF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora, y luego se enfrió hasta 0°C. Una solución de 1,4-ciclohexanodiona etileno cetal (15,6 g) en THF (50 mL) se agregó gota a gota, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta 0°C, se trató con ácido cítrico frío acuoso, y la mezcla se extrajo con

1681 1683

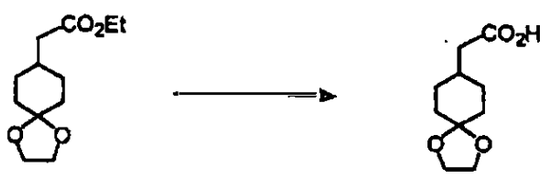
EtOAc. El extracto se lavó con $NaCHO_3$ acuoso saturado, luego salmuera; luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2/EtOAc para lograr el compuesto del título (21 g), 92% de rendimiento. Espectro de masa (FAB) 227,3 ($M+H^+$).

Paso 2:



El producto del Paso precedente (20 g) se disolvió en EtOH (150 mL) y se trató con 10% de Pd/C bajo 1 atm de hidrógeno durante 3 días. La mezcla se filtró y el filtrado se evapora para lograr el compuesto del título (20,3 g), 100 de rendimiento. Espectro de masa (FAB) 229,2 ($M+H^+$).

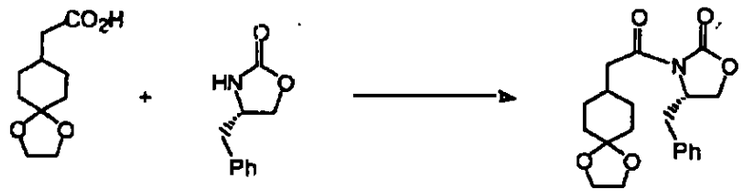
Paso 3:



El producto del Paso precedente (20 g) se disolvió en MeOH (150 mL) y se trató con una solución de LiOH (3,6 g) en agua (50 mL). La mezcla se agitó durante 18 horas, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua fría (100 mL), la solución se acidificó hasta un pH 2-3 con HCl 5N, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se evapora para lograr el compuesto del título (17,1 g), 97% de rendimiento. Espectro de masa (FAB) 201,2 ($M+H^+$).

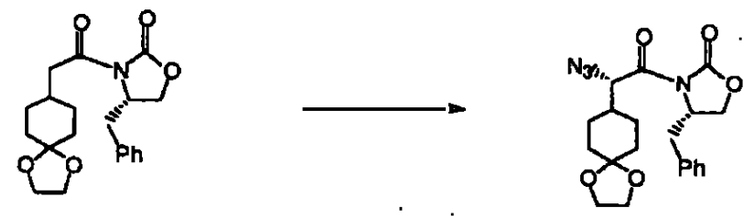
Paso 4:

1682
1684



1. El producto del Paso precedente (3,0 g) se disolvió en Et_2O (150 mL), se trató con Et_3N (2,1 mL), y la solución se enfrió hasta -78°C. Se agregó cloruro de pivaloilo (1,85 mL) gota a gota, y luego de 0,25 hora de agitación adicional, la reacción se dejó entibiar hasta 0°C durante 0,75 hora, y luego se enfrió nuevamente hasta -78°C para lograr una solución de anhídrido mixto para la reacción de la parte 2. 2. Una solución de (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (2,66 g) en THF (22 mL) se enfrió hasta -78°C, y una solución 1,6 M (9,38 mL) de n-butil litio en hexano se agregó gota a gota. Luego de un adicional de 0,33 hora agitando a esta temperatura, la solución se transfirió a través de una cánula a la solución fría de la parte 1. La mezcla se agitó a -78°C , luego se entibió hasta 0°C, y se agitó a esta temperatura durante 0,5 hora. La fase orgánica se separó, la fase de agua se extrajo con Et_2O, los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc (9:1) para lograr el compuesto del título (5,0 g), 93% de rendimiento. Espectro de masa (FAB) 360,4 ($M+H^+$).

Paso 5:

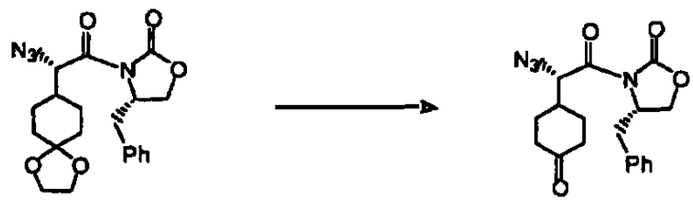


El producto del Paso precedente (2,7 g) se disolvió en THF (25 mL), enfriada hasta -78°C, se transfirió a través de una cánula a una solución 0,5 M de

1683

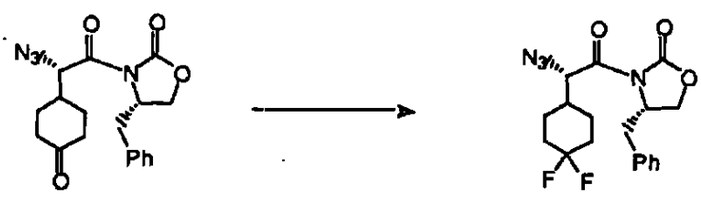
bis(trimetilsilil)amida de potasio/tolueno (16,5 mL) en THF (25 mL) a -78°C, y la solución resultante se agitó a -78°C durante 0,75 hora. A esta solución se agregó a través de una cánula una solución de azida de trisilo (3,01 g) en THF (25 mL) pre-enfriada hasta -78°C. Luego de 1,5 minutos, la reacción se inactivó con ácido acético (1,99 mL), la reacción se entibió hasta la temperatura ambiente, y luego se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (300 mL), y se lavó con 5% de NaCl acuoso. La fase de agua se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaCHO_3$ acuoso saturado, luego salmuera; luego se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se evapora. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (1:3) para lograr el compuesto del título (2,65 g), 88% de rendimiento.

Paso 6:



El producto del Paso precedente (11,4 g) se disolvió en 95% de ácido fórmico (70 mL) y se calentó a 70°C durante 0,5 hora mientras se agitaba. La solución se evaporó al vacío, y el residuo se absorbió en EtOAc. La solución se lavó con $NaCHO_3$ acuoso saturado, luego salmuera; luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice para lograr el compuesto del título (8,2 g).

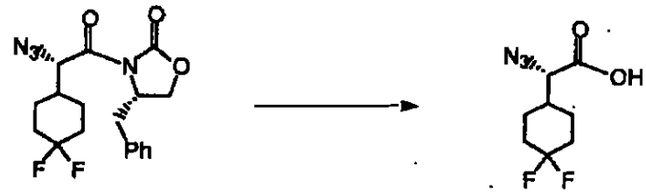
Paso 7:



1684

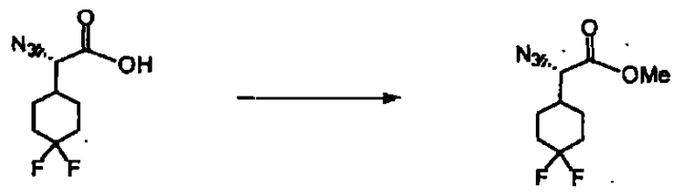
El producto del Paso precedente (8,2 g) se disolvió en CH_2Cl_2 (16 mL) y se trató con trifluoruro e dietilaminoazufre (DAST, 7,00 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se vertió sobre hielo/ agua (200 cc), y se extrajo con CH_2Cl_2. El extracto se lavó con $NaCHO_3$ acuoso saturado, luego salmuera; luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se evapora. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (15:85) para lograr el compuesto del título (4,5 g), 52% de rendimiento.

Paso 8:



El producto del Paso precedente (3,7 g) se disolvió en una mezcla de THF (150 mL) y agua (48 mL), se enfrió hasta 0°C, se trató con 30% de H_2O_2 (3,95 mL), y luego con $LiOH \cdot H_2O$ (0,86 g). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C, luego se inactivó con una solución de Na_2SO_3 (5,6 g) en agua (30 mL), seguido de una solución de $NaCHO_3$ 0,5N (100 mL). La mezcla se concentró al vacío hasta la mitad del volumen, se diluyó con agua (hasta 500 mL), y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 200 mL). La fase de agua se acidificó hasta un pH 1-2 con HCl 5N, y se extrajo con EtOAc (4 x 200 mL). El extracto se lavó salmuera; luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se evapora para lograr el compuesto del título (1,95 g), 91% de rendimiento, que se usó directamente en el paso siguiente .

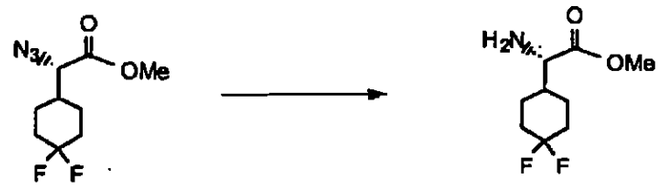
Paso 9:



1685 1687

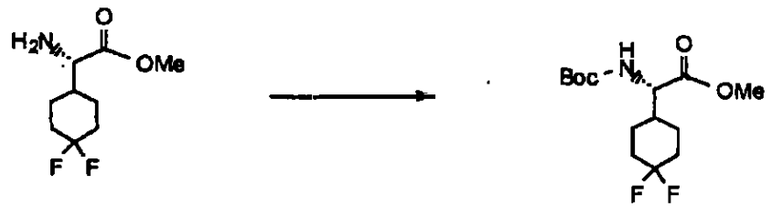
El producto del ejemplo anterior (2,6 g) se disolvió en Et_2O (50 mL) y se trató gota a gota con una solución de CH_2N_2 en Et_2O hasta que la solución permaneció amarilla. La solución se agitó durante 18 horas, luego se evaporó al vacío para lograr el compuesto del título (2.8), que se usó directamente en el paso siguiente.

Paso 10:



El producto del Paso precedente (1,95 g) se disolvió en MeOH (150 mL), se trató con ácido fórmico (1,7 mL), luego se trató con 10% de Pd/C (3,3 g, tipo Degussa E101) bajo 1 atm de hidrógeno durante 1,5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evapora para lograr el compuesto del título (2,1 g) como la sal del ácido fórmico, que se usó directamente en el paso siguiente.

Paso 11:

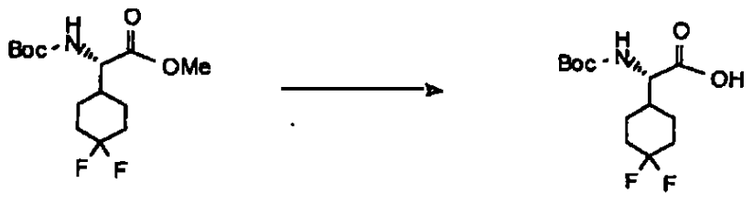


El producto del Paso precedente (2,1 g) se disolvió en 1,4-dioxano (100 mL) y se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (1,9 g), seguido de diisopropiletilamina (2,9 mL). La solución se agitó durante 18 horas, y se concentró al vacío. El residuo se trató con 5% de KH_2PO_4 acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera; luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el filtrado se evapora. El residuo se cromatografió sobre gel de

1688

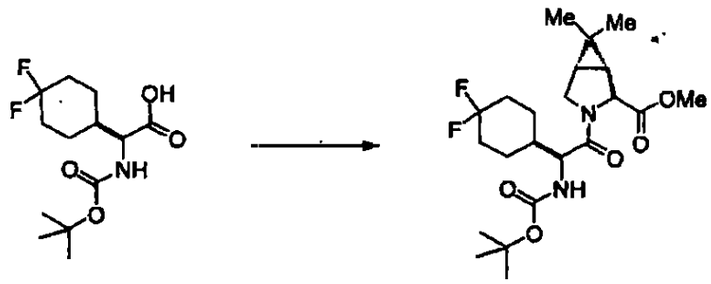
sílice, eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2/Et_2O para lograr el compuesto del título (2,5 g), 99% de rendimiento. Espectro de masa (FAB) 307,9 ($M+H^+$).

Paso 12:



El producto del Paso precedente (2,5 g) se disolvió en 1,4-dioxano (35 mL), se trató con LiOH 1M acuoso (17 mL), y se agitó durante 2 horas. La mezcla se inactivó con hielo/agua (125 cc), la mezcla se acidificó hasta un pH 3-4 con HCl 3N, y se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el filtrado se evaporó para lograr el compuesto del título (2,3 g), 96% de rendimiento. Espectro de masa (FAB) 294,0 ($M+H^+$).

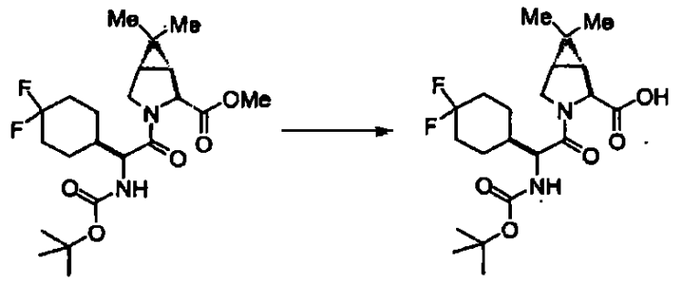
Paso 13:



El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo XXIII, Paso 10.

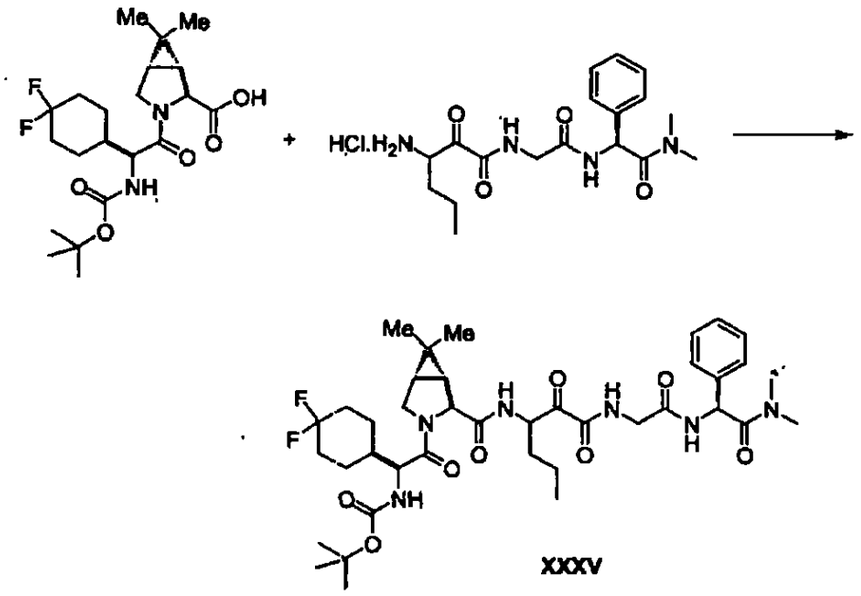
Paso 14:

1687
1689/A06



El producto ácido deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo XXIV, Paso 3.

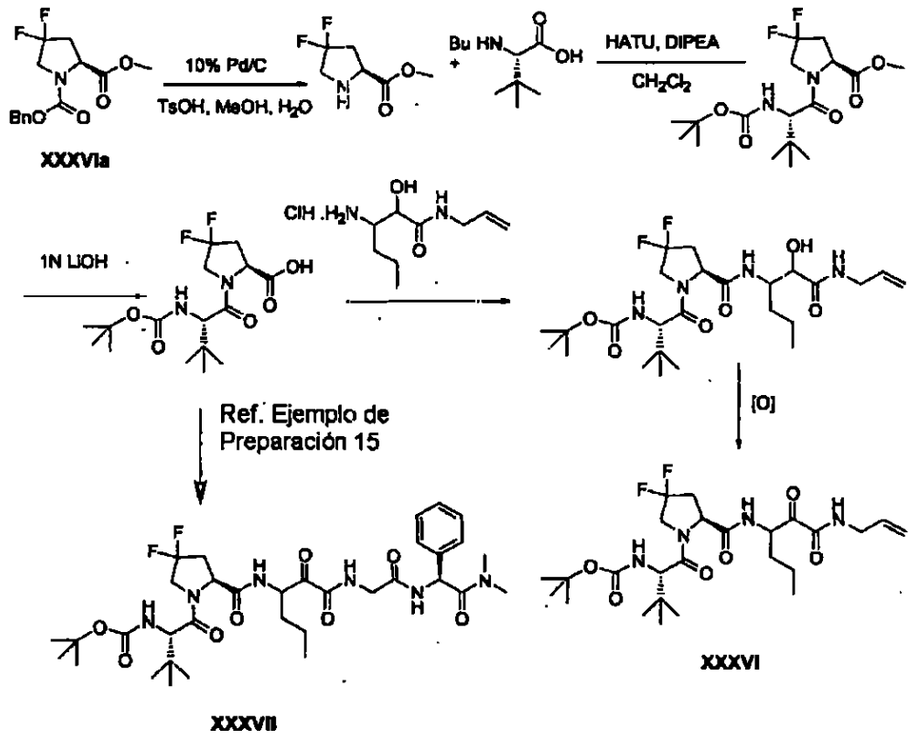
Paso 15:



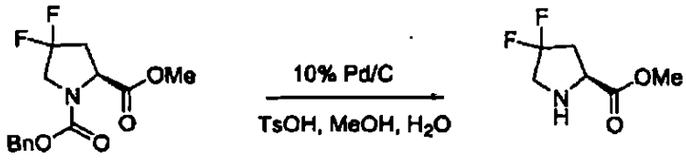
El producto ácido deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo XXIX, Paso 4.

Ejemplo XXXVI. Preparación del compuestos de Fórmulas XXXVI y XXXVIII

Los Compuestos de fórmulas XXXVI y XXXVIII se prepararon de acuerdo con el esquema siguiente y usando los Ejemplos de Preparación 11 hasta 15 descritos anteriormente.



El compuesto de fórmula XXXVIb se preparó a partir de un compuesto de fórmula XXXVIa como sigue a partir de procedimientos conocidos:



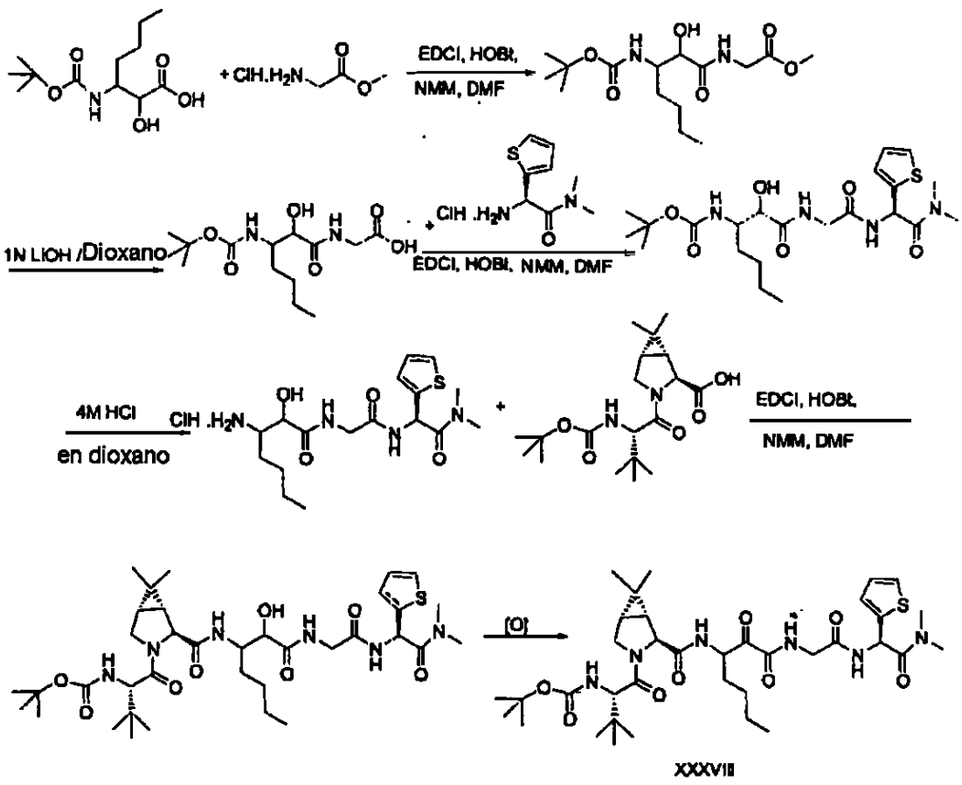
A una solución del compuesto XXXVIa (6,58 g, 22 mmol) en 100 mL de MeOH se agregó 10% de Pd/C (0,8 g) y ácido p-toluen sulfónico (4,2 g). La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con exceso de MeOH. El filtrado combinado se concentró al vacío para dar el compuesto del título XXXVIb como una goma. La conversión de XXXVIb a XXXVI y XXXVII

1689
A08
1691

siguió la ruta que se muestra en el esquema anterior y de acuerdo con los Ejemplos de Preparación 11-15.

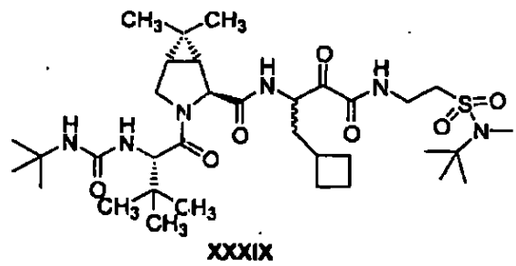
Ejemplo XXXVIII. Preparación de un Compuesto de fórmula XXXVIII:

Un Compuesto de fórmula XXXVIII se preparó usando el siguiente esquema y siguiendo los Ejemplos de Preparación 11 hasta 15 descritos con anterioridad.



XXXVIII

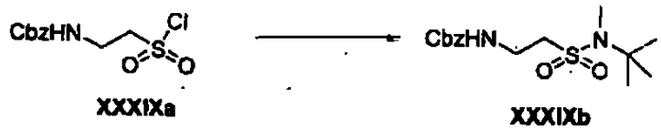
Ejemplo XXXIX. Síntesis de el compuesto de Fórmula XXXIX



XXXIX

1690 1692

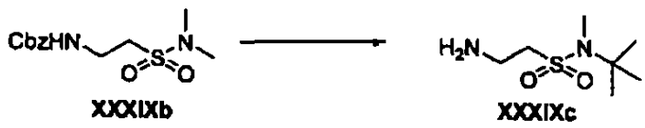
Paso 1:



XXXIXa XXXIXb

Una solución del cloruro de sulfonilo XXXIXa preparado a través del procedimiento de H. Mcklwain (J. Chem. Soc 1941, 75) se agregó gota a gota a una mezcla de 1,1. equiv de t-butilmetilamina y trietilamina a -78°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó a través de cromatografía (SiO_2, Hex/Acetona a 4:1) para dar como rendimiento sulfonamida XXXIXb como un aceite incoloro.

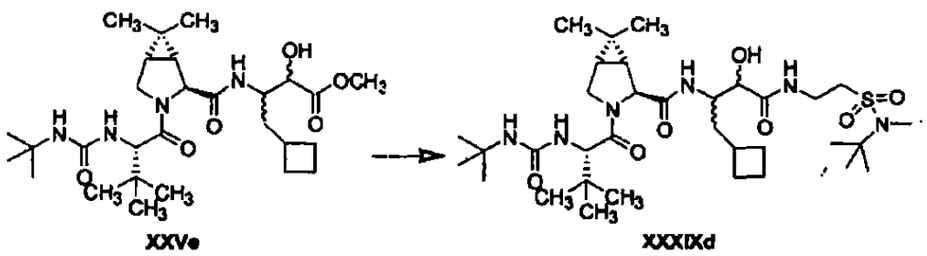
Paso 2:



XXXIXb XXXIXc

Una solución de la amina protegida con Cbz XXXIXb se disolvió en metanol y se trató con 5 % molar de Pd /C (5% p/p) y se hidrogenó a 60 psi. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de y se concentró al vacío para obtener la amina libre XXXIXc que se solidificó en reposo.

Paso 3:

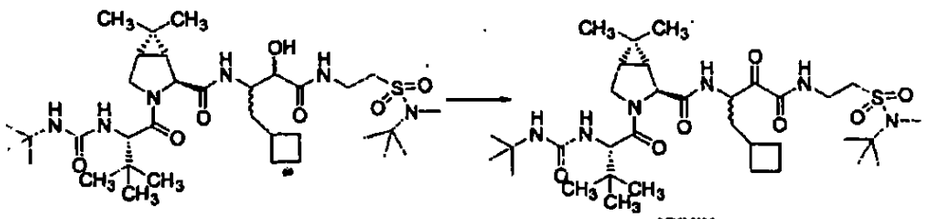


XXVe XXXIXd

La hidroxi sulfonamida **XXXIXd** se sintetizó similar al procedimiento para la síntesis de **XXVf** excepto que se reemplazó la amina **XXVd** con **XXXIXc**. La mezcla de reacción en bruto se usó directamente para la reacción siguiente.

1691

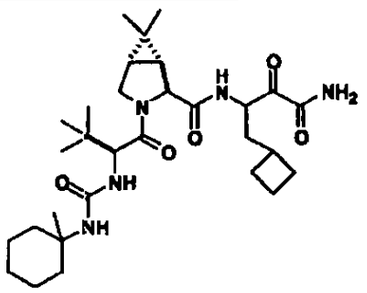
Paso 4:



XXXIXd XXXIX

La hidroxi amida **XXXIXd** se oxidó al compuesto **XXXIX** usando el reactivo de Dess Martin siguiendo el procedimiento para la síntesis de **XXV** (paso 5). La mezcla en bruto se purificó a través de cromatografía (SiO_2, Acetona/Hexano a 3:7) para obtener **XXXIX** como un sólido incoloro.

Ejemplo XXCX Preparación del compuesto de Fórmula XXXX



XXXX

Paso 1



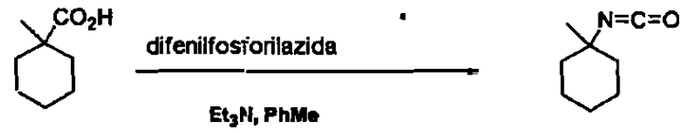
XXXXa XXXXb

XXXXa se reaccionó del modo previamente descrito para XXXII paso 1 para lograr el producto **XXXXb** del paso 1. Espectro de masa (LCMS) 421 (M - HCl $+H^+$).

1692

1694

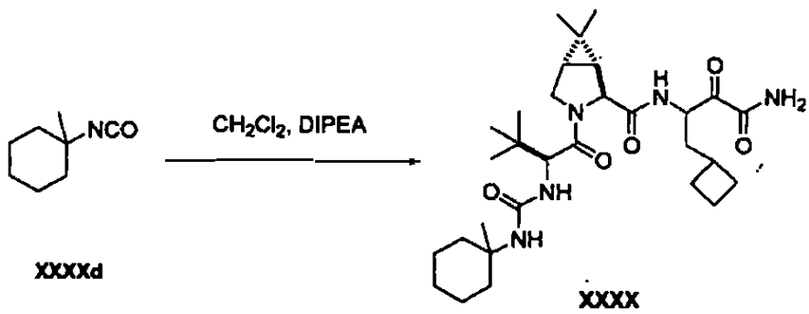
Paso 2



XXXXc **XXXXd**

Et_3N (1,4 mL) y difenilfosforilazida (2,2 mL) se agregaron a una solución de ácido carboxílico **XXXXc** en tolueno (13 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min luego se reflujó durante la noche. Luego de 18 h, la reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y el producto **XXXXd** del paso 2, que se usó directamente como una solución 0,7 M en Tolueno.

Paso 3



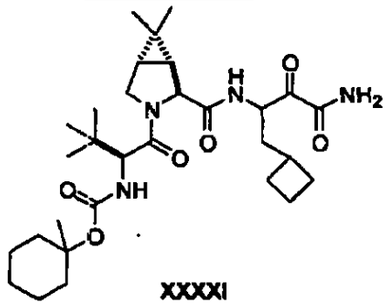
XXXXd **XXXX**

XXXXb, Producto del paso 1 del Ejemplo de Preparación XXXX se reaccionó con **XXXXd**, producto del paso 2 del Ejemplo de Preparación XXXX del modo previamente descrito en el Ejemplo VIII para lograr XXXX. Espectro de masa (LCMS) 560 ($M+H^+$).

1693

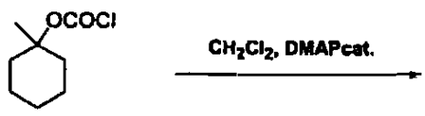
1695

Ejemplo XXXXI Preparación del compuesto de Fórmula XXXXI



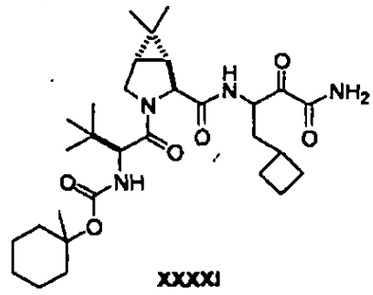
XXXXI

Paso 4



Preparado según J. Org. Chem. 1977, 42, 143

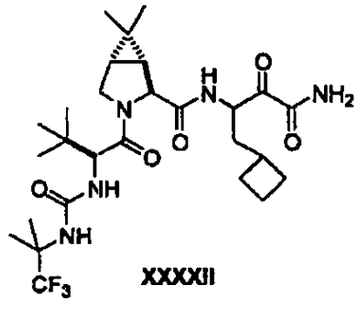
XXXXIa



XXXXI

XXXXb, producto del paso 1 del Ejemplo de Preparación XXXX se reaccionó con el cloroformiato **XXXXIa** preparado como indica J. Org. Chem.,1977,42, 143 del modo previamente descrito en el Ejemplo de Preparación 12 compuesto 4.1 descrito para lograr XXXXI. Espectro de masa (LCMS) 561 ($M+H^+$).

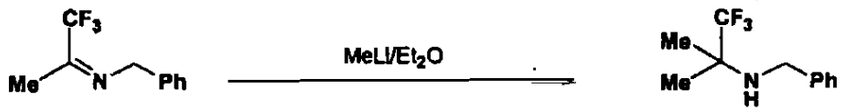
Ejemplo XXXXII Preparación del compuesto de Fórmula XXXXII



XXXXII

1694 1696

Paso 1

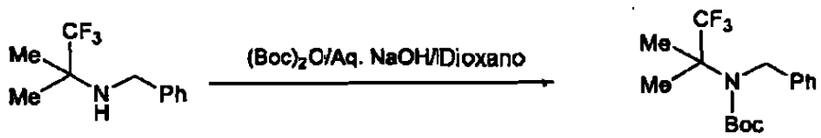


Preparado según J. Org. Chem., 1996 p 6567

XXXXIIa **XXXXIIb**

A una solución agitada y enfriada (baño de hielo seco/ acetona) de la imina inicial **XXXXII a** (3,679 g) en éter dietílico (50 ml) se agregó metil litio 1,6M en éter dietílico (12,6 ml). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente durante 2 hrs. Se agregó $NaCHO_3$ saturado y luego de agitar durante -30 min la fase orgánica se separó. Se lavó luego con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta secar al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (2% de acetato de etilo en n-hexano) para dar el producto deseado **XXXXIIb** (0,3 g).

Paso 2

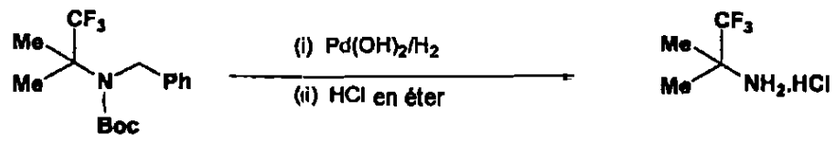


XXXXIIb **XXXXIIc**

A una solución agitada y enfriada (baño de hielo) de **XXXXIIb**, el producto del Paso 1 (0,3 g) se agregó NaOH 1,0N (1,38 ml) seguido de $(Boc)_2O$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante -20 hrs. luego de lo cual se distribuyó entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). La fase de acetato de etilo se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La evaporación al vacío hasta secar proveyó el derivado Nboc deseado **XXXXIIc** (0,660 g), que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

1695AA
1697

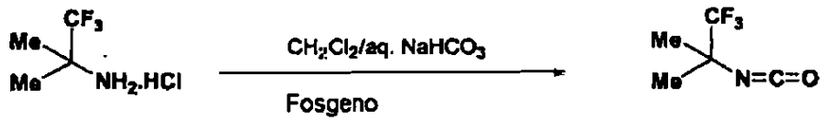
Paso 3



XXXXIIc **XXXXIId**

Una solución de **XXXXIIc**, producto del paso 2 en metanol (10 ml) se hidrogenó en presencia de $Pd(OH)_2$ hasta que la cromatografía en capa delgada mostró la ausencia del material inicial. El $Pd(OH)_2$ se eliminó por filtración y se lavó con metanol. El filtrado combinado y los lavados se concentraron hasta secar al vacío para dar un sólido que se disolvió en metanol y se trató con HCl 1,0N en éter dietílico. Luego de ~2 hr. la mezcla de reacción se evaporó hasta secar al vacío para dar **XXXXIId** el clorhidrato de amina deseado como un sólido blanco (0,2 g).

Paso 4

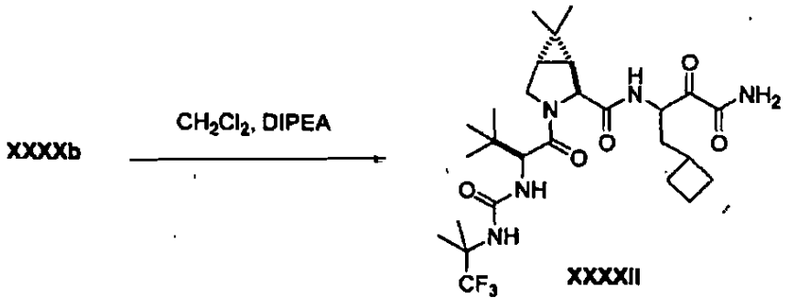


XXXXIId **XXXXIIe**

A una solución agitada y enfriada (baño de hielo) de **XXXXIId** el producto del Paso C (0,1 g) en CH_2Cl_2 (6 ml) se agregó solución saturada de $NaCHO_3$ (4 ml) seguido de fosgeno (0,64 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 hr. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró hasta secar al vacío para dar el isocianato deseado **XXXXIIe** (0,0611 g).

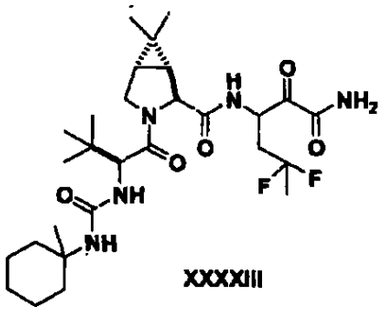
1696 1698

Paso 5

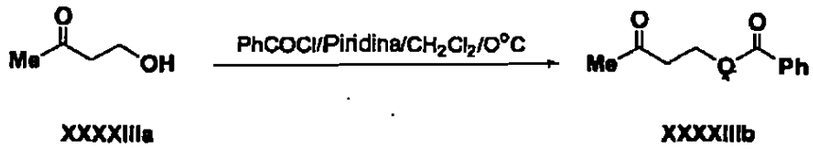


XXXXIIe, producto del paso 5 se reaccionó con XXXXb del Ejemplo de Preparación XXXX del modo previamente descrito en el Ejemplo XXXIII, descrito para lograr XXXXII. Espectro de masa (LCMS) 574 ($M+H^+$).

Ejemplo XXXXIII Preparación del compuesto de Fórmula XXXXIII



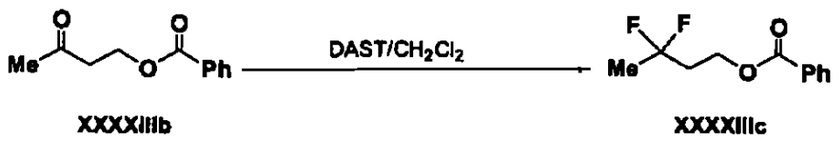
Paso 1



A una solución enfriada (baño de hielo) de 4-hidroxi-2-butanona (8,81 g) **XXXXIIIa** en CH_2Cl_2 (100 ml) se agregó con agitación, cloruro de benzoilo (14,76 g) seguido de piridina (16,15 ml) y DMAP (0,01 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con acetato de etilo (~200 ml). La solución se lavó con $CuSO_4$ acuoso, NH_4Cl acuoso y salmuera. La fase orgánica se secó luego sobre $MgSO_4$ anhidro y se evaporó hasta secar. El

producto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (5%-15% de acetato de etilo en n-hexano) para dar **XXXXIIIb** (16,3 g; 84,9%).

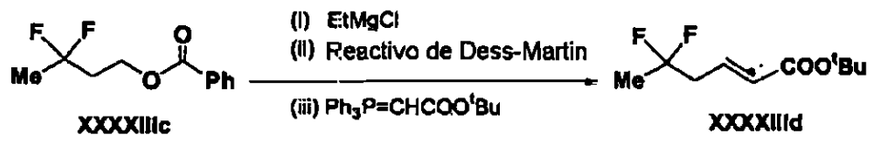
Paso 2



XXXXIIIb **XXXXIIIc**

A una solución de **XXXXIIIb,** el producto del Paso 1 (16,3 g) en CH_2Cl_2 (150 ml), se agregó DAST (26,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante ~72 hrs. La mezcla luego se agregó gota a gota a una solución saturada, fría de Na_2CO_3 (150 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (~200 ml) y luego de agitar durante ~30 min la fase orgánica se separó; se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. La concentración al vacío y la purificación a través de cromatografía sobre gel de sílice (4% de acetato de etilo en n-hexano) proveyó **XXXXIIIc** (14,6 g; 80,4%).

Paso 3

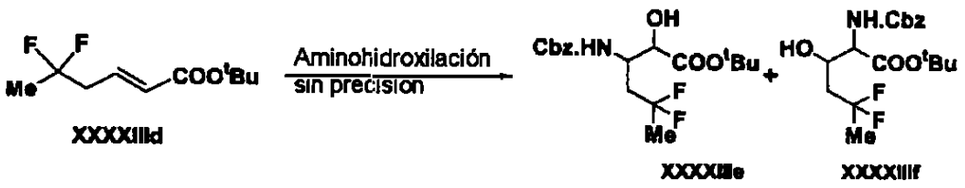


XXXXIIIc **XXXXIIId**

A una solución de **XXXXIIIc** el producto del Paso 2 (4 g) en éter dietílico anhidro (150 ml) se agregó con frío (baño de hielo) EtMgCl (28 ml). La mezcla de reacción se agitó en el baño de frío durante ~6 hrs. luego de lo cual se vertió en NH_4Cl acuoso saturado con frío de hielo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró hasta secar al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y se trató con Reactivo de Dess-Martin (15,8 g). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hr. se agregó Ph_3P=CHCOOtBu (10,54 g). Se continuó la agitación durante ~20 hrs. Se agregó acetato de etilo (~200 ml) seguido de una mezcla de $Na_2S_2O_3$ saturado y

$NaCHO_3$ saturado (200 ml; 1/1) y se agitó durante ~10 min. La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con $NaCHO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica lavada se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se evaporó hasta secar al vacío para dar el producto en bruto deseado. La reacción anterior se repitió usando el producto del Paso 2 (10,6 g). Los productos finales en bruto de las dos reacciones se combinaron y se sometieron a purificación a través de cromatografía sobre gel de sílice (10% CH_2Cl_2 en n-hexano) para dar **XXXXIIId** (7,93 g; 57%).

Paso 4



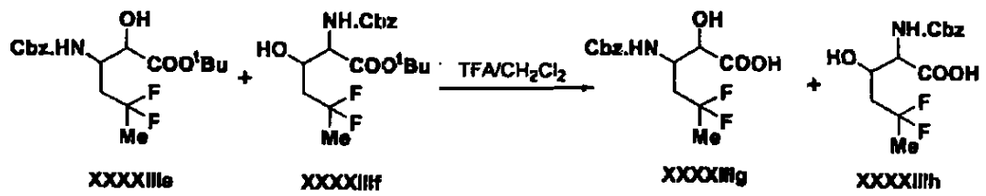
XXXXIIId **XXXXIIIe** **XXXXIIIf**

Se disolvió carbamato de bencilo (8,92 g) en alcohol n-propílico (79 ml). A la solución resultante se agregó con agitación una solución recién preparada de NaOH (2,33 g) en agua (145 ml), seguido de ter-butilhipoclorito (6,57 ml). A la mezcla resultante se agregó $(DHQ)_2PHAL$ (0,742 g) disuelta en alcohol n-propílico (66 ml) seguido de **XXXXIIId** (19,05 mmol). El catalizador de osmio, $K_2OsO_2(OH)_2$ se agregó luego y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr.

La reacción anterior se repitió usando **XXXXIIId** (19,36 mmol). Las dos reacciones se combinaron seguido de dilución con acetato de etilo (500 ml). La mezcla se sacudió con agua (100 ml), la fase orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera y finalmente se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. La evaporación al vacío proveyó el producto en bruto que se cromatografió sobre gel de sílice (10%-20% de acetato de etilo en n-hexano) para dar el producto puro deseado (3 g) como una mezcla de **XXXXIIIe** y **XXXXIIIf**

1699

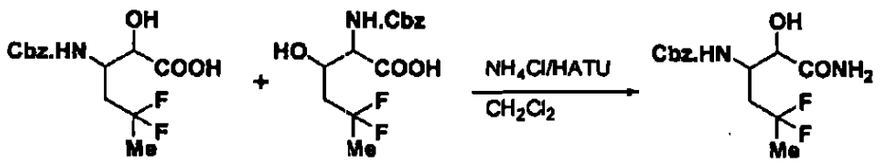
Paso 5



XXXXIIIe **XXXXIIIf** **XXXXIIIg** **XXXXIIIh**

Una solución agitada de **XXXXIIIf** y **XXXXIIIe** el producto del Paso 4 en CH_2Cl_2 (50 ml) se trató con ácido trifluoroacético (50 ml). Luego de 4 hrs. la mezcla de reacción se concentró hasta secar al vacío. El residuo se disolvió en 10% de Na_2CO_3 acuoso, la solución se lavó con éter dietílico y la fase de agua se acidificó con H_2SO_4 2M hasta un pH ~1,5. La extracción de la solución ácida con acetato de etilo seguido de secado sobre $MgSO_4$ anhidro y evaporación al vacío proveyó el producto deseado como una mezcla de **XXXXIIIg** y **XXXXIIIh** (2,6 g).

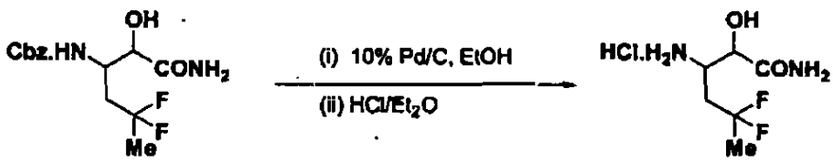
Paso 6



XXXXIIIg **XXXXIIIh** **XXXXIIII**

A una solución del producto del Paso 5 (1 g) en CH_2Cl_2 (50 ml) se agregó HATO (1,43 g), NH_4Cl (0,842 g) y DMSO (5,59 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante ~20 hrs., se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaCHO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó luego sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró hasta secar al vacío para dar el producto en bruto. La cromatografía sobre gel de sílice (10% de n-hexano en acetato de etilo) proveyó en una de las fracciones el producto puro deseado XXXXIIIi (0,205 g).

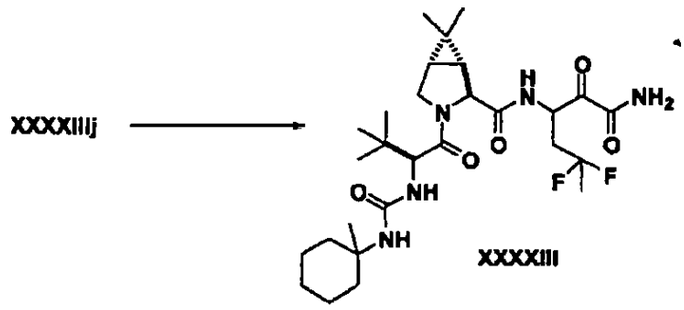
Paso 7



XXXXIIIi **XXXXIIIj**

A una solución de **XXXXIIIi** el producto del Paso 6 (0,205 g) en etanol (15 ml) se agregó 10% de Catalizador de Pd/C. La suspensión resultante se hidrogenó hasta que la cromatografía en capa delgada indicó el consumo completo del material inicial (~3 hrs.). El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con etanol. El filtrado combinado y los lavados se evaporaron al vacío hasta secar para dar el producto deseado **XXXXIIIj** (0,164 g).

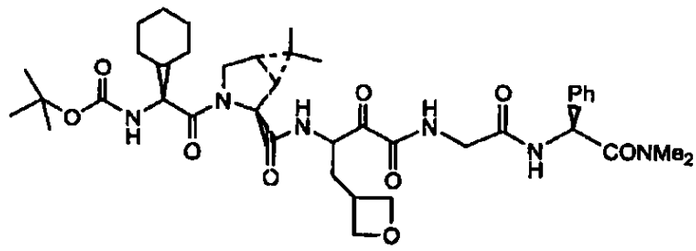
Paso 8



XXXXIII

XXXXIIIj se convirtió en **XXXIII** siguiendo el procedimiento similar al Ejemplo **XXVIII** y **XXXIII**

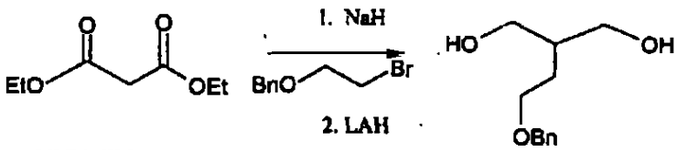
Ejemplo XXXXIV Preparación del compuesto de Fórmula XXXXIV



XXXXIV

1701

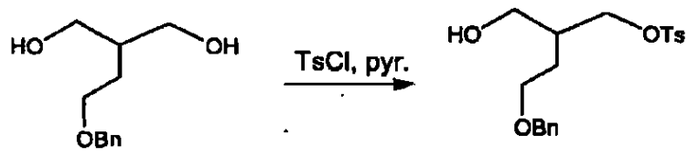
Paso 1



XXXXIVa **XXXXIVb**

El malonato de etilo **XXXXIVa** (5,4 ml; 36 mmol) se agregó a una suspensión de NaH (1,44 g de una dispersión al 60% en aceite mineral; 0,9 eq.) en tetrahidrofurano anhidro (THF; 60 ml) a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó 2-bromoetiléter de bencilo (8,5 ml; 40 mmol) antes de reflujar la reacción durante un período de 24H. Luego de enfriar, la reacción se repartió entre EtOAc y HCl diluido (aprox. 1 M). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar como rendimiento un residuo. El residuo mencionado anteriormente se disolvió en THF anhidro (100 ml) y una solución de hidruro doble de litio y aluminio (LAH; 66 ml de una solución 1,0M) se agregó bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un período de 4h. y se agregó EtOAc seguido de HCl diluido. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto de reacción en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc:Hexano (70:30) como eluyente para dar el diol deseado **XXXXIVb** (3,59 g) como un aceite incoloro.

Paso 2

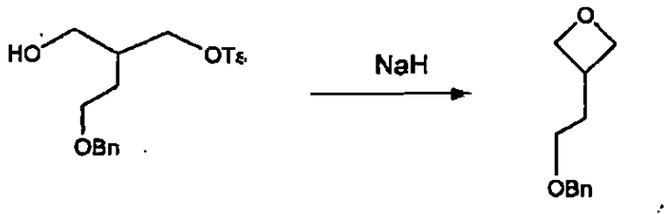


XXXXIVb **XXXXIVc**

Se agregó sulfonilcloruro de p-tolueno (1,12 g; 5,9 mmol) al diol **XXXXIVb**

(1,00 g; 4,9 mmol) en una mezcla de diclorometano (15 ml) y piridina (1,18 ml; 14,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (aprox. 16h.). La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y HCl acuoso diluido. La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO4) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc: hexano (30:70) como eluyente para dar I) el ditosilato (0,291 g), seguido de ii) el mono-tosilato deseado **XXXXIVc** (1,02 g) y iii) el diol recuperado (0,27 g).

Paso 3

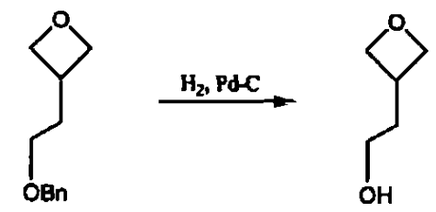


XXXXIVc **XXXXIVd**

El mono-tosilato **XXXXIVc** (1,0 g; 2,8 mmol) dimetilformamida anhidra (DMF; 3 ml) se agregó a una suspensión de NaH (0,333 g de una dispersión al 60% en aceite mineral; 8,3 mmol) en DMF (13 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un período de 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar un residuo que se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc: hexano (1:5) como eluyente para dar el oxetano deseado **XXXXIVd** (0,37 g) como un aceite incoloro.

1703 1705

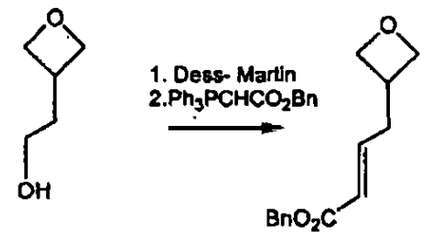
Paso 4



XXXXIVd **XXXXIVe**

Una suspensión de 10% de Pd-C (0,10 g) y el éter bencílico **XXXXIVd** (0,33 g) en metanol (10 ml) se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante un período de 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y el sólido se lavó minuciosamente con metanol. El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida para dar el alcohol **XXXXIVe** (0,17 g) como un aceite incoloro usado en procedimientos posteriores sin purificación.

Paso 5

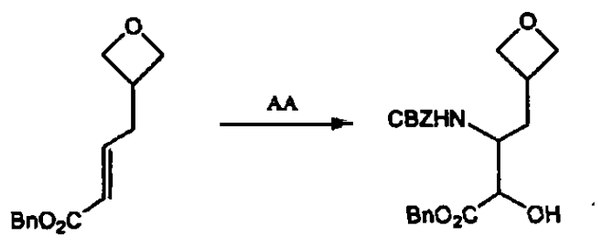


XXXXIVe **XXXXIVf**

El periodonano de Dess-Martin (0,658 g; 0,16 mmol) se agregó a una solución del alcohol **XXXXIVe** (0,144 g; 1,4 mmol) en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante un período de 1 h., antes de agregar el fosforano (0,637 g; 0,16 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante un período de aprox. 16 h., luego se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice

usando EtOAc:hexano; 1:5 para dar el éster **XXXXIVf** (0,131 g) como un aceite incoloro.

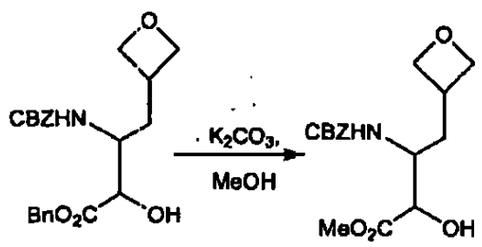
Paso 6



XXXXIVf **XXXXIVg**

El carbamato de bencilo (0,657 g; 4,3 mmol) se disolvió en n-propanol (6 ml). Se agregó hidróxido de sodio acuoso (0,171 g; 4,3 mmol, en 11 ml de agua) seguido de hipoclorito de ter-butilo (0,49 ml; aprox. 4,3 mmol) y una solución de $(DHQ)_2PHAL$ (0,056 g) en n-propanol (5 ml). La mezcla resultante se colocó en a baño de agua y se agitó durante 5 min. antes de agregar la olefina **XXXXIVf** (0,326 g; 1,4 mmol) seguido de osmiato de potasio dihidrato (0,021 g). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h., y se agregó a EtOAc. La fase de agua se separó y se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc; hexano (7:3) como eluyente para dar el alfa-hidroxi éster **XXXXIVg** (0,367 g), que contenía aprox. 20% del beta-hidroxi éter no deseado.

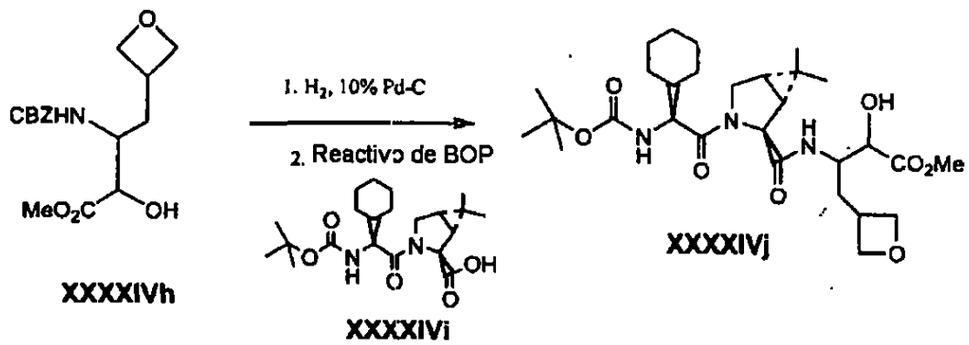
Paso 7



XXXXIVg **XXXXIVh**

El carbonato de potasio (0,100 g) se agregó a una solución en metanol (30 ml) de aprox. 2 g del éster bencílico **XXXXIVg** (contaminado con una pequeña cantidad de carbamato de bencilo). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2h., luego se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos (7:3) para dar el éster **XXXXIVh** (1,02 g).

Paso 8

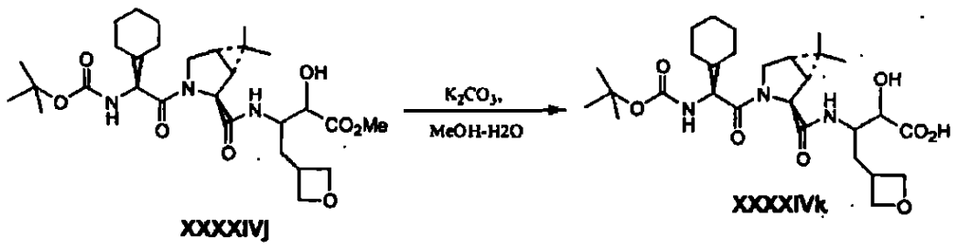


XXXXIVh **XXXXIVi** **XXXXIVj**

Una suspensión de 10% de Pd-C (0,030 g) y el carbamato de bencilo **XXXXIVh** (0,090 g) en metanol (5 ml) se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante un período de 1 h. La reacción se filtró a través de un tapón de celite y el sólido se lavó minuciosamente con metanol. El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida para dar como rendimiento el intermediario

amina (0,050 g) que se usó inmediatamente. Se agregaron reactivo de BOP (0,131 g; 0,31 mmol) seguido de trietilamina (0,130 ml;0,93 mmol) a una mezcla de la amina (0,050 g; 0,28 mmol) y el ácido carboxílico **XXXXIVi** (0,121 g; 0,31 mmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla resultante se agitó durante un período de 4h. y se repartió entre HCl acuoso diluido (aprox. 1 M) y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó ($MgSO_4$) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc como eluyente para dar el metil éster **XXXXIVj** (0,107 g) como un sólido blanco.

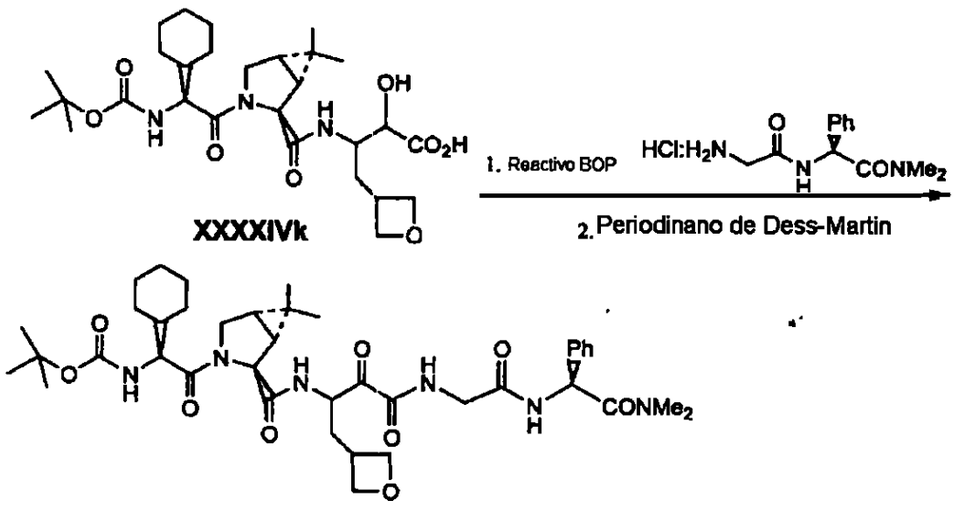
Paso 9



XXXXIVj **XXXXIVk**

El carbonato de potasio (0,054 g; 0,39 mmol) se agregó al éster **XXXXIVj** (0,107 g; 0,19 mmol) en una mezcla de metanol (3 ml) y agua (1 ml) y la reacción resultante se agitó durante un período de 16h. y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar como rendimiento el ácido **XXXXIVk** (0,099 g).

Paso 10

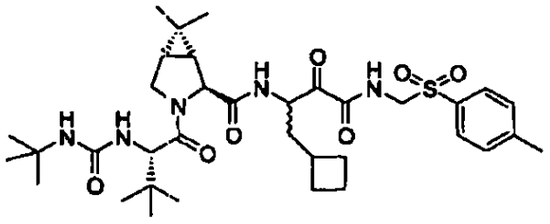


XXXXIVk

XXXXIV

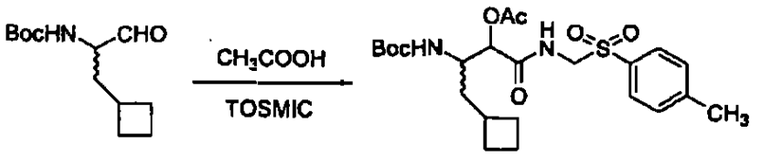
Se agregó trietilamina (0,035 ml; 0,25 mmol) a una mezcla del ácido carboxílico **XXXXIVk** (0,041 g; 0,08 mmol), la sal de clorhidrato (0,023 g; 0,08 mmol) y reactivo de BOP (0,037 g; 0,08 mmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un período de 4h. La reacción se repartió entre EtOAc y HCl acuoso diluido (1 M). La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo del procedimiento anterior se disolvió en diclorometano (3 ml) y se agregó periodinano de Dess-Martin (0,065 g; 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La reacción se repartió entre 5% de sulfito de sodio acuoso, bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2;MeOH; 20:1 como eluyente para dar la alfa-ceto amida **XXXXIV** (0,021 g). FABMS: MH+, 767,4.

Ejemplo XXXXVI Preparación del compuesto de Fórmula XXXXVI



XXXXVI

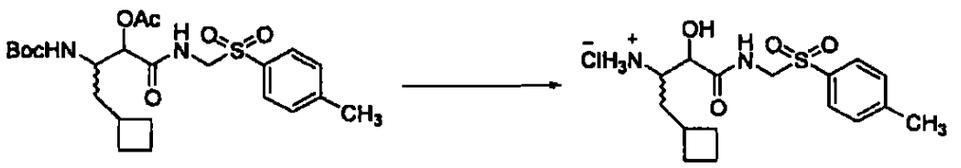
Paso 1



XXIIIe **XXXXVIa**

Una solución del aldehído **XXIIIe** (0,626 g, 2,75 mmol), TOSMIC (1,63 g, 8,27 mmol) y CH_3COOH (0,48 mL, 8,27 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó a través de cromatografía (SiO_2, EtOAc/Hex 2:3) para dar como rendimiento 0,90 g (68%) de **XXXXVIa** como un sólido incoloro MS (ES) m/z, intensidad relativa 965 [$(2M+1)^+$, 30], 483 [$(M+1)^+$, 53], 427 (60), 383 (100), 365 (71), 272 (64).

Paso 2



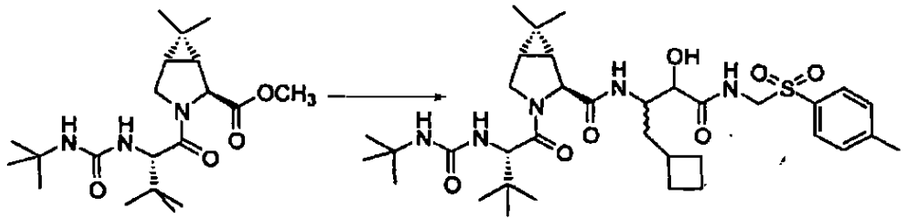
XXXXVIa **XXXXVIb**

Una solución de **XXXXVIa** (0,9 g, 1,86 mmol) en HCl (30 mL, 6 M en CH_3OH, preparada a través del agregado de cloruro de acetilo a CH_3OH a 0°C)

1709

se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se usó como es en el paso siguiente MS (ES) m/z, intensidad relativa 681 [$(2M+1)^+$, 26], 341 [$(M+1)^+$, 100], 180 (40)

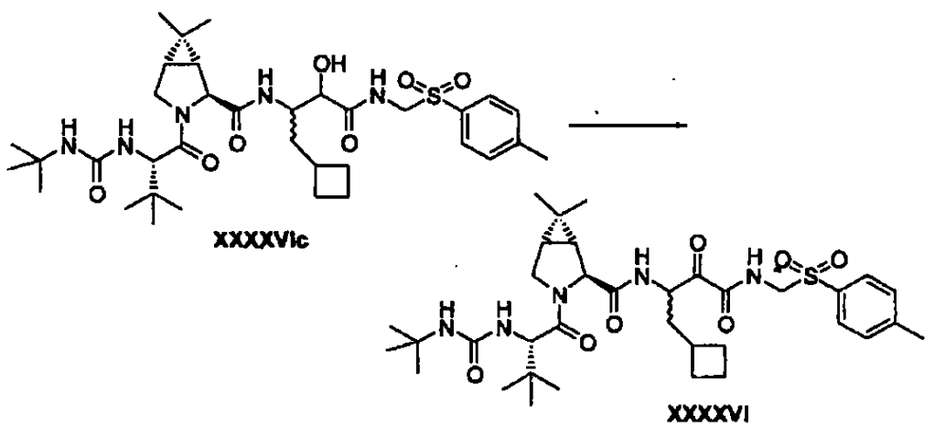
Paso 3



XXIVc **XXXXVIc**

La síntesis de **XXXXVIc** se logró usando **XXIVc** (134 mg, 0,36 mmol), y la amina **XXXXVIb** (120 mg, 0,32 mmol) siguiendo el procedimiento indicado para el Ejemplo XXIV del Paso 3 para dar como rendimiento el producto **XXXXVIc** que se usó para oxidación adicional sin purificación por MS (ES) m/z, intensidad relativa 690 [$(M+1)^+$, 100], 591 (27)., 537 (18), 513 (27), 478 (63), 438 (18), 414 (60), 268 (27)

Paso 4



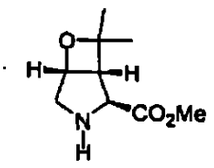
XXXXVIc **XXXXVI**

La síntesis de **XXXXVI** se logró a través de la oxidación del alcohol **XXXXVIc** (219 mg, 0,32 mmol), EDCI (609 mg, 3,2 mmol), y $Cl_2CHCOOH$ (131 µL, 1,59 mmol) siguiendo el procedimiento reportado en el Ejemplo XXIV, paso 4

que se purificó a través de cromatografía (SiO_2, Acetona/Hexanos 3:7) para dar como rendimiento el producto XXXXVI (117 mg, 53% en 2 pasos) como un sólido incoloro. MS (ES) m/z, intensidad relativa 688 [$(M+1)^+$, 32], 589 (81), 476 (100)

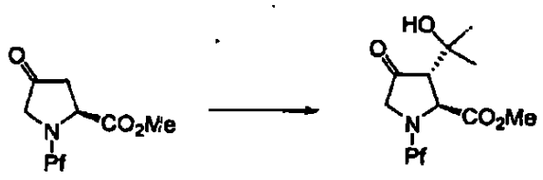
Síntesis de los intermediarios

Ejemplo XXXXVII Preparación del intermediario de Fórmula XXXXVII



XXXXVII

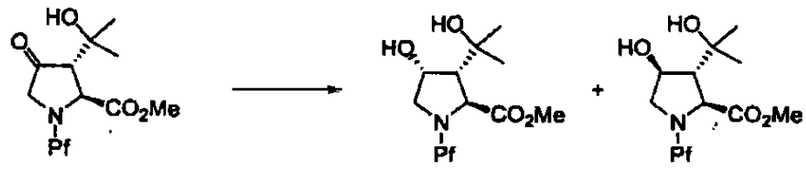
Paso 1



XXXXVIIa **XXXXVIIb**

A la solución de la cetona **XXXXVIIa** (4,93 g, 12,8 mmol) en THF anhidro (100 mL) a -78°C se agregó una solución de hexametildisiliazida de litio (LiHMDS) (17,0 mL, 17,0 mmol). La solución resultante se agitó a esa temperatura durante 1 h antes de agregar una solución de acetona (1,51 mL, 20,5 mmol) y BF_3•Et_2O (2,60 mL, 20,5 mmol) en THF (15 mL). Luego de agitar durante otras 4 h, se agregó 5% de H_3PO_4 (20 mL) seguido de solución de cloruro de amonio saturado (200 mL) y éter dietílico (200 mL). Las fases se separaron y la fase de agua se extrajo con éter dietílico (2 X 200 mL). La solución orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía flash con 20-50% de EtOAc/hexano para dar 1,84 g de **XXXXVIIb** (33%) y 3,26 g de material inicial **XXXXVIIa.**

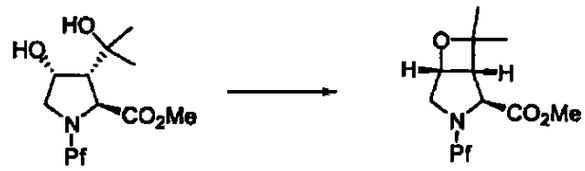
Paso 2



XXXXVIIb **XXXXVIIc** **XXXXVIId**

A la solución de la cetona **XXXXVIIb** (0,94 g, 2,13 mmol) en THF anhidro (20 mL) a -78°C se agregó una solución de LiAlH4 en THF (2,6 mL, 2,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 min antes de agregar la solución de $KHSO_4$ (1,0 M, 16 mL). La mezcla se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente y a ésta se agregó EtOAc (100 mL) y agua (50 mL). Luego las fases se separaron y la fase de agua se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). La solución orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía flash con 30-100% de EtOAc/ hexano para dar 0,49 g de **XXXXVIIc** (52%) y 0,18 g (19%) **XXXXVIId.**

Paso 3

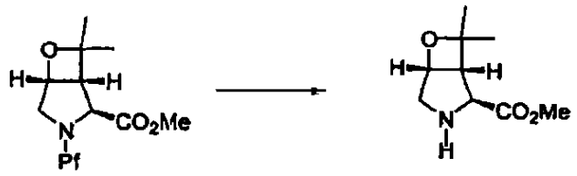


XXXXVIIc **XXXXVIIe**

La solución de **XXXXVIIc** (103 mg, 0,232 mmol), trifenilfosfina (120 mg, 0,456 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,055 mL, 0,349 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego de concentrar al vacío, la mezcla se purificó a través de cromatografía flash usando 10-30% de EtOAc/hexano para dar 24 mg (24 %) de **XXXXVIIe.**

1712 1714

Paso 4

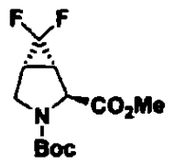


XXXXVIIe **XXXXVII**

La solución de **XXXXVIIe** en EtOH se hidrogenó a temperatura ambiente en el catalizador al 10% de Pd-C a **XXXXVII**.

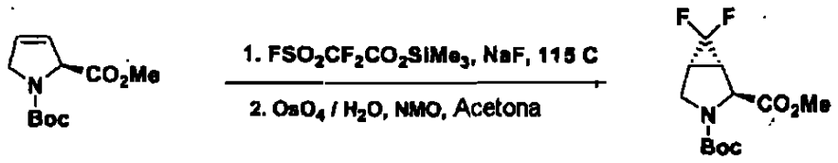
Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando los intermediarios **XXXXVII** se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX

Ejemplo XXXXVIII Preparación del intermediario de Fórmula XXXXVIII



XXXXVIII

Paso 1



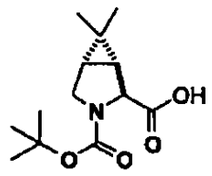
XXXXVIIIa **XXXXVIII**

A 5 g (22 mmol) del N-Boc-deshidroprolinmetil éster **XXXXVIIIa** se agregó 25 mg de NaF y 2 g de Tolueno. A 110°C, se agregó a través de un bombeador de jeringa 1,6 equiv (35 mmol, 8,75 g) de TMSfluorosulfonildifluoroacetato (TFDA) en 1 h. Luego de 2h, la reacción se enfría hasta la temperatura ambiente. A la mezcla se agrega NMO (6,8 g, 50 mmol), acetona (50 mL), H_2O (25 mL) y $OsSO_4$ (0,015 M en H_2O, 1 % molar, 0,44 mmol, 28 mL). La reacción se agita durante la

noche a temperatura ambiente luego se diluye con EtOAc y se lava con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación a través de cromatografía flash (10 EtOAc, Hexano, sílice) logró el Producto **XXXXVIII** (0,76 g).

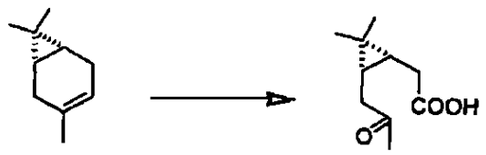
Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando el intermediario XXXXVIII se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

Ejemplo IL Preparación del intermediario de Fórmula IL



IL

Paso 1. ÁCIDO (1R,3S)-2,2-DIMETIL-3-(2-OXOPROPIL)CICLOPROPAN ACÉTICO .



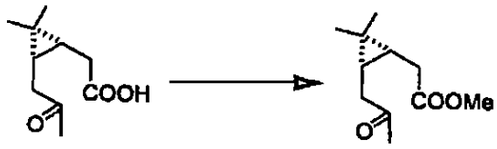
3-careno
ILa

ILb

Una mezcla de 0,55 L de ter-butanol, 1,1 L de agua, 100 mL de 3-careno **ILa** (Aldrich Chemical Co.), y 490 g de $NaIO_4$, se trató con 2,2 g de cloruro de ruterio hidrato. La mezcla vigorosamente agitada se calentó y se enfrió en forma alternada durante 2 hr. para mantener una temperatura de 35-40°C. La mezcla vigorosamente agitada se calentó y se enfrió en forma alternada durante otra hora para mantener una temperatura de 40-50°C. La mezcla vigorosamente agitada se calentó luego durante otra 1/2 hr. para mantener una temperatura de 50-55°C. La mezcla se enfrió luego hasta 30°C, se filtró en un embudo de

Buchner, y los precipitados se lavaron con 700 mL de éter isopropílico. La porción acuosa del filtrado se extrajo con 900 mL de EtOAc-hexano (2:1), y el extracto se combinó con la porción de éter del filtrado. Los orgánicos combinados se lavaron con 300 mL de 20% de NaCl acuoso, luego se extrajeron con una solución de 36 g de NaOH en 2,2 L de agua. El extracto acuoso enfriado se acidificó con 100 mL de HCl 12 N y se extrajo con Et_2O (3 x 800 mL). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, y se evaporó al vacío para dejar el compuesto del título **ILb** 98 g (88%) como una goma. H^1RMN ($CDCl_3$) δ 2,39 (m, 2), 2,28 (m,2), 2,19 (s, 3), 1,1,12 (s, 3), 0,90 (m, 2), 0,63 (s, 3).

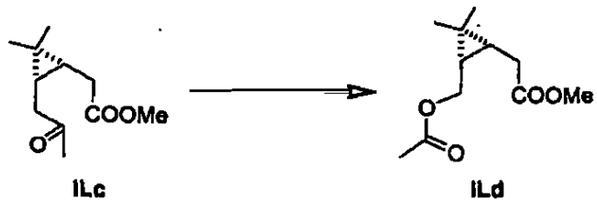
Paso 2. 2,2-DIMETIL-3-(2-OXOPROPIL)CICLOPROPAN-ACETATO DE (1R,3S)-METILO.



ILb **ILc**

Una solución de 98 g de **ILb**, el producto del Paso precedente y 0,55 L de DMF se trató con 98 g de Cs_2CO_3. La mezcla se agitó durante 10 minutos, se agregó 41,5 mL de MeI, y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hr. La mezcla se enfrió y se filtró en un embudo de Buchner. El filtrado se inactivó con 2,5 L de 18% de NaCl acuoso, la fase orgánica se separó, y la solución acuosa se extrajo con Et_2O-hexano (1:1; 2 x 1 L). La fase orgánica combinada y los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para dejar el compuesto del título **ILc** como 91 g (86%) de aceite espeso. H^1RMN ($CDCl_3$) δ 3,67 (s, 3), 2,3 (m, 4), 2,17 (s, 3), 1,12 (s, 3), 0,97 (m, 2), 0,91 (s, 3).

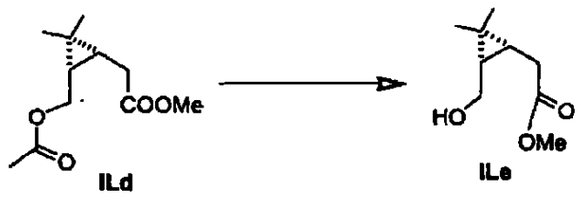
Paso 3. 3-(ACETOXIMETIL)-2,2-DIMETILCICLOPROPANACETATO DE (1R,3S)-METILO.



ILc ILd

Una solución de **ILc**, 91 g del producto del Paso precedente y 0,7 L de 1,1,2.tricloroetano se trató con 165 g de 70% ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr., luego se calentó con un baño de aceite para mantener una temperatura de reacción de 65-70°C durante 1 hr., y luego se calentó a 75°C durante 1 hr. más. La mezcla se enfrió, se filtró en un embudo de Buchner, y la torta del filtro se lavó con tricloroetano fresco. El filtrado combinado y los lavados se concentraron al vacío a 0,5 L, y el residuo se diluyó con 2,5 L de hexano-Et_2O (3:1). La solución orgánica se lavó reiteradamente con una solución de 3,5% de $K2CO_3$ acuoso-salmuera (3:1; 8 x 0,9 L), luego con salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dejar el compuesto del título **ILd** como 98 g (100%) de aceite espeso. H^1RMN ($CDCl_3$) δ 4,1-3,9 (m, 2), 3,68 (s, 3), 2,34 (d, 2), 2,04 (s, 3), 1,12 (s, 3), 1,04 (m, 2), 1,00 (s, 3).

Paso 4. 3-(HIDROXIMETIL)-2,2-DIMETILCICLOPROPANACETATO de (1R,3S)-METILO



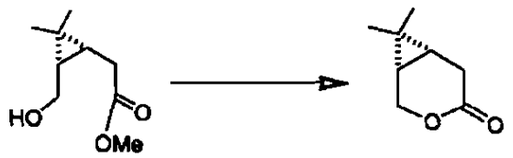
ILd ILe

Una solución de 98 g de **ILd** del producto del Paso precedente y 1 L de metanol se trató con 19 g de K_2CO_3, y la mezcla se agitó a 30°C durante 1 hr. La mezcla se concentró al vacío para quitar 0,6 L de metanol, el residuo se inactivó con 10 % de KH_2PO_4 acuoso frío, y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto

1716 1718

se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dejar 70 g (89%) del compuesto del título **ILe** como una goma. H^1RMN ($CDCl_3$) δ 3,80 (q, 1), 3,73 (s, 3), 3,52 (m, 1), 2,68 (d de d, 1), 2,23 (d de d, 1), 1,09 (s, 3), 1,1-0,9 (m, 2), 0,98 (s,3).

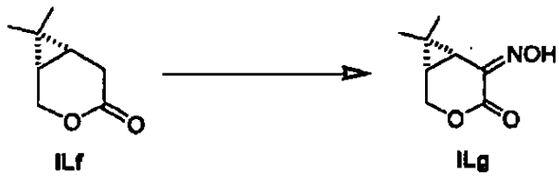
Paso 5. (1S,6R)-7,7-DIMETIL-3-OXABICICLO[4,1,0]HEPTAN-4-ONA.



ILe **ILf**

Una solución de ILe 70 g del producto del Paso precedente y 1,1 L de xilenos se trató con 30,8 g de DBU. La solución se calentó hasta un suave reflujo durante 18 hr. a medida que el metanol se eliminaba del destilado. La solución se enfrió, se lavó con HCl 1N frío, luego con salmuera; se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió en 600 g de sílice gel usando un gradiente de CH_2Cl_2 a 1:10 de EtOAc-CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título **ILf** como 54 g (94%) de aceite. H_1RMN ($CDCl_3$) δ 4,71 (d de d, 1), 4,04 (d de d, 1), 2,75 (d de d, 1), 2,16 (d de d, 1), 1,16 (s, 3), 1,25 (m, 1), 1,12 (s, 3).

Paso 6. (1S,6R,5E)-7,7-DIMETIL-3-OXABICICLO[4,1,0]HEPTAN-4,5-DIONA, 5-OXIMA.



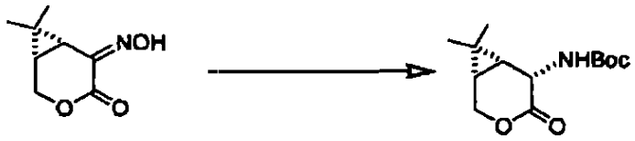
ILf **ILg**

Una solución de 42 g del producto del Paso precedente **ILf** y 300 mL de tolueno anhidro se trató con 102 mL de 90% de ter-butilnitrito. La mezcla agitada se calentó y se enfrió en forma alternada según la necesidad a medida que se

1717 1719

agregaban 45 g de terbutóxido de potasio en 6 porciones durante 20 minutos a 30-35°C. Luego se agregó 180 mL de metanol anhidro, la temperatura se elevó a 40°C, y se continuó la agitación a 40°C durante 2,5 hr. La mezcla se enfrió, se inactivó con una solución fría de 1,1 L de 10% de HCl acuoso y 20 mL de HCl 12N, luego se extrajo con EtOAc-tolueno (3:1). Los extractos se lavaron con 5% de $NaCHO_3$ acuoso, luego salmuera; se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo (25 g) se cromatografió sobre 150 g sílice gel usando un gradiente de CH_2Cl_2 a 35:65 EtOAc-CH_2Cl_2 para obtener 15 g (29%) del compuesto del título **ILg** como un aceite. H^1RMN ($CDCl_3$) δ 4,82 (d de d, 1), 4,55 (d de d. 1), 2,40 (d, 1), 1,49 (m, 1), 1,27 (s, 3), 1,18 (s, 3).

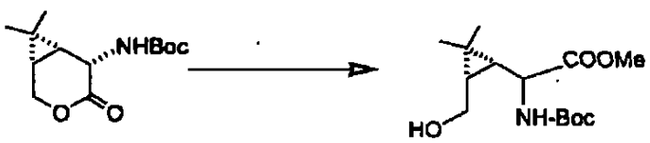
Paso 7.



ILg **ILh**

Una solución de 18 g del producto del Paso precedente **ILg** y 400 mL EtOAc se trató con 32 g de di-ter-butildicarbonato (Boc_2O), y 2,0 g de 10% de Pd sobre carbón. La mezcla se hidrogenó a 2,5 atm durante 18 hr., se filtró, y el filtrado se evaporó para dejar 36 g del compuesto del título mezclado con Boc_2O, que se llevó directamente al paso siguiente. Una porción se cromatografió para obtener **ILh** como compuesto del título puro: H^1RMN (DMSO-d_6) δ 7,28 (d, NH), 4,764,64 (m, 2), 4,44 (d, 1), 1,40 (s, 9), 1,24 (m, 1), 1,11 (m, 2), 1,07 (s, 3), 0,99 (s, 3).

Paso 8. ALFA(S)-[[(1,1-DIMETILETOXI)CARBONIL]AMINO]-3-(HIDROXIMATIL)-2,2-DIMETILCICLOPROPANACETATO DE (1R,3S)-METILO



ILh **ILI**

1718

Una solución de 35 g de **ILh** la mezcla producto del Paso precedente y 350 mL de metanol anhidro se trató con 12 g de K_2CO_3 anhidro finamente molido. La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 hr., se concentró al vacío con un baño a 25°C, y luego se inactivó con 0,6 L de 10% de KH_2PO_4 acuoso. La solución se extrajo con EtOAc-hexano (95:5; 2 x 200 mL), los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y el filtrado se evaporó al vacío para dejar **ILi** 22 g (70%) del compuesto del título como una mezcla gomosa de los dos epímeros en una relación α-S/α-R de 8:2, que no tuvo que separarse para el presente fin. Una porción se cromatografió con Et_2O-hexano (60:40) para obtener un epímero α-S puro del compuesto del título: H^1RMN ($CDCl_3$) δ 5,2 (br s, 1), 4,05 (br s, 1), 3,81 (m, 1), 3,76 (s, 3), 3,65 (m, 1), 1,43 (s, 9), 1,14 (s, 3), 1,06 (s, 3), 1,05 (m, 1), 0,86 (m, 1). Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25}$ -62,9° (c=1, MeOH). Análisis elemental: teoría C 58,52, H 8,77, N 4,87; encontrado C 58,48, H 8,75, N 5,10.

La elución adicional proveyó el epímero α-R del compuesto del título: H^1RMN ($CDCl_3$) δ 4,95 (br d, 1), 4,03 (m, 1), 3,82 (m, 1), 3,78 (s, 3), 3,71 (m, 1), 1,44 (s, 9), 1,13 (m, 1), 1,10 (s, 3), 1,08 (s, 3), 0,86 (m, 1). Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25}$ -32,8° (c=1, MeOH). Análisis elemental: teoría C 58,52, H 8,77, N 4,87; encontrado C 58,46, H 8,69, N 4,74.

Paso 9. 3-(1,1-DIMETILETIL)-2-METIL ÉSTER DEL ÁCIDO (1R,5S)-6,6-DIMETIL-,3-AZABICICLO[3,1,0]HEXANO-2(S),3-DICARBOXÍLICO



ILi ILj

Una solución de 21,6 g de trifenilfosfina y 250 mL de THF anhidro se enfrió hasta -10°C y se trató gota a gota con 16,2 g de diisopropilazodicarboxilato a

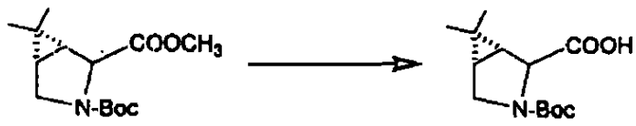
1718 1721

medida que la temperatura de la reacción se elevó hasta +5°C. Luego de 5 minutos de agitación adicional, la mezcla se trató una solución de 19,7 g de **ILi** la mezcla producto del Paso precedente en 35 mL THF. Luego de 10 minutos de agitación adicional, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 hr., se enfrió y se evaporó al vacío. El residuo se transfirió a un embudo de separación con un total de 450 mL de metanol-agua (1:1), y la mezcla de dos fases se extrajo con hexano (7 x 225 mL). Los extractos combinados se lavaron con 20 mL de metanol-agua (1:1), luego salmuera; se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se evapora al vacío. El residuo se absorbió en 400 mL de hexano, se filtró por succión a través de un tapón de 30 g de sílice gel, y el tapón de sílice se eluyó con un adicional de 210 mL de EtOAc-hexano (1:9). Los filtrados combinados se evaporaron al vacío para dejar 12,8 g (69%) del compuesto del título **ILj** como una mezcla gomosa de 2 epímeros, contaminados con una pequeña cantidad de diisopropilhydrazindicarboxilato, aunque apropiados para las reacciones posteriores.

El epímero S puro del Paso precedente se trató de la misma manera para lograr el epímero S puro del compuesto del título: H^1RMN ($CDCl_3$) δ 4,21 y 4,09 (s+s, 1), 3,75 (s, 3), 3,65 (m, 1), 3,41 (m, 1), 1,44 y 1,39 (s+s, 9), 1,38 (m, 2), 1,03 (s, 3), 0,98 y 0,97 (s+s, 3). Análisis elemental: teoría C 62,43, H ,8,61, N 5,20; encontrado C 61,82, H 8,67, N 5,15.

El epímero R del Paso precedente se trató de la misma manera para lograr el epímero R del compuesto del título: H^1RMN ($CDCl_3$) δ 4,49 y 4,30 (d+d, 1), 3,62 (s, 3), 3,59 (m, 1), 3,42 (m, 1), 1,65 (m, 1), 1,45 y 1,39 (s+s, 9), 1,36 (m, 1), 1,10 (s, 3), 0,99 (s, 3).

Paso 10.

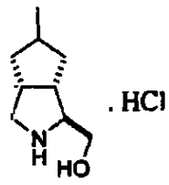


ILj IL

Una solución de 14,5 g de la mezcla producto **ILj** del Paso precedente y 270 mL de 1,4-dioxano se trató con 135 mL de LiOH acuoso 1M, y la mezcla se calentó a 80°C durante 4 hr. La mezcla se enfrió, se concentró al vacío hasta la mitad del volumen, se diluyó con 200 mL agua, y se extrajo con hexano. La fase de agua se congeló y se trató con una solución de 9 ml de HCl 12N en 50 mL de 10% de KH_2PO_4 acuoso, y luego se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se evapora al vacío para dejar el compuesto del título **IL** como 10,8 g (78%) de goma, > 90% químicamente y diateroméricamente pura por PMR, y apropiada para la síntesis posterior: H^1RMN ($CDCl_3$) δ 4,20 y 4,11 (s+s, 1), 3,62 (m, 1), 3,44 (m, 1), 1,68 y 1,45 (d+unk, 1), 1,46 y 1,40 (s+s, 9), 1,45 (m enterrado bajo 1,46, 1), 1,07 (s+s, □ □= 2 Hz, 3), 0,99 y 0,95 (s+s, 3).

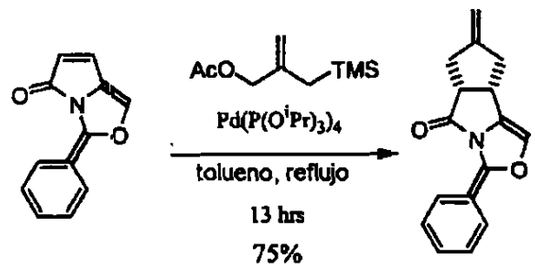
Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando los intermediarios **IL** se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

Ejemplo L Preparación del intermediario de Fórmula L



L

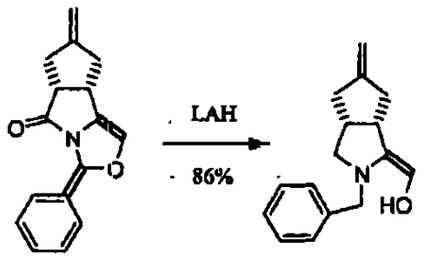
Paso 1



La **Lb**

A una mezcla de **La** (10,0 g, 50,0 mmole), acetato de 2-[(trimetilsilil)metil]-2-propanen-1-ilo (22,0 g, 118 mmole) y fosfito de triisopropilo (18,6 g, 89,2 mmole) en tolueno (50 ml) se agregó acetato de paladio (II) (2,5 g, 11 mmole) con agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar. Se calentó hasta 120°C (baño de aceite) durante trece horas. El enfriamiento hasta alcanzar la temperatura ambiente seguido de cromatografía flash (CH_2Cl_2: Hexano = 4:1) proveyó 9,55 gramos de **Lb** (75%). $[\square]^{25}$ = +132 ° ($CHCl_3$). HRMS (FAB) Calculado para $C_{18}H_{18}NO_2$ (MH+): 256,1338; encontrado: 256,1340.

Paso 2



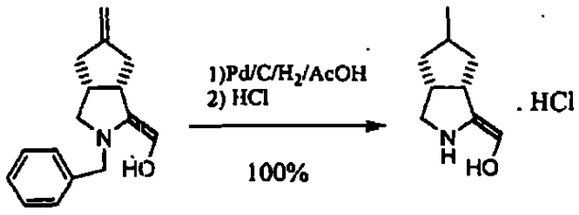
Lb **Lc**

A una solución de **Lb** (2 g, 7,8 mmol) en THF anhidro (50 ml) se agregó LAH (1,13 g, 28,9 mmol) en pequeñas porciones a 0°C. La mezcla luego se reflujó durante seis horas antes de enfriar hasta 0°C. A la reacción se agregaron cuidadosamente 2 ml de H_2O, 2 ml de 15% de NaOH y 6 ml de H_2O. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado concentrado se cromatografió (2% de MeOH en

1722 1724

CH_2Cl_2) para dar 1,33 gramos de **Lc** (70%). HRMS (FAB) Calculado para $C_{16}H_{22}NO$ (MH+): 244,1701; encontrado: 244,1697.

Paso 3

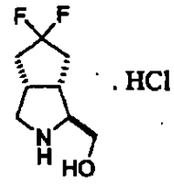


Lc **L**

Una mezcla del compuesto **Lc** (1,33 g, 5,46 mmol) y 10% de Pd sobre carbón (1,3 gram) en ácido acético (20 ml) se hidrogenó a 60 psi durante tres días. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de HCl 4N en dioxano y la solución se evaporó hasta secar. El compuesto **L** se obtuvo en 1,04 gramos (100%) como una mezcla a 1:1 de dos epímeros. HRMS (FAB) Calculado para $C_8H_{18}NO$ (MH+): 156,1388; encontrado: 156,1390.

Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando los intermediarios **L** se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

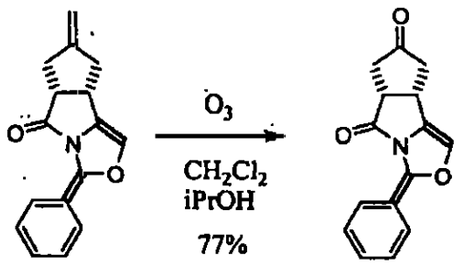
Ejemplo LI Preparación del intermediario de Fórmula LI



LI

Paso 1

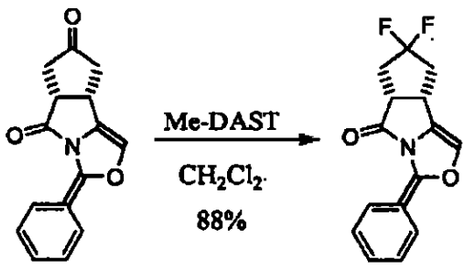
1723 1725



Lb **LIa**

El Compuesto Lb (2,6 g, 10,2 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 (30 ml) y $^{i}PrOH$ (10 ml) se ozonizó a -78°C hasta que persistió un color azulado (Aprox. 40 minutos). Se agregó sulfuro de dimetilo (10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La cromatografía flash (2% de MeOH en CH_2Cl_2) proveyó 2,32 gramos de **LIa** (77%). MS (MH+, FAB) = 257.

Paso 2

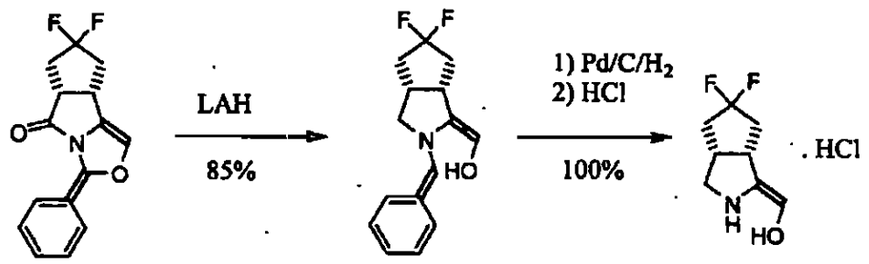


LIa **LIb**

A una solución de **LIa** (0,86 g, 3,35 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (30 ml) se agregó trifluoruro de dimetilaminoazufre (DAST de metilo, 2,23 g, 16,8 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Se agregó con cuidado a una mezcla de hielo y $NaCHO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se cromatografió (0,8 % de MeOH en CH_2Cl_2)

para dar **LIb** (0,82 g, 88%). HRMS (FAB) Calculado para $C_{15}H_{16}NO_2F_2$ (MH+): 280,1149; encontrado: 280,1152.

Paso 3

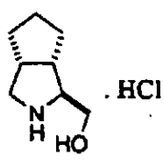


LIb **LIc** **LI**

Siguiendo los mismos procedimientos que se describen para la preparación de **L** a partir de **Lb** hasta **L** 0,44 gramos de **LIb** proveyeron 0,31 gramos de **LI** (92% en dos pasos). HRMS (FAB) Calculado para $C_8H_{14}NOF_2$ (MH+): 178,1043; encontrado: 178,1042.

Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando los intermediarios **LI** se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

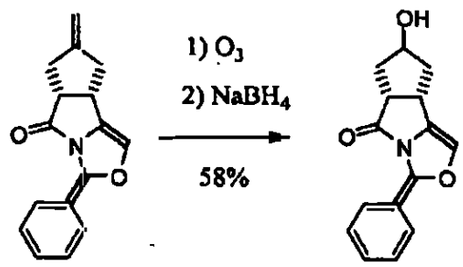
Ejemplo LII Preparación del intermediario de Fórmula LII



LII

1725

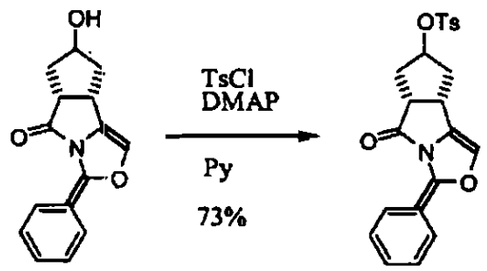
Paso 1



Lb **LIIa**

El Compuesto **Lb** (3,74 g, 14,7 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se ozonizó a -78°C hasta que persistió un color azulado (Aprox. 60 minutos). Se purgó con N_2 durante 5 min, y se agregó a una solución fría de $NaBH_4$ (4,44 g, 117 mmol) en 50 ml de EtOH/H_2O (1:1). Se agitó durante 12 hrs. a temperatura ambiente luego se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se cromatografió (2% de MeOH en CH_2Cl_2) para dar **LIIa** (2,19 g, 58%). HRMS (FAB) Calculado para $C_{15}H_{18}NO_3$ (MH+): 260,1287; encontrado: 260,1283.

Paso 2



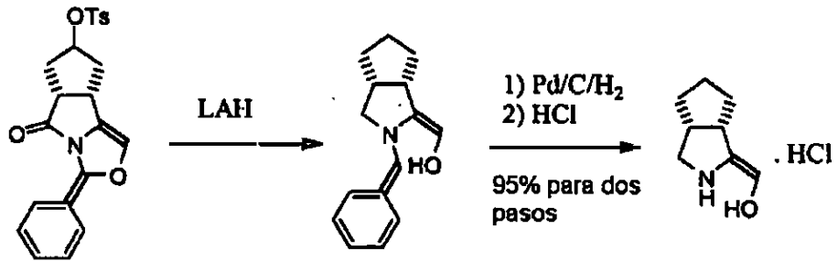
LIIa **LIIb**

A una solución de LIIa (2,18 g, 8,40 mmol) en piridina anhidra (50 ml) se agregaron cloruro de toluensulfonilo (3,2 g, 16,8 mmol) y N, N-dimetilaminopiridina (1,03 g, 8,40 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre 3% de ácido

1726 1725

cítrico y EtOAc. La fase orgánica se lavó con 3% ácido cítrico nuevamente, seguido de salmuera. Luego de quitar el solvente el residuo se cromatografió para dar **LIIb** (2,54 g, 73%). HRMS (FAB) Calculado para $C_{22}H_{24}SNO_5$ (MH+): 414,1375; encontrado: 414,1378.

Paso 3

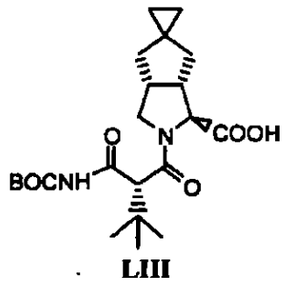


LIIb **LIIc** **LII**

Siguiendo los mismos procedimientos que se describen para la preparación de **L** a partir de **Lb** hasta **L**, 2,53 gramos de **LIIb** proveyeron 1,03 gramos de **LII** (95% en dos pasos). HRMS (FAB) Calculado para $C_8H_{16}NO$ (MH+): 142,1232; encontrado: 142,1233.

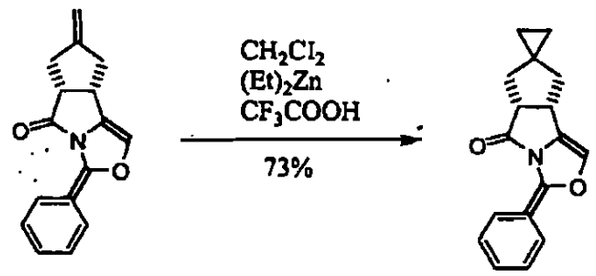
Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando los intermediarios **LII** se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

<u>Ejemplo LIII Preparación del intermediario de Fórmula LIII</u>



LIII

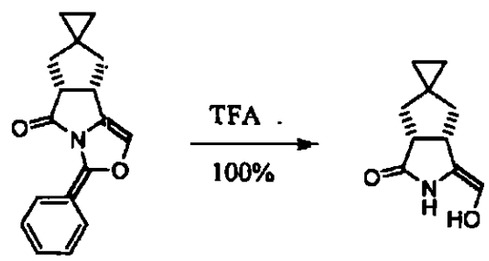
Paso 1



Lb **LIIIa**

A 7,84 mmol de dietil zinc (1N en hexano) en CH_2Cl_2 anhidro (30 ml) se agregó ácido trifluoroacético (0,893 g, 7,84 mmol) gota a gota a 0°C. Luego de agitar durante un adicional de 20 min se agregó diiodometano (2,10 g, 7,84 mmol), seguido de **Lb** (1 g, 3,92 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 en 20 min. El baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se inactivó a través de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con Na_2SO_4 saturado, seguido de salmuera y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió para dar **LIIIa** (4,61 g, 73%). HRMS (FAB) Calculado para $C_{17}H_{20}NO_2$ (MH+): 270,1494; encontrado: 270,1497.

Paso 2

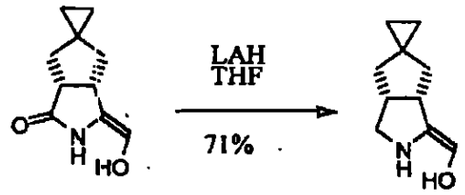


LIIIa **LIIIb**

Se agregó ácido trifluoroacético (TFA, 10 ml) a una solución de **LIIIa** (4,6 g, 17,1 mmol) en THF (20 ml) y H_2O (20 ml) a temperatura ambiente. Luego de agitar durante la noche los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se repartió entre $NaCHO_3$ saturado y EtOAc. La fase de agua se extrajo nuevamente con EtOAc cinco veces. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se

concentró. El residuo se cromatografió para dar **LIIIb** (3,1 g, 100%). HRMS (FAB) Calculado para $C_{10}H_{16}NO_2$ (MH+): 182,1181; encontrado: 180,1182.

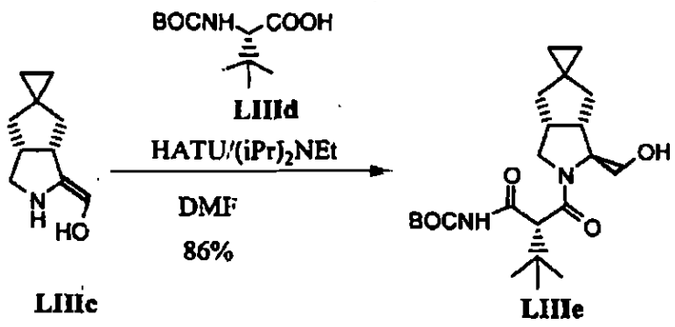
Paso 3



LIIIb **LIIIc**

LAH (1,76 g, 46,3 mmol) se agregó a **LIIIb** en THF anhidro (50 ml) en pequeñas porciones a 0°C. La mezcla luego se reflujó durante seis horas antes de enfriar hasta 0°C. A la reacción se agregaron cuidadosamente 2 ml de H_2O, 2 ml de 15% de NaOH y 6 ml de H_2O. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado concentrado se cromatografió (30% de MeOH en CH_2Cl_2 con 1 % de NH_4OH) para dar 0,39 gramos de **LIIIc** (71 %). HRMS (FAB) Calculado para $C_{10}H_{18}NO$ (MH+): 168,1388; encontrado: 168,1389.

Paso 4

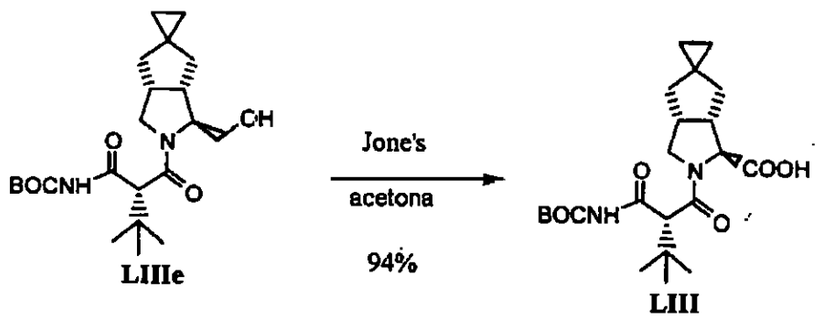


LIIIc **LIIIe**

A una mezcla de **LIIIc** (0,5 g, 2,99 mmol), **LIIId** (0,69 g, 2,99 mmol) y HATU (1,14 g, 3 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se agregó N, N-diisopropiletilamina (1 ml, 5,89 mmol)) a 0°C. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. La mezcla de reacción se repartió entre H_2O y EtOAc. La fase orgánica se lavó

sucesivamente con 3% de ácido cítrico, $NaHSO_4$ saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto **LIIIe** (0,9788, 86%) así obtenido fue lo suficientemente puro para el paso siguiente. HRMS (FAB) Calculado para $C_{21}H_{37}N_2O_4$ (MH+): 381,2910; encontrado: 381,2749.

Paso 5

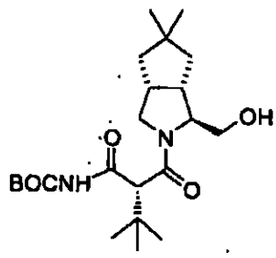


A una solución de **LIIIe** (0,49 g, 1,29 mmol) en acetona (20 ml) se agregó reactivo de Jones (2 ml de solución 2,5M, 5 mmol) a 0°C. Se agitó a 0 °C durante 20 min, luego a temperatura ambiente durante 30 hrs. A esta mezcla se agregaron sucesivamente EtOAc (50 ml), Na_2SO_4 anhidro (3 g), celite (2 g) y ^iPrOH (1 ml). Se agitó vigorosamente durante 20 min. El sólido se eliminó por filtración. El filtrado se lavó con 3% de ácido cítrico, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (3% de MeOH en CH_2Cl_2, 0,5% de ácido acético) para dar **LIII** (0,48 g, 94%). HRMS (FAB) Calculado para $C_{21}H_{35}N_2O_5$ (MH+): 395,2546; encontrado: 395,2543.

Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando los intermediarios LIII se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

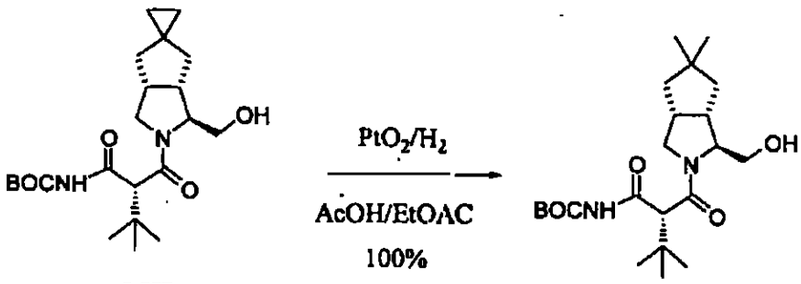
Ejemplo LIV Preparación del intermediario de Fórmula LIV

1730 1732



LIV

Paso 1



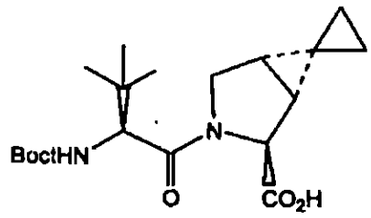
LIIIe **LIV**

El Compuesto **LIIIe** (0,41 g, 1,08 mmol) en una mezcla de solvente de AcOH (10 ml) y EtOAc (20 ml) que contenía PtO_2 (1 g) se hidrogenó bajo 1 atm de H_2 durante 3 hrs. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar LIV (0,41 g, 100%). HRMS (FAB) Calculado para $C_{21}H_{39}N_2O_5$ (MH+): 383,2910; encontrado: 383,2906.

Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando los intermediarios LIV se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

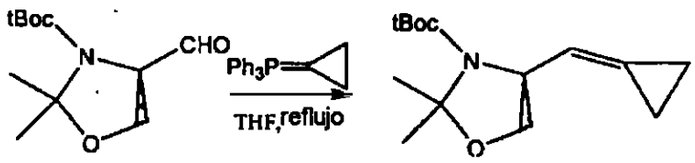
Ejemplo LV Preparación del intermediario de Fórmula LV

1731 1733



LV

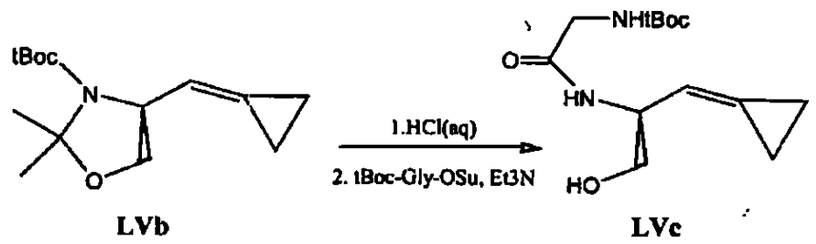
Paso 1



LVa **LVb**

Se agregó bis(trimetilsilil)amida de potasio (158 ml de una solución 0,5M en tolueno; 79 mmol) a una suspensión agitada de bromuro de ciclopropiltrifenilfosfonio (33,12 g; 86,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (130 ml) y la mezcla naranja resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante un período de 1 h., antes del agregado del aldehído **LVa** (9,68 g; 42,2 mmol) en THF (8 ml). La reacción luego se reflujó bajo una atmósfera de nitrógeno durante un período de 2h. Luego de enfriar, se agregaron metanol, éter dietílico y sal de Rochelles. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró bajo presión reducida. El producto de reacción en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc-hexano (1:99) a EtOAc-hexano (5:95) para dar el alqueno **LVb** (8,47 g) como un aceite amarillo.

Paso 2

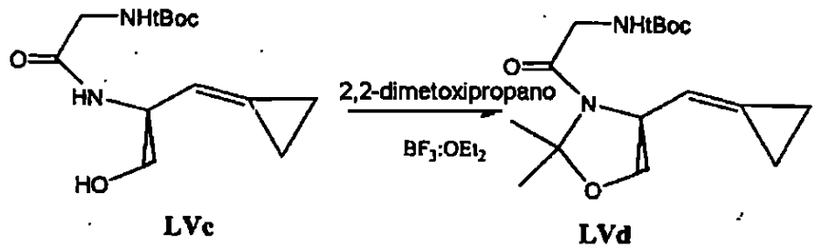


LVb **LVc**

Una solución de HCl 1M en MeOH/MeOAc se preparó a través del agregado de 14,2 ml de cloruro de acetilo gota a gota en metanol frío y la disolución de la solución resultante a 200 ml a temperatura ambiente. El carbamato **LVb** (9,49 g; 37,5 mmol) se disolvió en metanol (12 ml) y se agregó a HCl 1M en MeOH/MeOAc (150 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo. La mezcla resultante se mantuvo a esta temperatura durante 1 h., luego el baño de hielo se eliminó y se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para dar como rendimiento un aceite amarillo que se usó en el paso siguiente sin purificación.

El aceite amarillo se disuelven en una mezcla de THF (30 ml) y MeOH (20 ml) y se trató con trietilamina (15 ml; 108 mmol) hasta que la solución tuvo un pH = 9-10. Luego de colocar en un baño de hielo, la mezcla se trató con N-Boc-Gly-OSu (11,22 g; 41 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol (1-3%) en diclorometano proveyendo la amida deseada **LVc** (9,09 g).

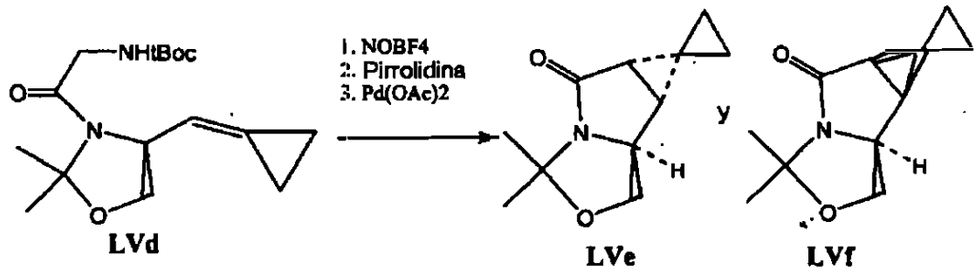
Paso 3



LVc **LVd**

El alcohol **LVc** (9,09 g; 33,6 mmol) se disolvió en acetona (118,5 ml) y se trató con 2,2-dimetoxipropano (37,4 ml;304 mmol) y BF_3:Et_2O (0,32 ml; 2,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un período de 5,5 h. La solución de la reacción se trató con algunas gotas de trietilamina y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 5-25% de EtOAc en hexanos para dar el N,Oacetal **LVd** (8,85 g).

Paso 4



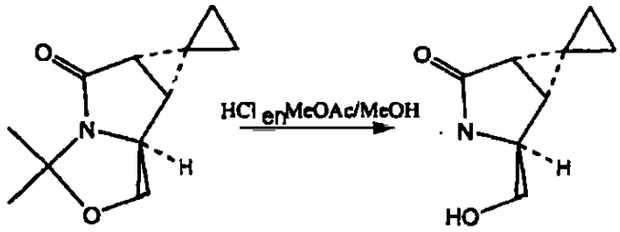
LVd **LVe** **LVf**

El carbamato **LVd** (8,81 g; 28,4 mmol) se disolvió en acetonitrilo (45 ml) y la solución se enfrió hasta -40°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron piridina (6,9 ml; 85,3 mmol) seguido de tetrafluoroborato de nitrosio (6,63 g; 56,8 mmol) y la mezcla de reacción resultante se mantuvo por debajo de 0°C hasta que la TLC indicó que no quedaban restos de material inicial (aprox. 2,25 h.). Se agregó pirrolidina (20 ml; 240 mmol) y el baño de frío se retiró y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. y luego los volátiles se

eliminaron bajo presión reducida. El residuo se pasó rápidamente a través de un tapón de sílice gel para dar un aceite amarillo.

El aceite amarillo se disolvió en benceno anhidro (220 ml) y se agregó acetato de paladio (0,317 g; 1,41 mmol) antes de calentar la mezcla resultante hasta el reflujo, bajo una atmósfera de nitrógeno durante un período de 1,5h. Luego de enfriar, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo oscuro se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc-hexano (1:4) para dar I) la trans- pirrolidinona **LVe** (1,94 g) seguido de ii) la cis-pirolidinona **LVf** (1,97 g).

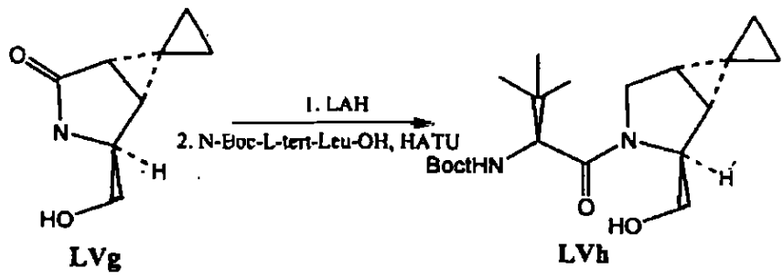
Paso 5



LVe **LVg**

Se agregó HCl 1M recién preparado en MeOAc/MeOH (10 ml; como se describió con anterioridad) al N,O-acetal **LVe** y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 0-4% de MeOH en diclorometano como eluyente para dar el alcohol deseado **LVg** (1,42 g), un aceite amarillo.

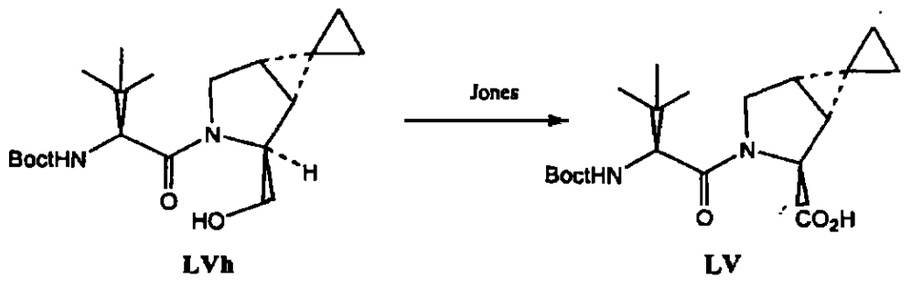
Paso 6



A una solución de la lactama **LVg** (1,29 g; 8,44 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (55 ml) se agregó hidruro doble de litio y aluminio (2,40 g; 63,2 mmol) y la mezcla resultante se refluió durante 8 h. Luego de enfriar, se agregaron agua, seguido de 15% de NaOH acuoso y la mezcla resultante se filtró a través de celite y el sólido se lavó minuciosamente con THF y MeOH. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió nuevamente en diclorometano, se secó y se concentró bajo presión reducida para dar la pirrolidina, usada sin purificación.

Se agregó base de Hunigs (4,5 ml; 25,8 mmol) a una mezcla de N-Boc-L-ter-Leu-OH (1,76 g; 7,6 mmol), La pirrolidina en bruto y HATU (2,89 g; 7,6 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a -60°C, bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción resultante se dejó llegar hasta alcanzar la temperatura ambiente lentamente, durante la noche. Se agregó EtOAc y la solución amarilla se lavó con HCl acuoso diluido, bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos (1:3) para dar la amida deseada **LVh** (2,00 g).

Paso 7



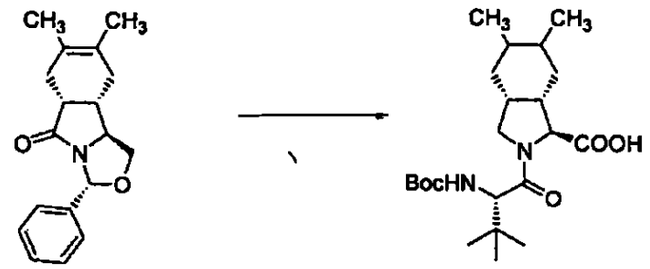
LVh **LV**

El alcohol **LVh** (2,00 g; 5,67 mmol) se disolvió en acetona (116 ml) y se enfrió en un baño de hielo durante 10 min. Esta solución luego se agregó a un reactivo de Jones enfriado (14,2 ml; aprox. 2 mmol/ml) y la mezcla resultante se agitó a 5°C durante 0,5h y el baño de frío se eliminó. La reacción se agitó durante un adicional de 2h. a temperatura ambiente, antes de agregar al sulfato de sodio (28,54 g), celite (15 g) en EtOAc (100 ml). Se agregó isopropanol (15 ml) luego de 1 min y luego se agitó durante un adicional de 10 min. y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, proveyendo un aceite marrón que se disolvió en EtOAc. Esta solución se lavó con agua, 3% de ácido cítrico acuoso, salmuera, se secó y se concentró para dar el ácido carboxílico deseado **LV** (1,64 g) como un sólido blanco.

NOTA: Alternativamente el ácido XXIVc, el ácido XXVIg, XXVIII, pudieron sintetizarse siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente en buenos rendimientos. Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando los intermediarios LV se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

Ejemplo LVI Preparación del intermediario de Fórmula LVI

1737 1739

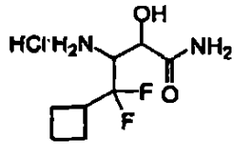


LVIa LVI

La síntesis de **LVIa** se logró siguiendo el procedimiento reportado en Bailey, J, H.; Cherry, D, T.; Crapnell, K, M.; Moloney, M. G.; Shim, S. B.; Bamford, M. J.; Lamont, R. B. Tetrahedron (1997), 53, 11731. Éste se convirtió en **LVI** similar al procedimiento para **LIII** (Paso 2 to Paso 5)

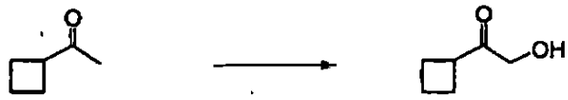
Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando los intermediarios LVI se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

Ejemplo LVII Preparación del intermediario de Fórmula LVII



LVII

Paso 1



LVIIa **LVIIb**

A la solución agitada de TFA (22,6 mL, 305 mmol), agua (120 mL) y [bis(trifluoroacetoxi)iodo]benceno (131 g, 305 mmol) en acetonitrilo (600 mL) se agregó ciclobutil metil cetona **LVIIa** (15,0 g, 153 mmol). La solución resultante se calentó hasta el reflujo y se agitó durante 4 h. El acetonitrilo se eliminó al vacío.

1738 1240

Se agregó agua (120 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (2 X 500 mL). La solución orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía flash con 30% de Et_2O/hexano para dar 8,82 g de **LVIIb** (51 %).

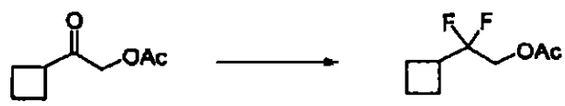
Paso 2



LVIIb **LVIIc**

A la solución de **LVIIb** (1,4 g, 12,3 mmol), anhídrido acético (1,3 mL, 13,5 mmol) y trietilamina (3,4 mL, 24,5 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se agregó DMAP (0,67 g, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de agregar 5% de H_3PO_4 (50 mL). Luego de que las fases se separaron, la fase de agua se extrajo con CH_2Cl_2 (2 X 50 mL). La solución orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío to 2,0 g producto en bruto **LVIIc.**

Paso 3

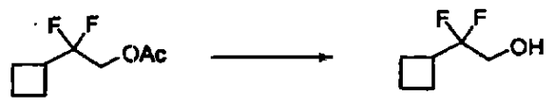


LVIIc **LVIId**

La mezcla de **LVIIc** (1,9 g, 12,2 mmol) y DAST (trifluoruro de dietilamino azufre, 3,0 mL, 22,3 mmol) se calentó hasta 50°C y se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió luego lentamente en agua helada (50 mL), y se extrajo con éter dietílico (3 X 50 mL). La solución orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía flash con 10-40% de Et_2O/hexano para dar 0,62 g de **LVIId** (29%) y 0,68 g de material inicial **LVIIc.**

1739 1740

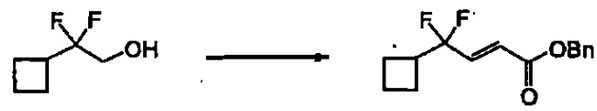
Paso 4



LVIId **LVIIe**

La mezcla de **LVIId** (3,10 g, 17,4 mmol) e hidróxido de litio (0,84 g, 34,8 mmol) en agua (10 mL) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 6 h antes de diluir con agua (50 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 X 60 mL). La solución orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró cuidadosamente al vacío para dar **LVIIe** 2,68 g producto en bruto.

Paso 5



LVIIe **LVIIf**

La solución del compuesto **LVIIe** y reactivo de Dess-Martin en CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de agregar $Ph_3P{=}CHCO_2Bn$ y se continuó la agitación durante otras 20 h. Se agregó éter dietílico seguido de soluciones saturadas de NaS_2O_3 y $NaCHO_3$. Luego de agitar durante 15 min, las fases se separaron. La solución orgánica se lavó con $NaCHO_3$ saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía flash para dar el producto deseado **LVIIf**.

Paso 6

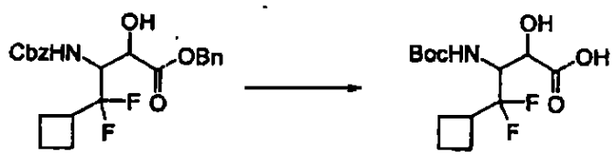


LVIIf **LVIIg**

El Compuesto **LVIIg** se preparó como se describió con anterioridad (Paso 4, Ejemplo XXXXIII) con cantidades apropiadas de reactivos.

1740 1742

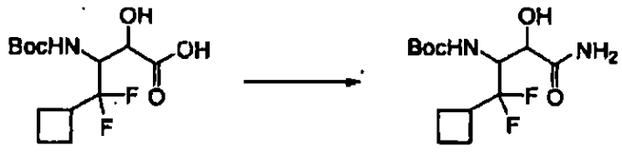
Paso 7



LVIIg **LVIIh**

La hidrogenación catalítica de **LVIIg** sobre 10% de Pd/C en MeOH seguido de tratamiento con BOC_2O en $NaCHO_3$/THF/agua producirá **LVIIh**.

Paso 8



LVIIh **LVIIi**

La conversión de **LVIIh** en el compuesto **LVIIi** seguirá los procedimientos descritos anteriormente (Paso 5, Ejemplo XXVIII).

Paso 9

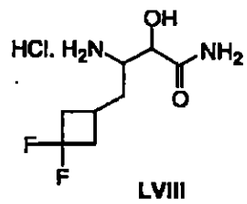


LVIIi **LVII**

La conversión de **LVIIi** en el compuesto **LVII** sigue los procedimientos descritos anteriormente (Paso 9, Ejemplo XXIII).

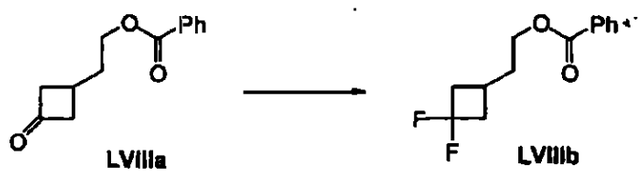
Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando los intermediarios **LVII** se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

Ejemplo LVIII Preparación del intermediario de Fórmula LVIII



LVIII

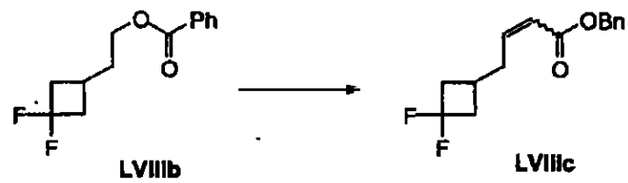
Paso 1



LVIIIa **LVIIIb**

A una solución del compuesto **LVIIIa** [para la preparación de **LVIIIa** ver J. Ramnauth y E. Lee-Ruff, Can. J. *Chem.,* 2001, 79, 114-120] (3 g) en diclorometano (75 mL) se agregó DAST (Trifluoruro de dietilamino azufre, 9,1 mL) lentamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió lentamente en hielo/ solución saturada de bicarbonato de sodio (100/200 mL) con agitación. Se agregó 200 mL de diclorometano y la fase orgánica se separó y se lavó con solución fría saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación a través de cromatografía en columna (5/95 EtOAc/hexanos) produjo 2,59 g de **LVIIIb.**

Paso 2

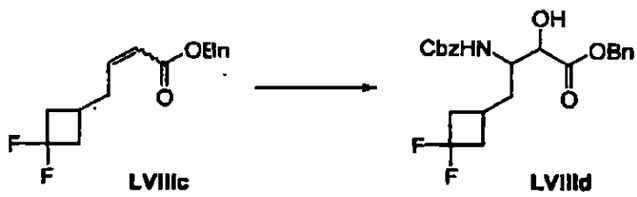


LVIIIb **LVIIIc**

El Compuesto **LVIIIb** (3,42 g) se disolvió en THF/MeOH (1/1, 50 mL). A este se agregó una solución de carbonato de potasio (1,97 g) en agua (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. y luego se

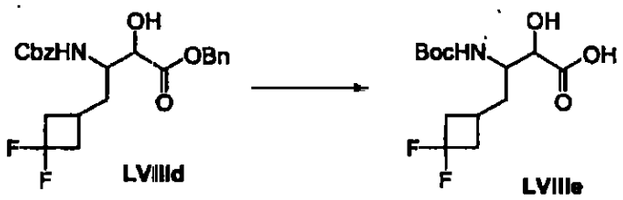
almacenó en el congelador (10°C) durante la noche. La mezcla de reacción se entibió hasta alcanzar la temperatura ambiente durante 3 hrs. cuando la TLC indicó el consumo completo de **LVIIIb.** Se agregó salmuera (100 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con éter etílico (3 x 100 mL). La fase de éter se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para lograr un residuo (2,77 g) que se procesó en forma adicional sin purificación. El residuo así obtenido se disolvió en CH_2Cl_2/DMSO (6/1, 140 mL). A esta solución se agregó (trifenilfosforaniliden)acetato de bencilo (11,7 g) y luego periodinano de Dess-Martin (12,09 g, en tres porciones iguales) con cuidado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. y se inactivó con solución fría de bicarbonato de sodio (200 mL) y se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL). La fase de CH_2Cl_2 se separó y se lavó con solución al 10% de $Na_2S_2O_3$ (125 mL), solución $NaCHO_3$ (125 mL), agua (125 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna usando 50/50 de CH_2Cl_2/hexanos para lograr el compuesto requerido, LVIIIc (2,25 g).

Paso 3



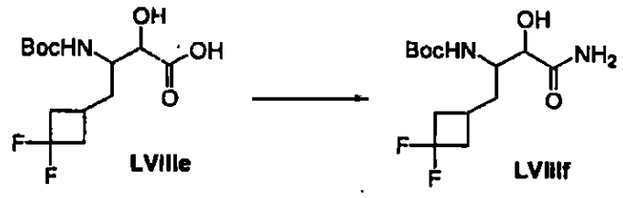
El Compuesto **LVIIId** se preparó como se describió con anterioridad (Paso 4, Ejemplo XXXXIII) con cantidades apropiadas de reactivos.

Paso 4



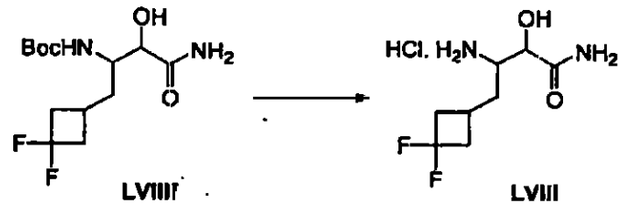
La hidrogenación catalítica de **LVIIId** sobre 10% de Pd/C en MeOH seguido del tratamiento con BOC_2O en $NaCHO_3$/THF/agua producirá **LVIIIe**.

Paso 5



La conversión de **LVIIIe** en el compuesto **LVIIIf** seguirá los procedimientos descritos anteriormente (Paso 5, Ejemplo XXVIII).

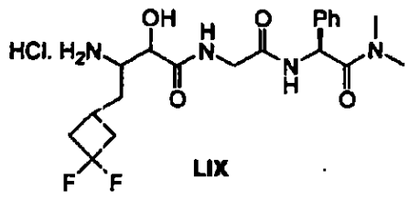
Paso 6



La conversión de **LVIIIF** en el compuesto **LVIII** seguirá los procedimientos descritos anteriormente (Paso 9, Ejemplo XXIII). Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando los intermediarios **LVIII** se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

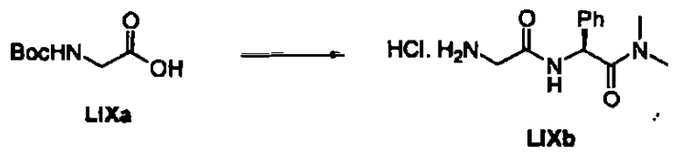
1744 1243 1246

Ejemplo LIX Preparación del intermediario de Fórmula LIX



LIX

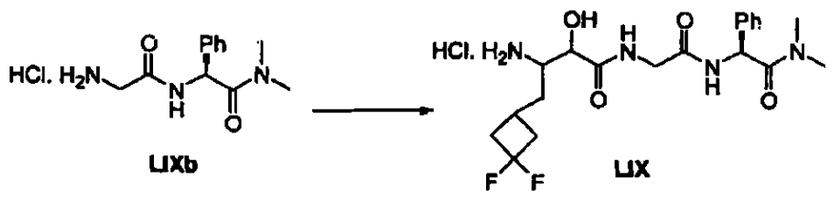
Paso 1



LIXa **LIXb**

La glicina protegida con N-Boc comercial **LIXa** se reaccionó con la amina **XV** del Ejemplo XV del modo previamente descrito en el Ejemplo XXI, Paso 4. El intermediario resultante se trató luego con HCl del modo previamente descrito en el Ejemplo XXIII, Paso 9 para lograr el producto **LIXb**.

Paso 2

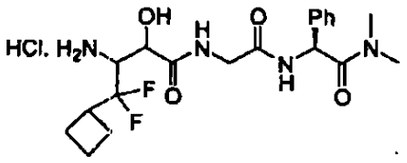


LIXb **LIX**

El ácido **LVIIIe** (del paso anterior) puede reaccionarse con **LIXb** del modo previamente descrito en el Ejemplo XXI, Paso 4. El intermediario resultante puede tratarse luego con HCl del modo previamente descrito en el Ejemplo **XXIII,** Paso 9 para lograr el producto **LIX**.

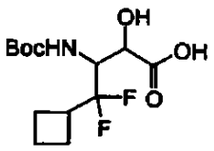
Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando los intermediarios **LIX** se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIX, y XXXX**

Ejemplo LX Preparación del intermediario de Fórmula LX

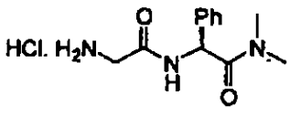


LX

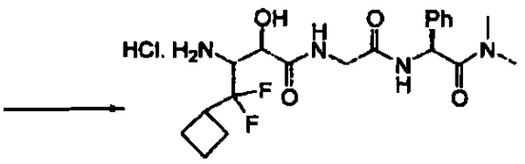
Paso 1



LVIIh



LIXb



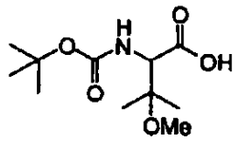
LX

El ácido **LVIIh** (del paso anterior) se reaccionó con **LIXb** del modo previamente descrito en el Ejemplo XXI, Paso 4. El intermediario resultante se trató luego con HCl del modo previamente descrito en el Ejemplo XXIII, Paso 9 para lograr el producto LX.

Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando los intermediarios **LIX** se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIX, y XXXX**

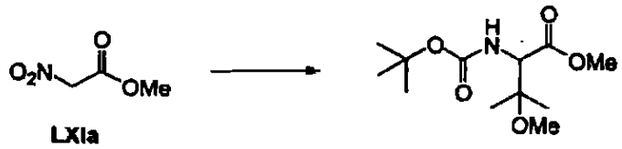
1745 1748

Ejemplo LXI Preparación del intermediario de Fórmula LXI



LXI

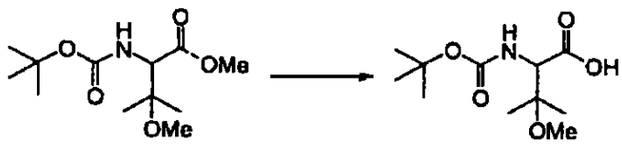
Paso 1



LXIa **LXIb**

A una solución del nitroacetato de metilo **LXIa** (3 g) en benceno (15 mL) se agregó dimetoxi propano (6,2 mL) y anhídrido acético (4,87 mL). La mezcla se reflujó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. Se sometió nuevamente a las condiciones anteriores. El residuo después de la concentración se llevó en EtOAc (100 mL) y se lavó con solución fría saturada de bicarbonato de sodio (3 x 75 mL), salmuera (100 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo del paso anterior se llevó en MeOH (150 mL). Se agregaron BOC_2O (6 g) y 10% de Pd/C (150 mg) y la mezcla se hidrogenó usando un globo lleno con hidrógeno gaseoso. Luego de 24 horas, se agregó algo más de 10% de Pd/C y se repitió el procedimiento. La mezcla de reacción luego se filtró a través de celite, se concentró, y se purificó a través de cromatografía en columna usando 5/95 hasta 10/90 EtOAc/hexanos para lograr 2,2 g de LXIb.

Paso 2

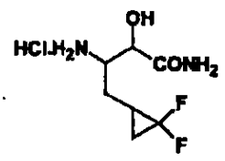


LXIb **LXI**

El Compuesto **LXIb** se preparó a partir de **LXI** en rendimiento cuantitativo usando procedimientos descritos con anterioridad para la conversión de **XXVIg** en **XXVIh** (ver Ejemplo XXVI).

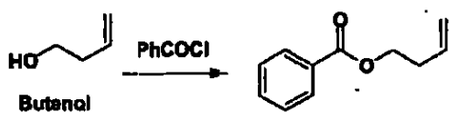
Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando los intermediarios **LVIII** se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

Ejemplo LXII Preparación del intermediario de Fórmula LXII



LXII

Paso 1:

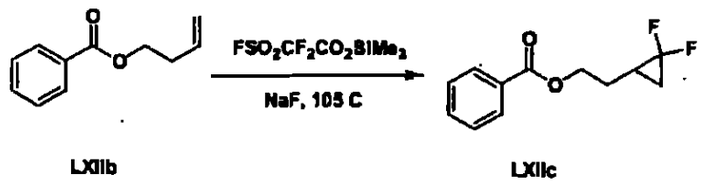


Butenol

LXIIa **LXIIb**

El butenol **LXIIa** se reaccionó del modo previamente descrito en el Ejemplo de Preparación XXXXIII paso 1 para lograr el producto **LXIIb**

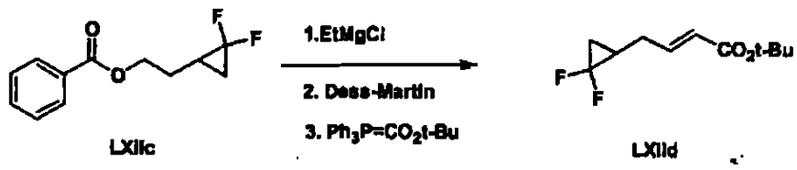
Paso 2:



LXIIb LXIIc

A 5,3 g (30 mmol) de **LXIIb** producto del paso 1 se agregó 25 mg de NaF. A 110°C, se agregó a través de un bombeador de jeringa 1,6 equiv (48 mmol, 12 g) de TMSfluorosulfonildifluoroacetato (TFDA) en 2h. Luego de 2h, la reacción se enfría hasta la temperatura ambiente. La purificación a través de cromatografía flash (3% EtOAc, Hexano, sílice) logró **LXIIc**, Producto del paso 2 (4,93 g).

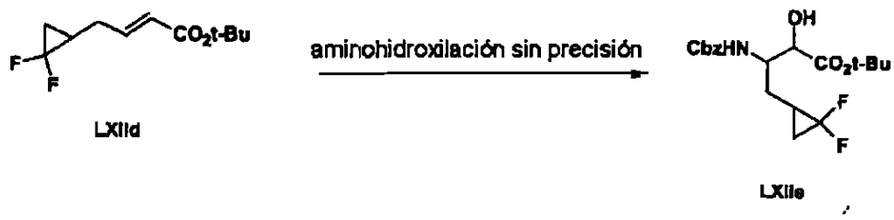
Paso 3:



LXIIc LXIId

El producto del paso 2, **LXIIc** (1 g) se trató del modo previamente descrito en el Paso 3 del Ejemplo de Preparación XXXXIII para lograr **LXIId**, Producto del paso 3 (0,89 g)

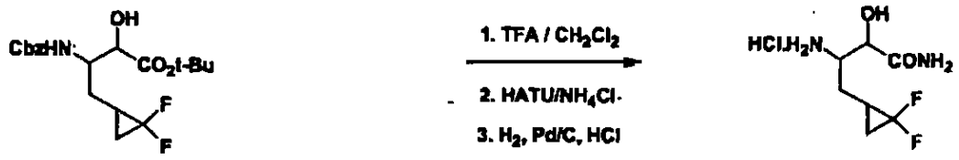
Paso 4:



LXIId LXIIe

El producto del paso 3, **LXIId** (3,2 g) se trató del modo previamente descrito en el Paso 4 del ejemplo de preparación XXXXIII para lograr el producto **LXIIe** (1,4 g).

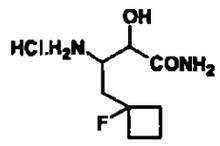
Paso 5:



LXIIe LXIIf

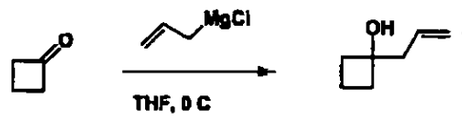
El producto del paso 4, **LXIIe** (0,54 g) se trató del modo previamente descrito en el Paso 5 luego paso 6 y finalmente paso 7 del Ejemplo de Preparación XXXXIII para lograr el producto **LXIIf** (0,24 g). Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando el intermediario **LXII** se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

Ejemplo LXIII Preparación del intermediario de Fórmula LXIII



LXIII

Paso 1:

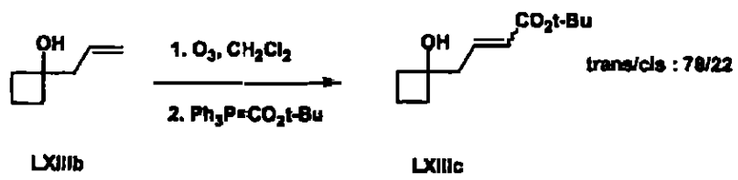


LXIIIa LXIIIb

A una solución a -78°C ciclobutanona (15 g, 214 mmol) en THF (100 mL) se agrega gota a gota Cloruro de alilmagnesio (2,0 M en THF, 1,1 equiv, 118 mL). Luego de 1 hora, la reacción se interrumpe a través del agregado de hielo y HCl 1,0 N (100 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (~200 ml) y la fase orgánica se separó; se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. La

concentración al vacío y la purificación a través de cromatografía sobre gel de sílice (10% de acetato de etilo en n-hexano) proveyó el producto **LXIIIb** (21 g).

Paso 2:

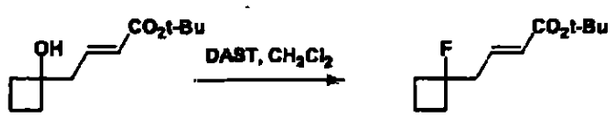


LXIIIb LXIIIc

A una solución a -78°C del producto del paso 1, **LXIIIb** (11,2 g) en CH_2Cl_2 (200 mL) se burbujea Ozono hasta que se observó un color azul persistente (luego de 1 hora). Se interrumpió el Ozono y N_2 se aplicó a la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se agregó Me_2S (10 equiv., 7,3 mL) y la reacción se entibió en forma gradual hasta alcanzar la temperatura ambiente durante la noche.

Luego de 18 horas, se agregó $Ph_3P{=}CHCOOtBu$ (40 g). Se continuó la agitación durante ~24 hrs. La evaporación al vacío dio el producto en bruto que se cromatografió sobre gel de sílice (10% de acetato de etilo en n-hexano) para dar el producto **LXIIIc** como una mezcla de isómeros (6,65 g de isómero trans) y (1,9 g de cis olefina).

Paso 3:

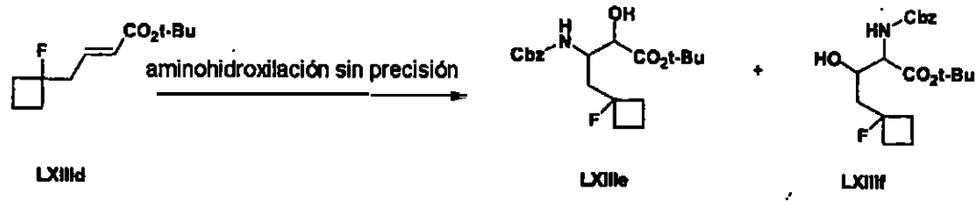


LXIIIc LXIIId

A una solución a 0°C de producto del paso 2, **LXIIIc** (0,21 g) en CH_2Cl_2 (3 mL) se agrega DAST (1,1 equiv., 0,135 mL). Luego de 15 minutos, la reacción se interrumpió a través del agregado una solución saturada, fría de Na_2CO_3 (150 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (~10 ml) y luego de agitar durante ~30 min la fase orgánica se separó; se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$

anhidro. La concentración al vacío y la purificación a través de cromatografía sobre gel de sílice (5% hasta 10% de CH_2Cl_2 en n-hexano) dio **LXIIId** (0,1 g; 47%).

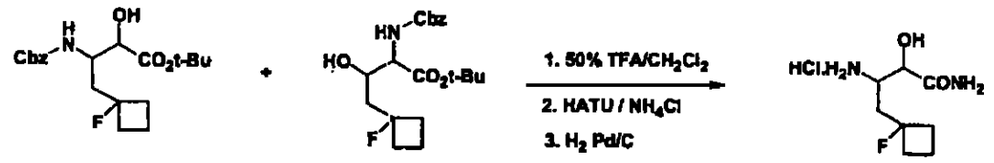
Paso 4:



LXIIId LXIIIe LXIIIf

El producto del paso 3, **LXIIId** (3,5 g) se trató del modo previamente descrito en el Paso 4 del ejemplo de preparación XXXXIII para lograr los productos **LXIIIe y LXIIIf** como una mezcla (3,25 g).

Paso 5:

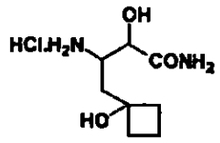


LXIIIe LXIIIf LXIII

Los productos del paso 4 (**LXIIIe+LXIIIf**) (2,3 g) se trataron del modo previamente descrito en el Paso 5 luego paso 6 y finalmente paso 7 del Ejemplo de Preparación XXXXIII para lograr el producto **LXIII** (0,47 g).

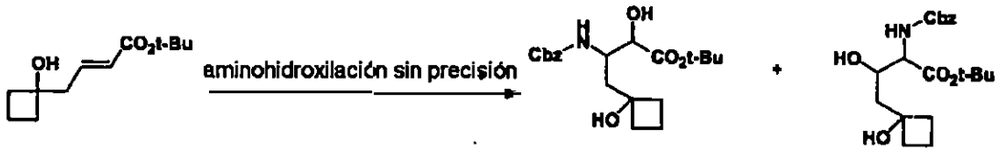
Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando el intermediario **LXII** se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

Ejemplo LXIV Preparación del intermediario de Fórmula LXIV



LXIV

Paso 1:



LXIIIc
"isómero trans"

LXIVa

LXIVb

El producto LXIIIc (1,36 g) se trató del modo previamente descrito en el Paso 4 del Ejemplo de Preparación XXXXIII para lograr los productos **LXIVa y LXIVb** como una mezcla (1,3 g).

Paso 2:



LXIVa

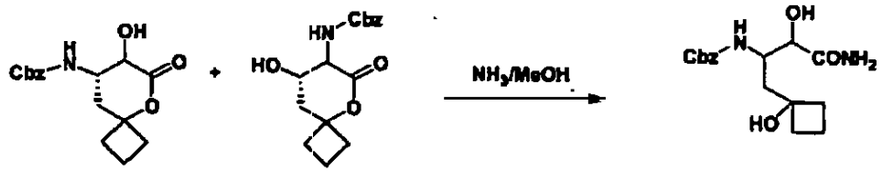
LXIVb

LXIVc

LXIVd

Una solución agitada de los productos del paso 1 (**LXIVa+LXIVb**) (1,2 g) en CH_2Cl_2 (40 ml) se trató con ácido trifluoroacético (40 ml). Luego de 45 minutos la mezcla de reacción se concentró hasta secar al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (2% de MeOH en CH_2Cl_2) para dar los productos **LXIVc y LXIVd** como una mezcla (0,97 g).

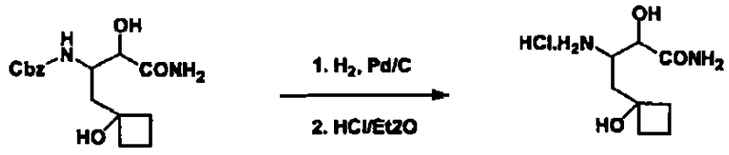
Paso 3:



LXIVc LXIVd LXIVe

A los productos del paso 2 (**LXIVc+LXIVd**) (0,4 g) se agregó 30 mL de NH_3 (2,0 M en MeOH). Luego de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró hasta secar al vacío. El residuo se sometió a cromatografía preparativa sobre gel de sílice (100% de CH_3CN) para dar el producto deseado **LXIVe** (0,3 g).

Paso 4:

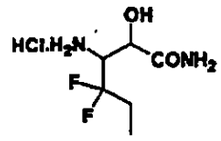


LXIVe LXIV

El producto del paso 3 **LXIVe** (0,054 g) se trató del modo previamente descrito en el Paso 7 del Ejemplo de Preparación XXXXIII para lograr el producto **LXIV** (0,032 g)

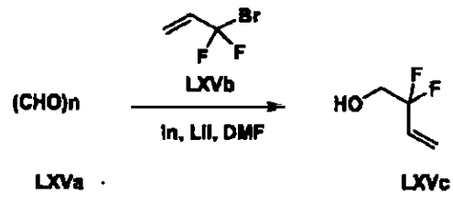
Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando el intermediario **LXII** se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

Ejemplo LXV Preparación del intermediario de Fórmula LXV



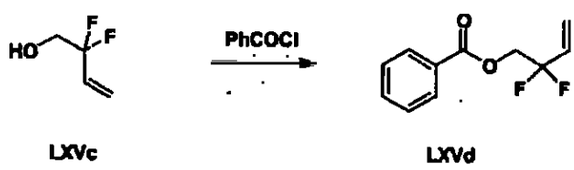
LXV

Paso 1:



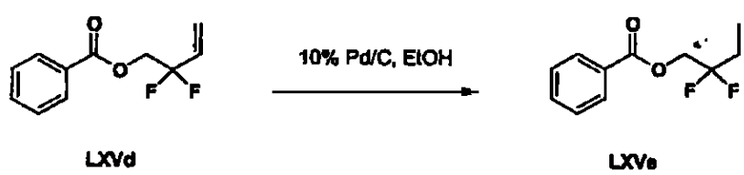
A una solución a temperatura ambiente de paraformaldehído **LXVa** (12 g, 400 mmol) y 1-bromo-1,1-difluorop-2-eno **LXVb** (6,3 g, 40 mmol) en DMF (100 mL) se agregó In(0) (6,5 g, 57 mmol) y LiI (0,4 g, 3 mmol). La emulsión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h . Luego de 48 h, la reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se diluyó con EtOAc (250 mL) y se lavó con H_2O (3 veces) luego salmuera. La fase orgánica se separó y finalmente se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. La evaporación al vacío dio el producto **LXVc**, que se usó como es directamente en el paso siguiente.

Paso 2:



El producto del paso 1, **LXVc**, (4 g, 37 mmol) se reaccionó del modo previamente descrito en el Ejemplo de Preparación XXXXIII paso 1 para lograr luego de la purificación a través de cromatografía sobre gel de sílice (10% a 50% de CH_2Cl_2 en n-hexano) el producto **LXVd** (4,3 g).

Paso 3:

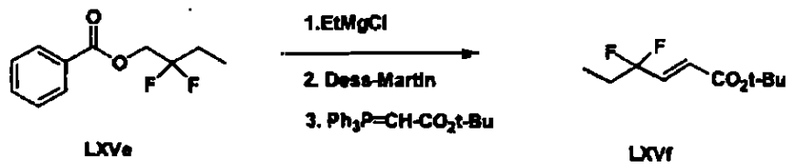


A una solución del producto del Paso 2, **LXVd** (3,8 g) en etanol (30 ml) se agregó 10% de Catalizador de Pd/C (0,76 g). La suspensión resultante se

1755

hidrogenó hasta que el experimento de RMN indicó el consumo completo del material inicial (~4 hrs.). El catalizador se eliminó por filtración a través de un tapón celite y se lavó con etanol. El filtrado combinado y los lavados se evaporaron al vacío hasta secar para dar el producto deseado, **LXVe** (3,8 g).

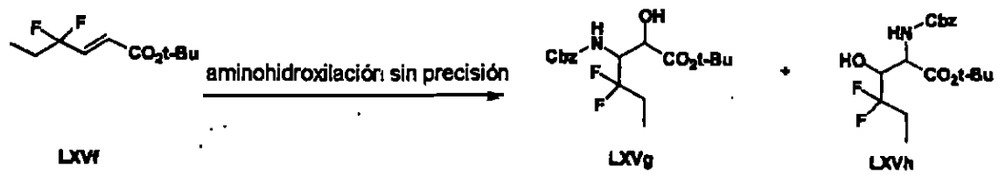
Paso 4:



LXVe LXVf

El producto del paso 3, **LXVe** (3,4 g) se trató del modo previamente descrito en el Paso 3 de XXXXIII para lograr el producto **LXVf** (2,5 g).

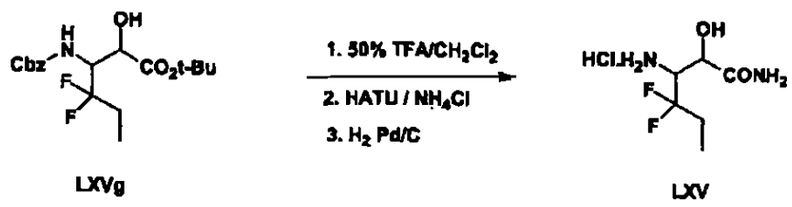
Paso 5:



LXVf LXVg LXVh

El producto del paso 4, **LXVf** (2 g) se trató del modo previamente descrito en el Paso 4 del Ejemplo de Preparación XXXXIII para lograr luego de la purificación a través de cromatografía sobre gel de sílice (30% de EtOAc en n-hexano) dar **LXVg** (0,27 g) y **LXVh** (0,26 g).

Paso 6:



LXVg LXV

El producto del paso 5 **LXVg** (0,17 g) se trató del modo previamente descrito en el Paso 5 luego paso 6 y finalmente paso 7 del Ejemplo de Preparación XXXXIII para lograr el producto **LXV** (0,025 g).

Un número de inhibidores descritos en la Tabla 6 usando el intermediario **LXV** se sintetizaron siguiendo los procedimientos definidos para los Ejemplos de Preparación **XXIII, XXIV, XXVIII, XXIX, y XXXX**

Separación de los diaterómeros: Los diasterómeros que surgen del centro α de la cetoamida se separaron usando tanto cromatografía (SiO_2) como HPLC (columna de diol YMC) con Hexano/ CH_2Cl_2/ Isopropanol/ CH_2CN = 85/7,5/6,5/1 como solvente, como es sabido para los expertos en el arte.

Valoración de la Actividad Inhibidora de la Proteasa de HCV

Valoración Espectrofotométrica: La valoración espectrofotométrica de la proteasa serina de HCV se realizó sobre los compuestos de la invención siguiendo el procedimiento descrito por R. Zhang *et al, Analytical Biochemistry*, 270 (1999) 268-275, cuya descripción se incorpora aquí a modo de referencia. La valoración basada en la proteólisis de los sustratos cromogénicos del éster es apropiada para el monitoreo continuo de la actividad de la proteasa NS3 de HCV. Los sustratos se derivaron del lado P de la secuencia de unión NS5A-NS5B (Ac-DTEDVVX(Nva), donde X = A o P) cuyos grupos carboxilo C-terminales se esterificaron con uno de cuatro alcoholes cromofóricos diferentes (3- ó 4-nitrofenol, 7-hidroxi-4-metil-cumarina, o 4-fenilazofenol). Se presenta a continuación la síntesis, la caracterización y la aplicación de estos nuevos sustratos de éster espectrofotométricos a selección de alto rendimiento y evaluación cinética detallada de los inhibidores de proteasa NS3 de HCV.

1707

Materiales y Métodos:

Materiales: Los reactivos químicos para la valoración se obtuvieron de Sigma Chemical Company (St. Louis, Missouri). Los reactivos para la síntesis de los péptidos fueron de Aldrich Chemicals, Novabiochem (San Diego, California); Applied Biosystems (Foster City, California) y Perseptive Biosystems (Framingham, Massachussets). Los péptidos se sintetizaron en forma manual o en un sintetizador automático ABI modelo 431A (de Applied Biosystems). El espectrómetro de UV/VIS modelo LAMBDA 12 fue de Perkin Elmer (Norwalk, Connecticut) y las placas de UV de 96 receptáculos se obtuvieron de Corning, New York). El bloque de precalentamiento fue de USA Scientific (Ocala, Florida) y el aparato de vórtex de placa de 96 receptáculos fue de Labline Instruments (Melrose Park, Illinois). Un lector de placas de microtitulación Spectramax Plus con monocrómetro se obtuvo de Molecular Devices (Sunnyvale, California).

Preparación de las Enzimas: Se preparó la proteasa de HCV NS3/NS4A recombinante heterodimérica (cepa 1a) usando los procedimientos publicados previamente (D. L. Sali *et al. Biochemistry,* 37 (1998) 3392-3401. Las concentraciones de las proteínas se determinaron a través del método de coloración de Biorad usando estándares de proteasa de HCV recombinante cuantificados anteriormente a través del análisis de aminoácidos. Antes de iniciar el ensayo, se cambió el buffer de almacenamiento (fosfato de sodio 50 mM pH 8,0, NaCl 300 mM, 10% de glicerol, 0,05% de maltosida de laurilo y DTT 10 mM) por el buffer del ensayo (MOPS 25 mM pH 6,5, NaCl 300 mM, 10% de glicerol, 0,05% de maltosida de laurilo, 5 µM de EDTA y 5µM de DTT) usando una columna pre envasada Biorad Bio-Spin P-6.

Síntesis y Purificación del Sustrato: La síntesis de los sustratos se realizó como se informó en R. Zhang *et al, (ibid).* y se inició anclando Fmoc-Nva-OH a la resina de cloruro de 2-clorotritilo usando un protocolo estándar (K. Barlos *et al, Int. J. Pept. Protein Res.*, 37 (1991), 513-520). Los péptidos se ordenaron

1758 1760

posteriormente, usando la química de Fmoc, ya sea en forma manual como en un sintetizador de péptidos ABI modelo 431. Los fragmentos de péptidos N-acetilados y totalmente protegidos se disociaron de la resina ya sea con 10% de ácido acético (HOAc) o 10% de trifluoroetanol (TFE) en diclorometano (DCM) durante 30 minutos, o a través de 2% de ácido trifluoroacético (TFA) en DCM durante 10 min. El filtrado combinado y el lavado de DCM se evaporó en forma azeotrópica (o se extrajo en forma reiterada con solución acuosa de Na_2CO_3) para eliminar el ácido usado en la disociación. La fase de DCM se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó.

Los substratos de éster se ordenan usando procedimientos estándares de acoplamiento de ácido-alcohol (K. Holmber *et al, Acta Chem. Scand.*, B33 (1979) 410-412). Los fragmentos de péptidos se disolvieron en piridina anhidra (30-60 mg/ml) a la cual se agregaron 10 equivalentes molares de cromóforo y una cantidad catalítica (0,1 eq.) de ácido para-toluensulfónico (pTSA). Se agregó diciclohexilcarbodiimida (DCC, 3 eq.) para hincar las reacciones de acoplamiento. La formación de producto se monitoreó a través de HPLC y se encontró que estaba completa luego de 12-72 horas de reacción a temperatura ambiente. El solvente de piridina se evaporó al vacío y se quitó en forma adicional a través de evaporación azeotrópica con tolueno. El éster peptídico se desprotegió con 95% de TFA en DCM durante dos horas y se extrajo tres veces con éter etílico anhidro para quitar el exceso de cromóforo. El sustrato desprotegido se purificó por HPLC de fase inversa en una columna C3 o C8 con un 30% hasta un 60% de gradiente de acetonitrilo (usando seis volúmenes de columna). El rendimiento general luego de la purificación por HPLC fue de aproximadamente 20-30%. La masa molecular se confirmó a través de espectrometría de masa con ionización por electroaspersión. Los substratos se almacenaron en forma de polvo seco con desecación.

1759

Espectros de los Sustratos y los Productos: Los espectros de los sustratos y los correspondientes productos cromóforos se obtuvieron en el buffer de valoración con pH 6,5. Los coeficientes de extinción se determinaron en la longitud de onda óptima fuera del pico en cubetas de 1 cm (340 nm para 3-Np y HMC, 370 nm para PAP y 400 nm para 4-Np) usando diluciones múltiples. La longitud óptima fuera del pico se definió como aquella longitud de onda que produce la diferencia fraccional máxima en la absorbancia entre el substrato y el producto (OD de producto - OD de sustrato)/ OD de sustrato).

Valoración de Proteasa: Las valoraciones de proteasa del HCV se realizaron a 30°C usando una mezcla de reacción de 200 µl en una placa de microtitulación de 96 receptáculos. Las condiciones del buffer de valoración (MOPS 25 mM pH 6,5, NaCl 300 mM, 10% de glicerol, 0,05% de maltosida de laurilo, 5 µM de EDTA y 5 µM de DTT) se optimizaron para el heterodímero NS3/NS4A (D. L. Sali *et al, ibid.*)). Normalmente, se colocaron mezclas de buffer, sustrato e inhibidor en los receptáculos (concentración final de DMSO ≤4% v/v) y se dejó pre-incubar a 30°C durante aproximadamente 3 minutos. Luego se usaron cincuenta µls de proteasa precalentada (10 nM, 30°C) en buffer de valoración, para iniciar la reacción (volumen final 200 µl). Las placas se monitorearon mientras duró la valoración (60 minutos) para evaluar el cambio en la absorbancia a la longitud de onda apropiada (340 nm para 3-Np y HMC, 370 nm para PAP y 400 nm para 4-Np) usando un lector de placas de microtitulación Spectromax Plus equipado con un monocrómetro (los resultados aceptables pueden obtenerse con lectores de placas que utilicen filtros de corte). La disociación proteolítica de la ligadura de éster entre Nva y el cromóforo se monitoreó a la longitud de onda apropiada contra un blanco sin enzimas como control para la hidrólisis no enzimática. La evaluación de los parámetros de cinética de los sustratos se realizó en un rango de 30 concentraciones del sustrato (~6-200 µM). Las velocidades iniciales se determinaron usando

1760 1762

regresión lineal y las constantes cinéticas se obtuvieron adaptando los datos a la ecuación de Michaelis-Menten usando análisis de regresión no lineal (Mac Curve Fit 1.1, K. Raner). Las cifras de producción (K_{cat}) se obtuvieron suponiendo que la enzima estaba totalmente activa.

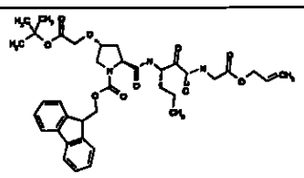
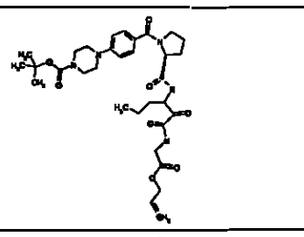
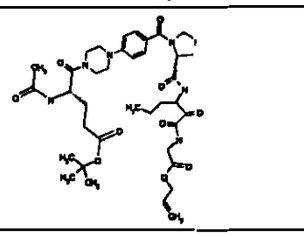
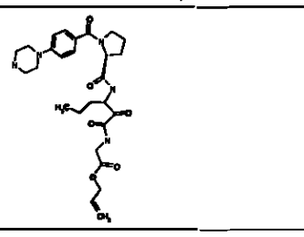
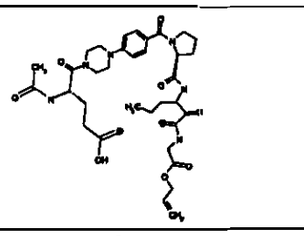
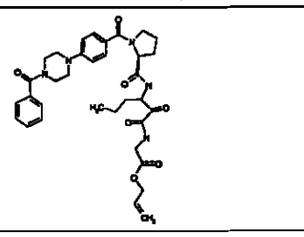
Evaluación de los Inhibidores e Inactivadores: La inhibición de las constantes (Ki*) para los inhibidores competitivos Ac-D-(D-Gla)-L-I-(Cha)-C-OH (27), Ac-DTEDVVA(Nva)-OH y Ac-DTEDVVP(Nva)-OH se determinaron en forma experimental en concentraciones fijas de enzimas y sustrato trazando un gráfico de v_o/v_i versus la concentración de inhibidor ($[I]_o$) de acuerdo con la ecuación reordenada de Michaelis-Menten para la cinética de inhibición competitiva: $v_o/v_i = 1 + [I]_o / (Ki^* (1 + [S]_o/ K_m))$, donde v_o es la velocidad inicial no inhibida, v_i es la velocidad inicial en presencia de inhibición a cualquier concentración determinada de inhibidor, ($[I]_o$) y $[S]_o$ es la concentración de sustrato usada. Los datos resultantes se adaptaron usando regresión lineal y la pendiente resultante, $1/(Ki^*(1+[S]_o/K_m)$, se usó para calcular el valor de Ki*.

Los valores obtenidos de Ki* para los diferentes compuestos de la presente invención se dan en las Tablas antes mencionadas en las cuales los compuestos se han ordenado en el orden de rangos de valores de Ki*. A partir de estos resultados experimentales, resultará obvio para los expertos en el arte que los compuestos de la invención tienen una excelente utilidad como inhibidores de la proteasa serina NS3.

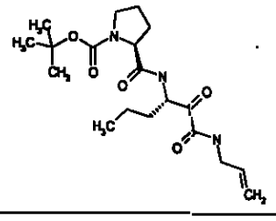
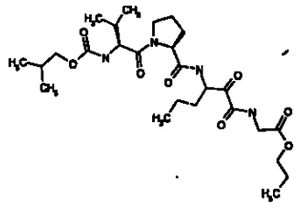
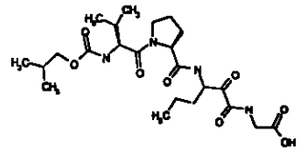
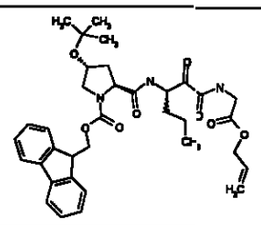
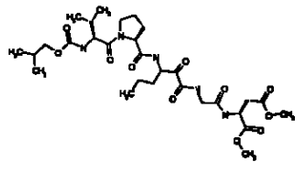
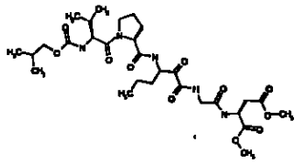
Mientras que la presente invención se ha descrito en conjunción con las realizaciones específicas indicadas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones a ésta resultarán obvias para aquellos expertos en el arte. Todas estas alternativas, variaciones y modificaciones caen dentro del espíritu y del alcance de la presente invención.

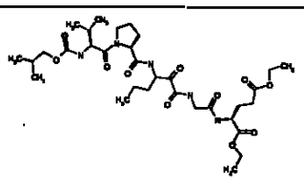
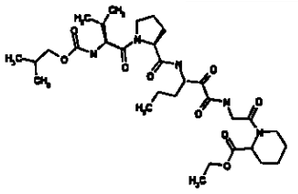
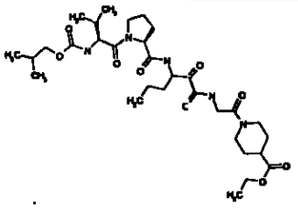
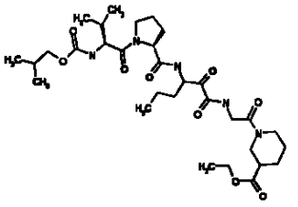
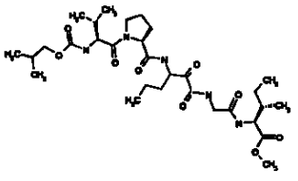
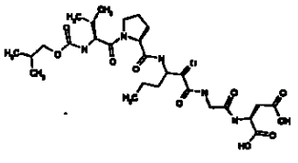
1761 1763

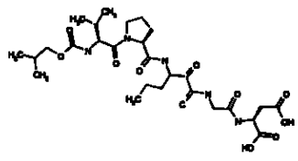
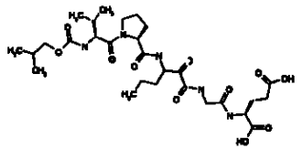
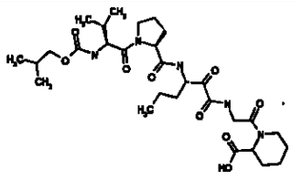
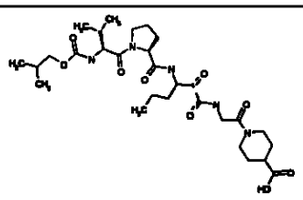
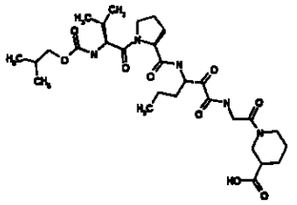
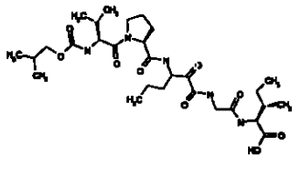
Tabla 2

Ej No.	Estructura	peso molecular
1		691,7853
2		627,7441
3		754,8883
4		527,6259
5		698,7799
6		631,7352

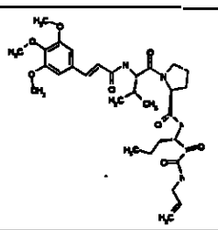
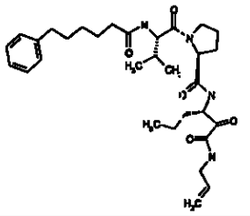
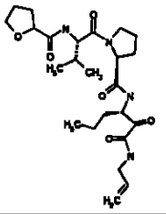
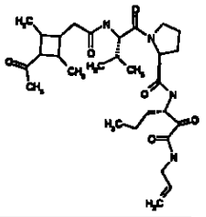
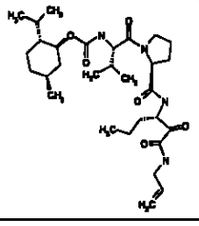
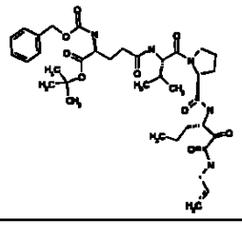
1764

7		381,476
8		540,6626
9		498,5813
10		633,7482
11		641,7249
12		641,7249

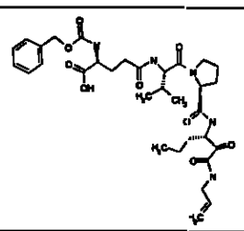
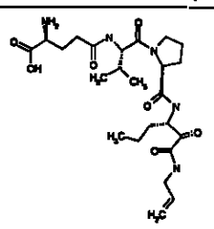
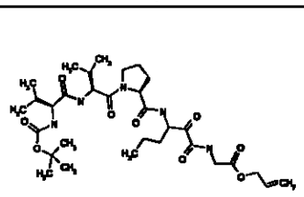
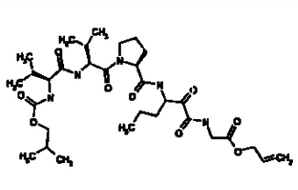
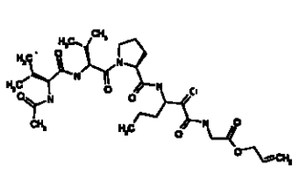
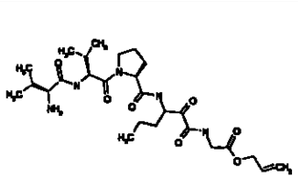
13		683,8061
14		637,7802
15		637,7802
16		637,7802
17		625,769
18		613,6707

19		613,6707
20		627,6978
21		609,726
22		609,726
23		609,726
24		611,742

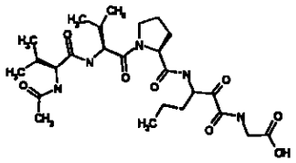
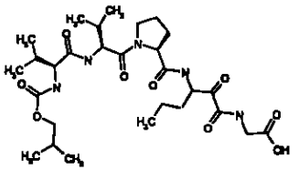
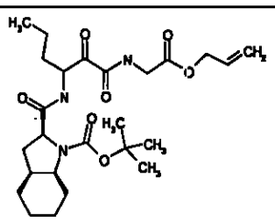
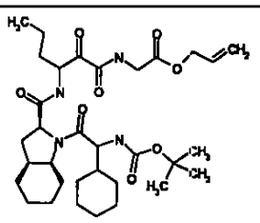
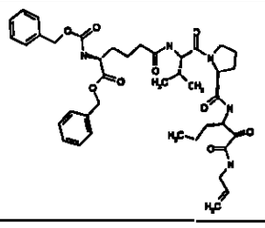
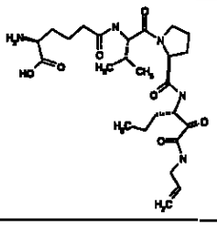
1765 1764 1767

25		600,7183
26		554,7361
27		478,5937
28		546,7132
29		562,7562
30		699,8519

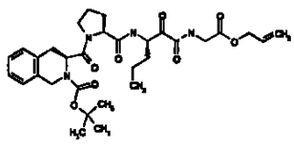
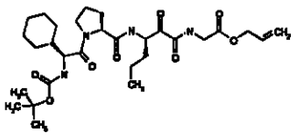
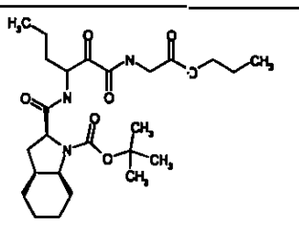
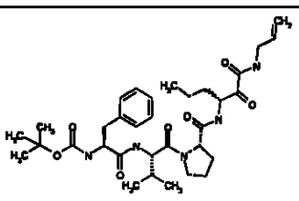
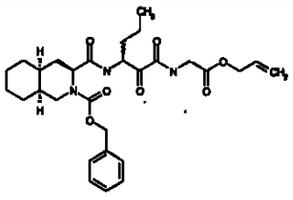
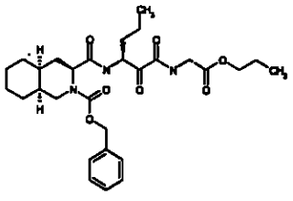
1768

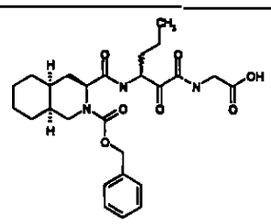
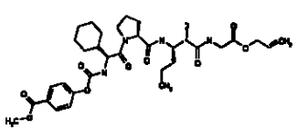
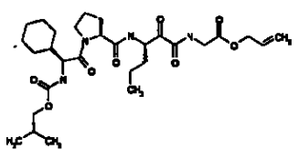
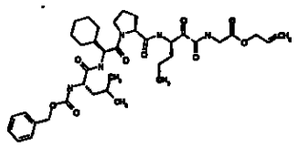
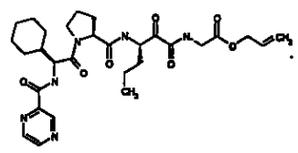
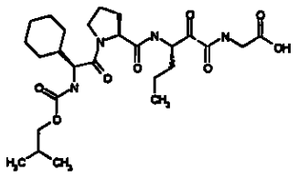
31		643,7435
32		509,6077
33		637,7802
34		637,7802
35		579,6995
36		537,6619

1767 1766 1769

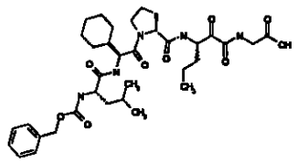
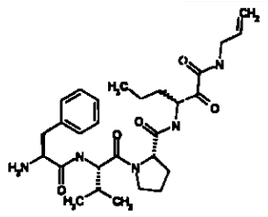
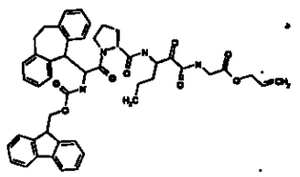
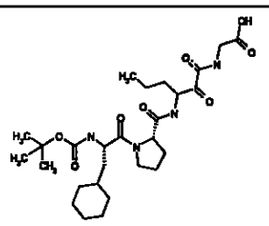
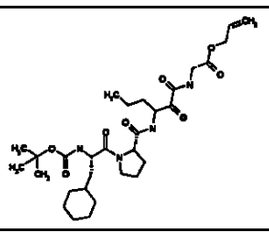
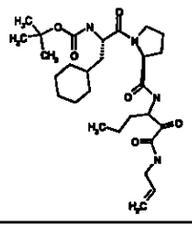
37		539,6342
38		597,7149
39		493,6055
40		632,8044
41		747,8965
42		523,6348

1764
1770

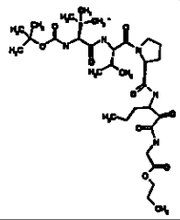
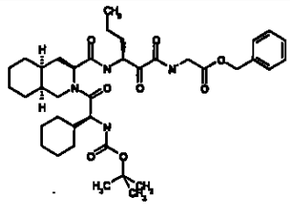
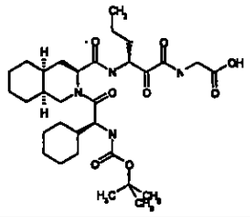
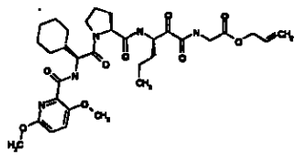
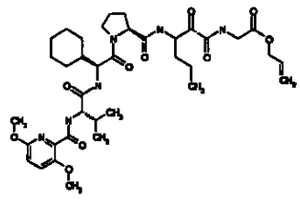
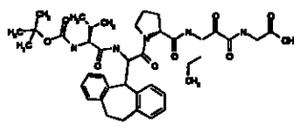
43		598,7024
44		578,712
45		495,6214
46		627,7878
47		541,6501
48		543,666

49		501,5847
50		656,7394
51		578,712
52		725,8901
53		584,6782
54		538,6467

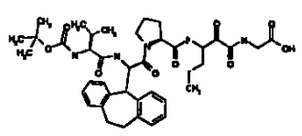
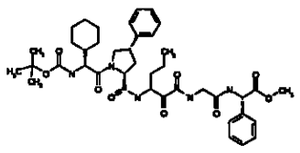
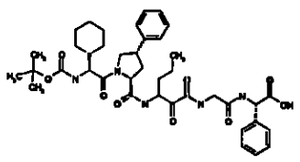
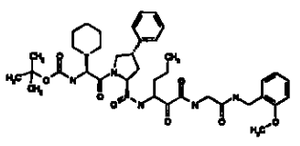
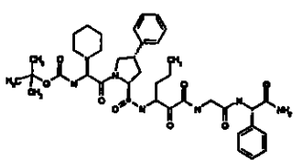
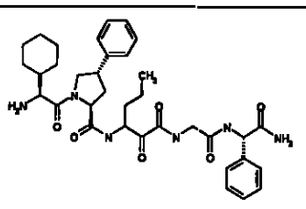
1770 Isd Ad 1772

55		685,8248
56		527,6695
57		810,9557
58		552,6737
59		592,7391
60		534,702

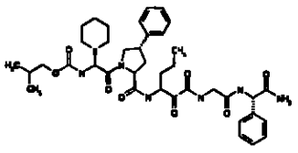
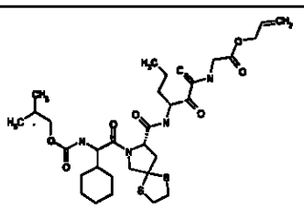
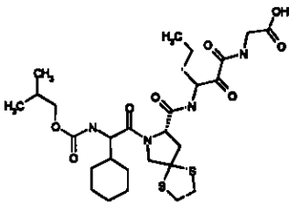
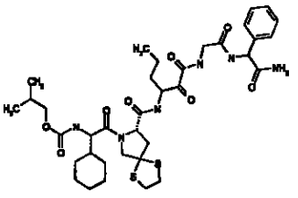
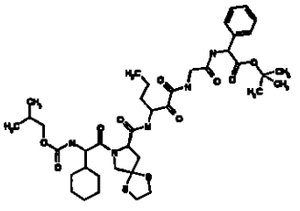
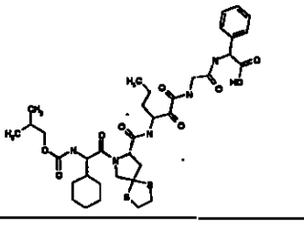
1771 1773

61		653,8232
62		696,892
63		606,7662
64		643,7435
65		742,8771
66		747,8965

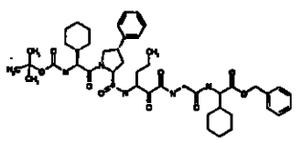
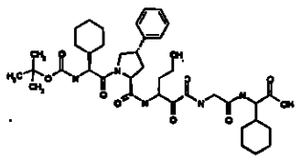
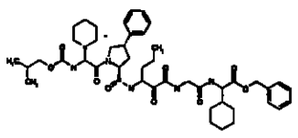
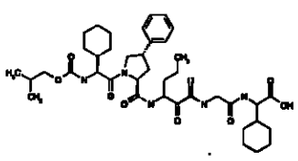
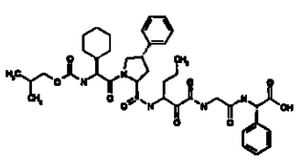
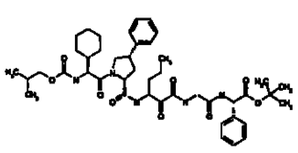
1772 1771 1774

67		747,8965
68		761,9236
69		747,8965
70		733,913
71		746,9118
72		646,7935

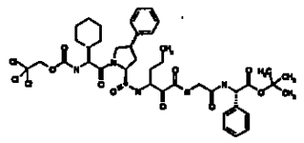
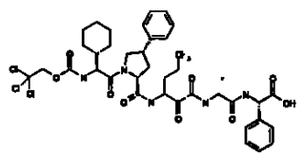
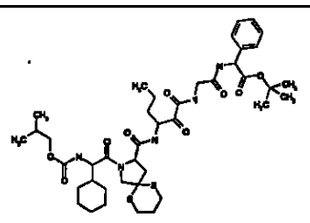
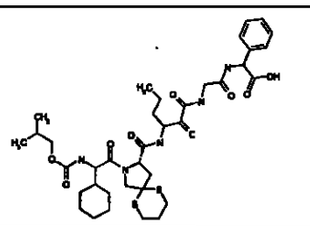
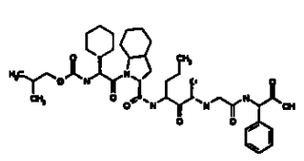
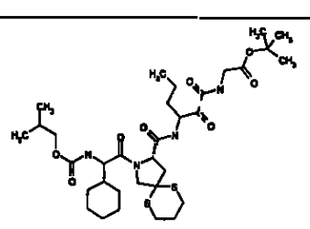
1773 1775

73		746,9118
74		668,8782
75		628,8129
76		760,9792
77		818,0723
78		761,964

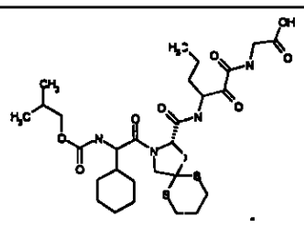
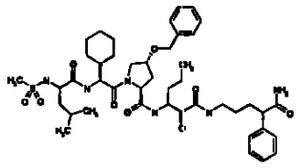
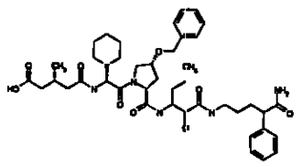
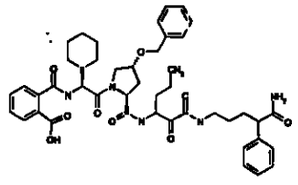
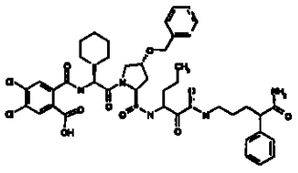
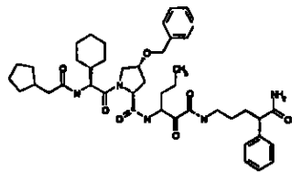
1774 1803 1776

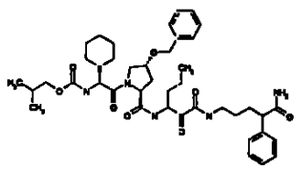
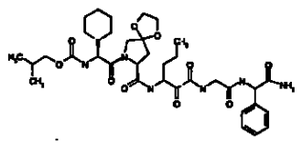
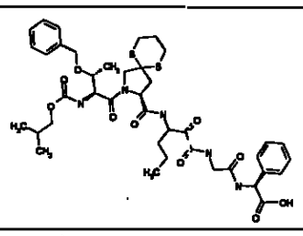
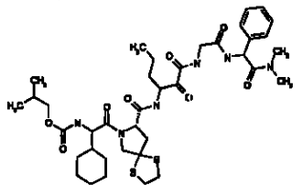
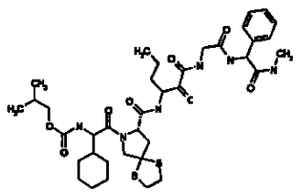
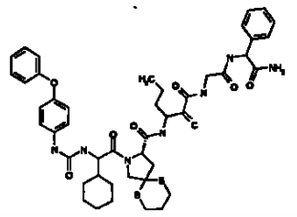
79		844,0702
80		753,9443
81		844,0702
82		753,9443
83		747,8965
84		804,0049

1773

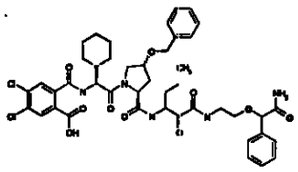
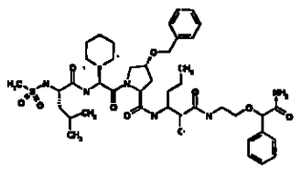
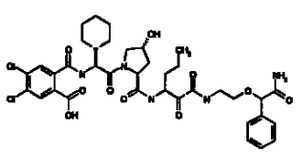
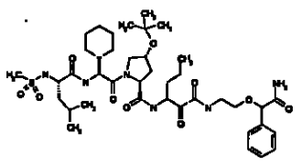
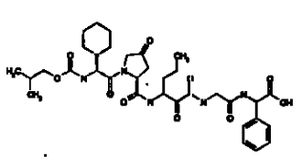
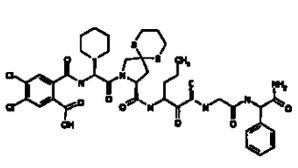
85		879,2858
86		823,1774
87		832,0994
88		775,9911
89		725,8901
90		698,9483

1776 1778

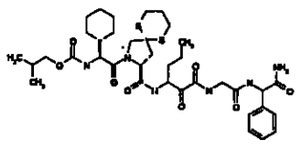
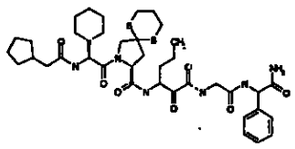
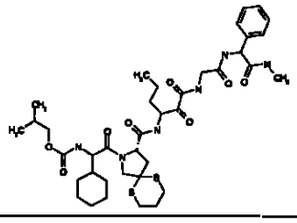
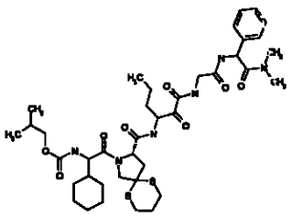
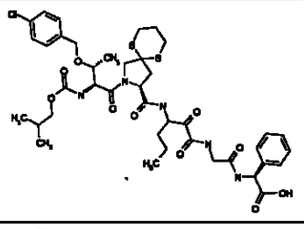
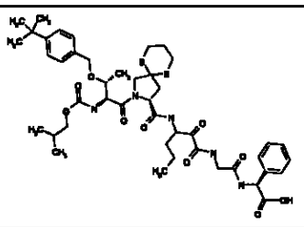
91		642,84
92		853,0995
93		789,9778
94		809,9682
95		878,8583
96		772,006

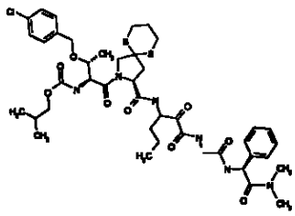
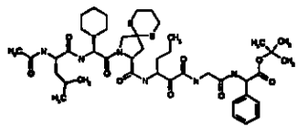
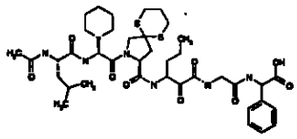
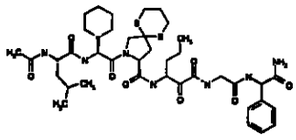
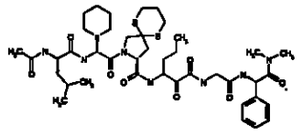
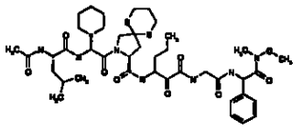
97		761,9672
98		728,85
99		828,0239
100		789,0334
101		775,0063
102		886,1102

1778 1780

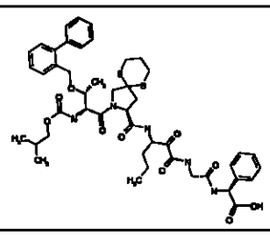
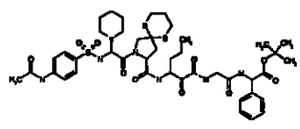
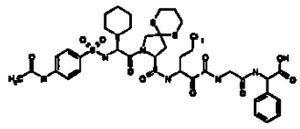
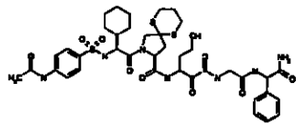
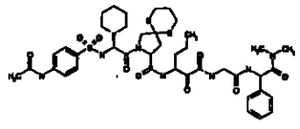
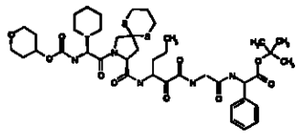
103		880,8306
104		855,0718
105		790,7047
106		821,0543
107		685,7812
108		891,8973

1778 1778 1781

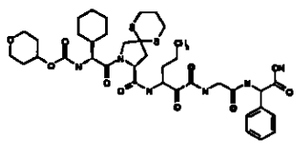
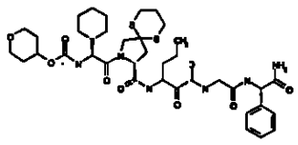
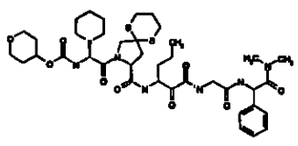
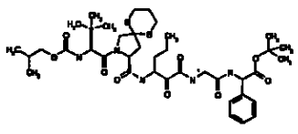
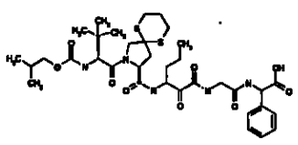
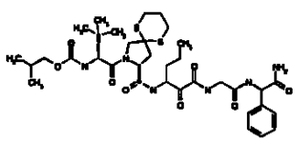
109		775,0063
110		785,0452
111		789,0334
112		803,0605
113		862,4689
114		884,1323

115		889,5384
116		887,1794
117		831,071
118		830,0863
119		858,1405
120		874,1399

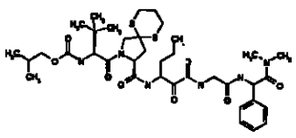
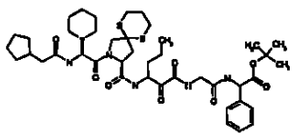
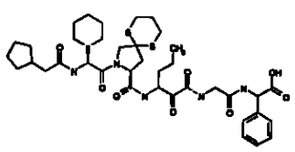
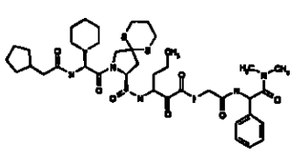
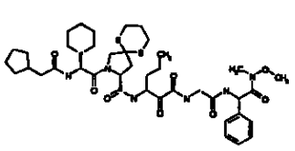
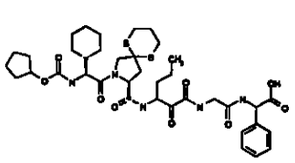
1781

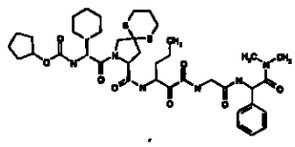
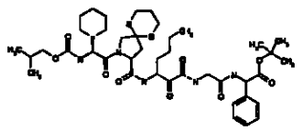
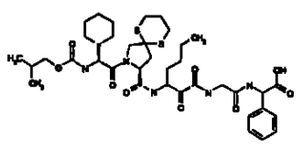
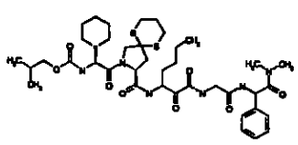
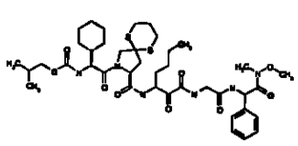
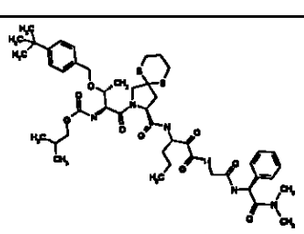
121		904,1227
122		929,195
123		873,0867
124		872,1019
125		900,1561
126		860,11

1782 S01 1784

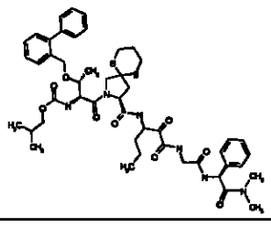
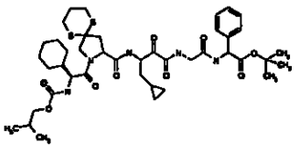
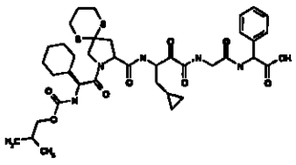
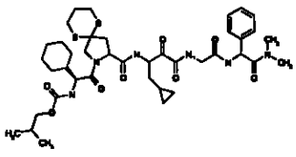
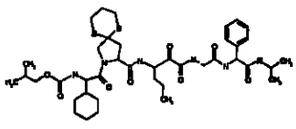
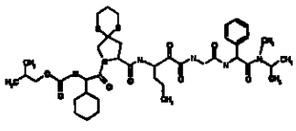
127		804,0016
128		803,0169
129		831,071
130		806,0612
131		749,9528
132		748,9681

1783 502 1785

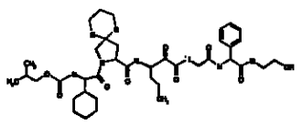
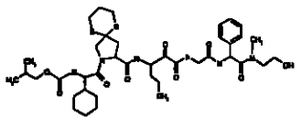
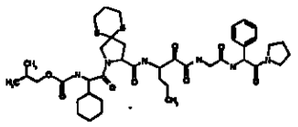
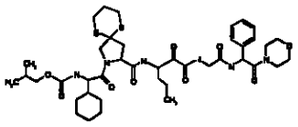
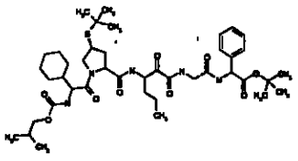
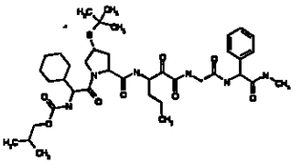
133		777,0223
134		842,1382
135		786,0299
136		813,0994
137		829,0988
138		788,0022

139		815,0717
140		846,1265
141		790,0181
142		817,0876
143		833,087
144		911,2017

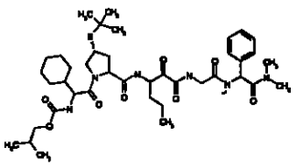
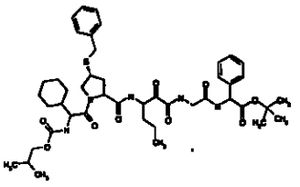
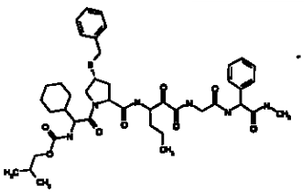
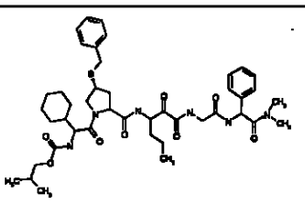
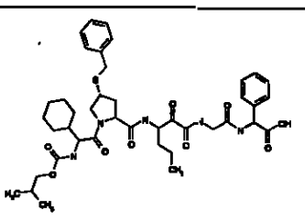
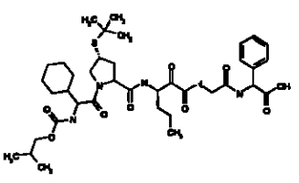
1785 504 1787

145		931,1921
146		844,1106
147		788,0022
148		815,0717
149		817,0876
150		831,1147

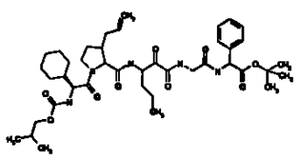
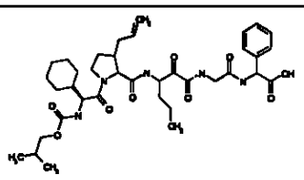
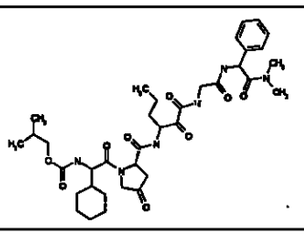
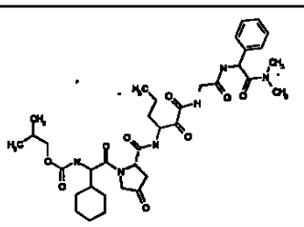
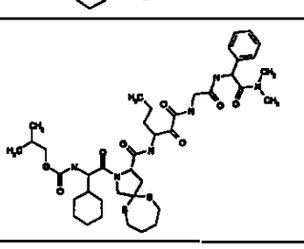
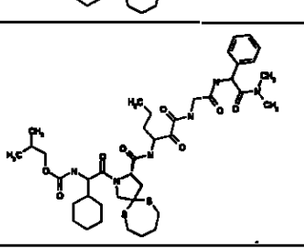
1786

151		819,0599
152		833,087
153		829,0988
154		845,0981
155		816,0784
156		773,0125

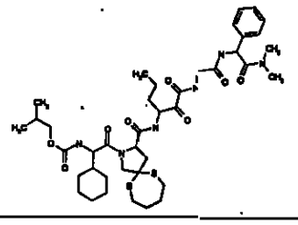
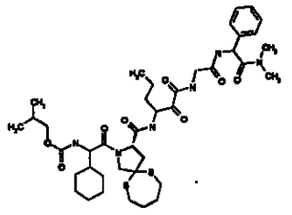
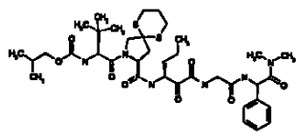
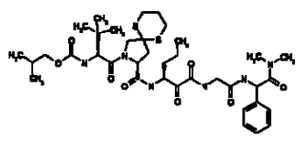
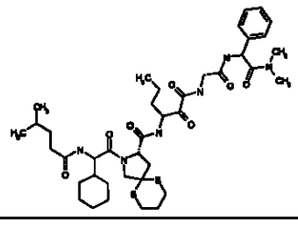
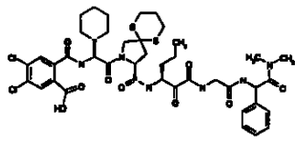
1787 788 789

157		787,0396
158		850,0959
159		807,03
160		821,0571
161		793,9876
162		759,9701

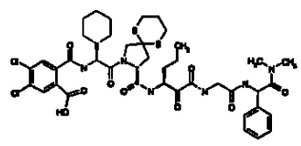
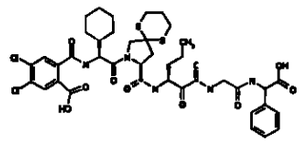
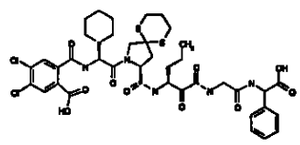
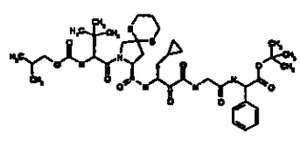
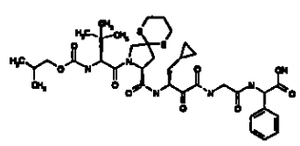
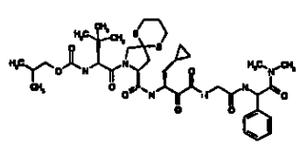
1788 1790

163		767,9714
164		711,863
165		712,8506
166		712,8506
167		817,0876
168		817,0876

1789 508 1791

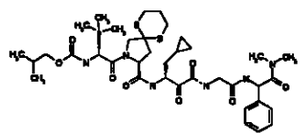
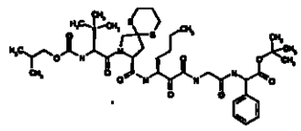
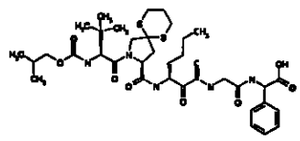
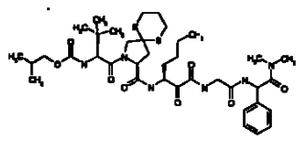
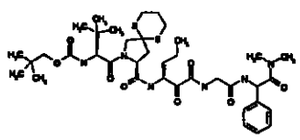
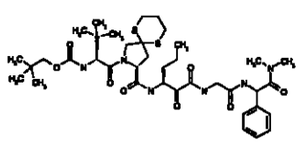
169		817,0876
170		817,0876
171		777,0223
172		777,0223
173		801,0882
174		919,9515

1790

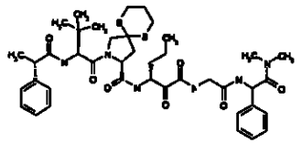
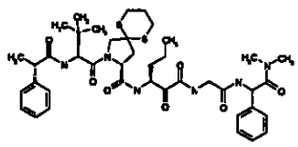
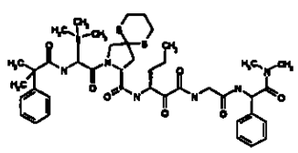
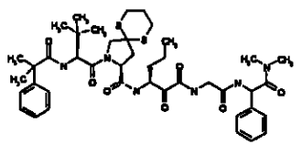
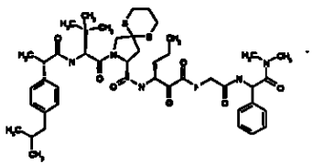
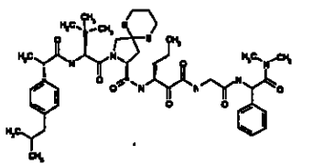
175		919,9515
176		892,8821
177		892,8821
178		818,0723
179		761,964
180		789,0334

1791

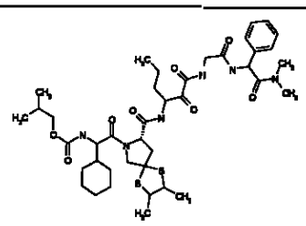
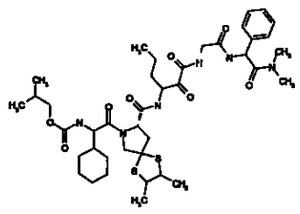
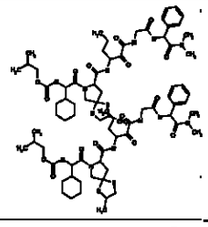
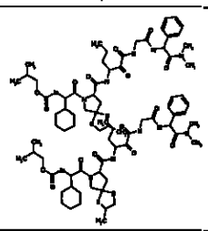
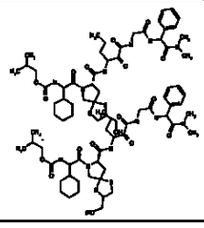
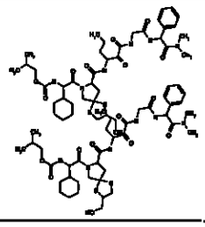
1793

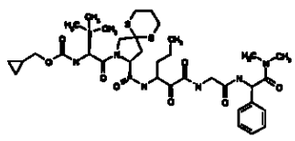
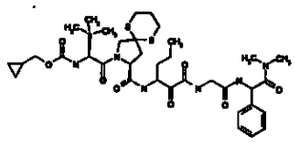
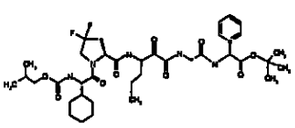
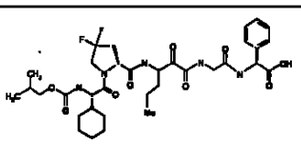
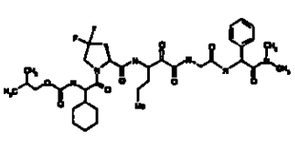
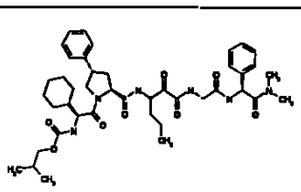
181		789,0334
182		820,0883
183		763,9799
184		791,0494
185		791,0494
186		791,0494

1792 S11 1794

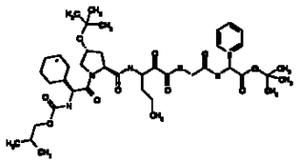
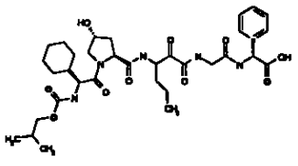
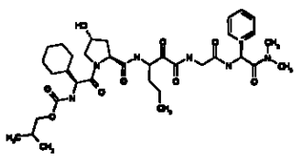
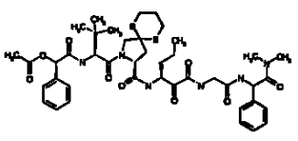
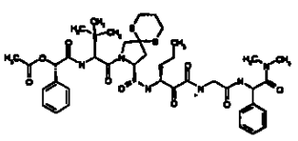
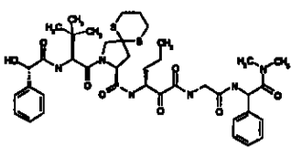
187		809,0674
188		809,0674
189		823,0945
190		823,0945
191		865,1758
192		865,1758

1793 SEQ 1795

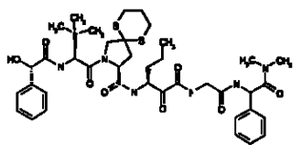
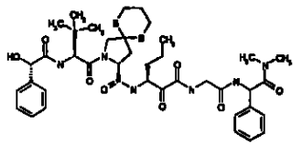
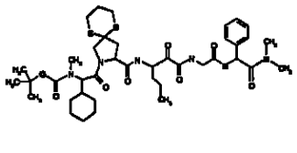
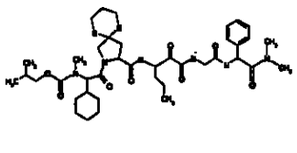
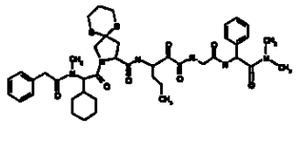
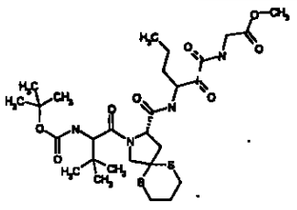
193		817,0876
194		817,0876
195		1606,121
196		1606,121
197		1638,12
198		1638,12

199		775,0063
200		775,0063
201		763,887
202		707,7786
203		734,848
204		774,9659

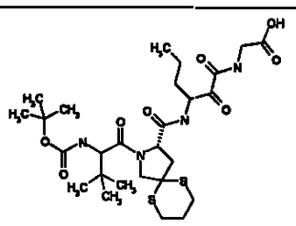
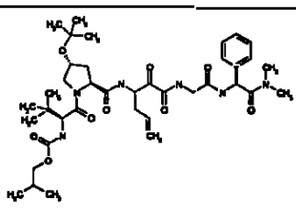
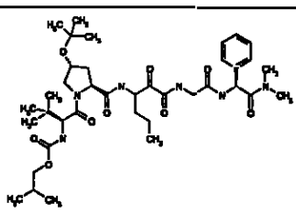
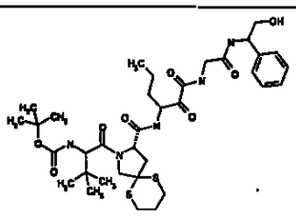
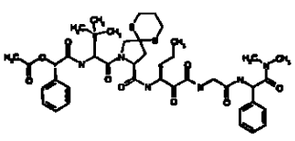
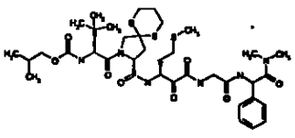
1795

205		800,0139
206		687,7971
207		714,8666
208		853,0774
209		853,0774
210		811,0398

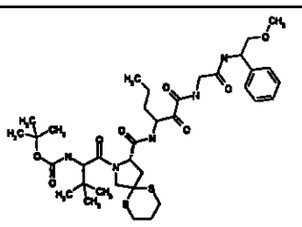
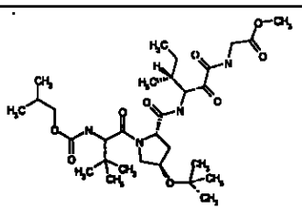
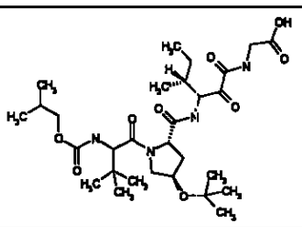
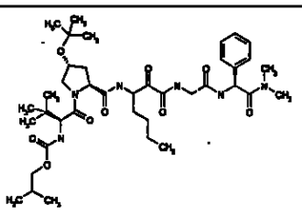
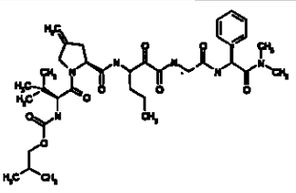
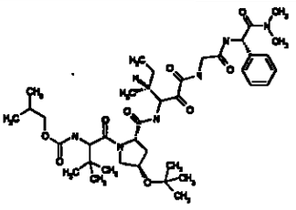
1796 1798

211		811,0398
212		811,0398
213		817,0876
214		817,0876
215		835,1057
216		630,8288

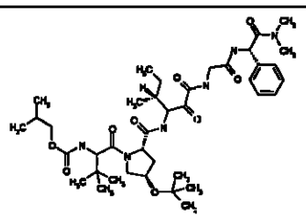
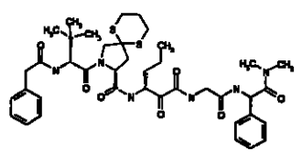
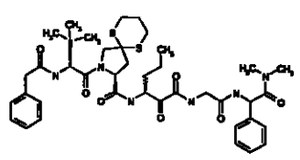
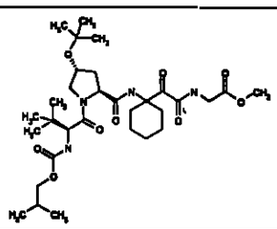
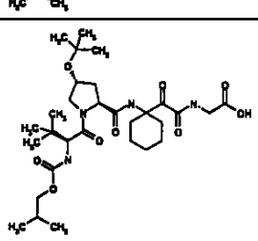
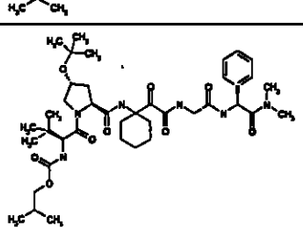
1797 316 1799

217		616,8018
218		742,9208
219		744,9367
220		735,9694
221		853,0774
222		809,0862

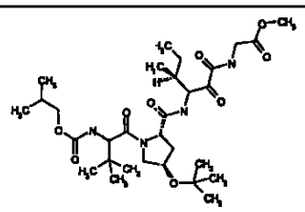
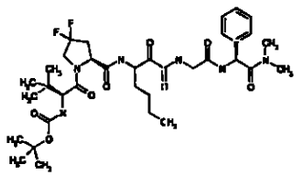
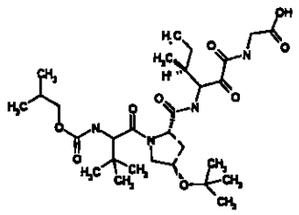
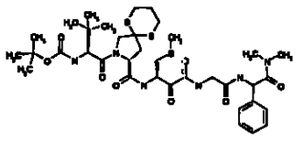
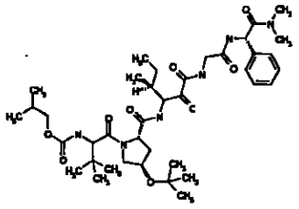
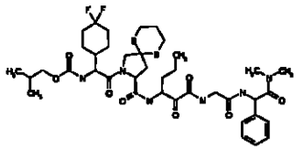
1798
547
1805

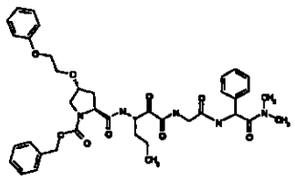
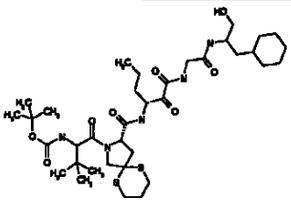
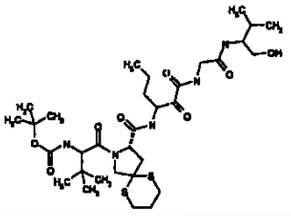
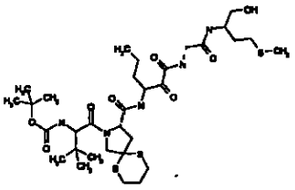
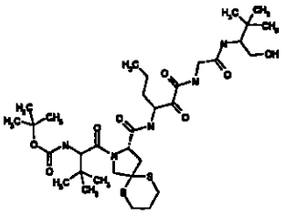
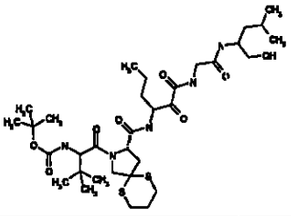
223		749,9965
224		612,7703
225		598,7432
226		758,9638
227		684,8401
228		758,9638

1799 → 1801

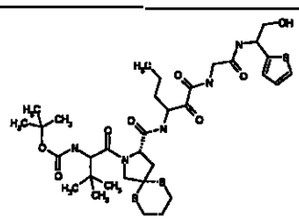
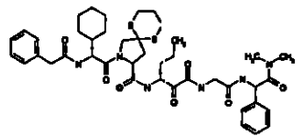
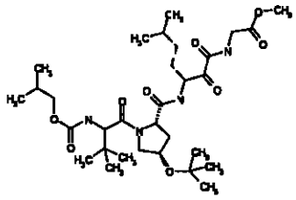
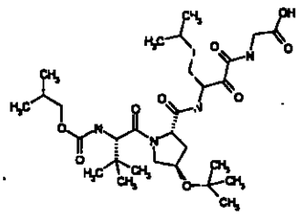
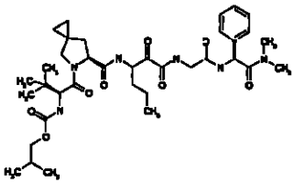
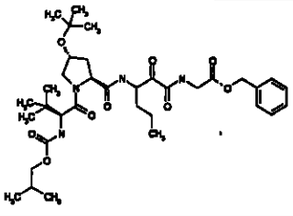
229		758,9638
230		795,0404
231		795,0404
232		624,7815
233		610,7544
234		770,9749

1800 Sdd 1802

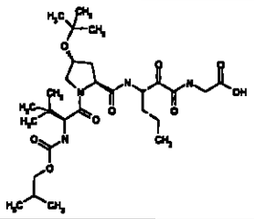
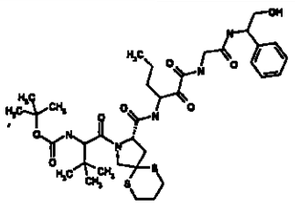
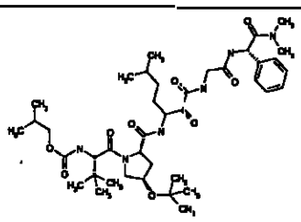
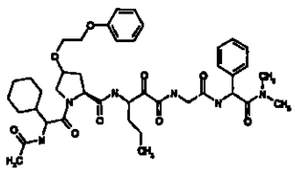
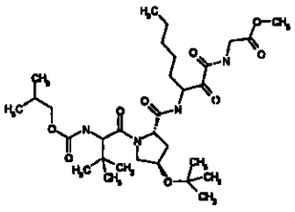
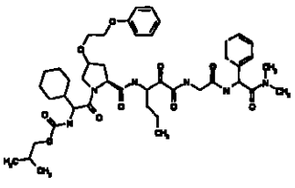
235		612,7703
236		722,8369
237		598,7432
238		795,0592
239		758,9638
240		839,0414

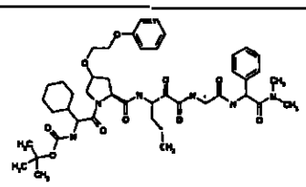
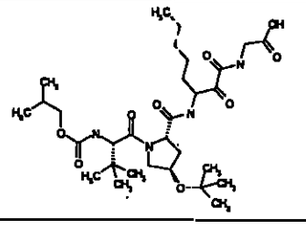
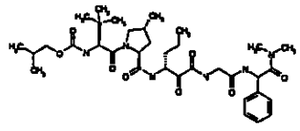
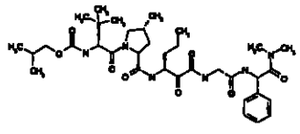
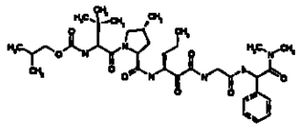
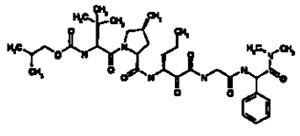
241		729,8375
242		756,0443
243		701,9518
244		734,0159
245		715,9789
246		715,9789

1802 521 1804

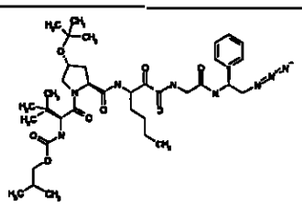
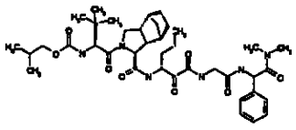
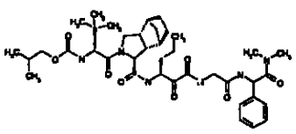
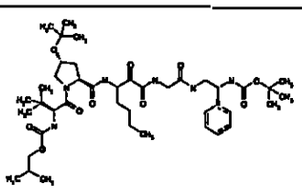
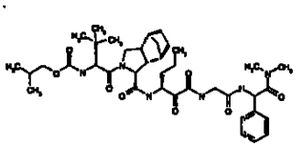
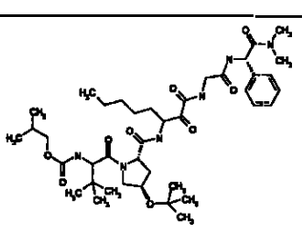
247		741,9951
248		821,0786
249		626,7974
250		612,7703
251		698,8672
252		674,842

1803722
1805

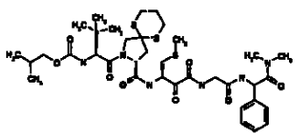
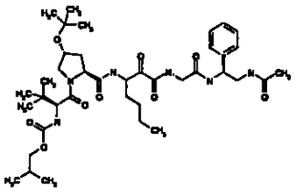
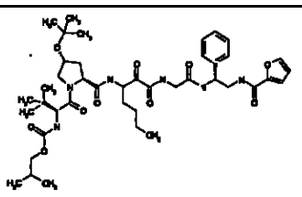
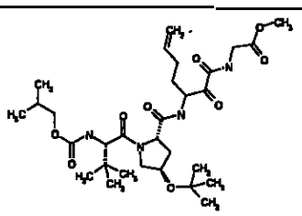
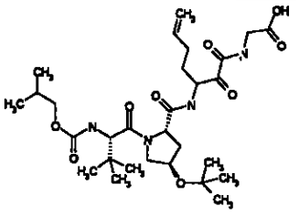
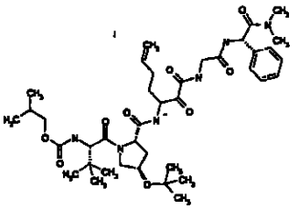
253		584,7162
254		735,9694
255		772,9909
256		776,9383
257		626,7974
258		835,0189

259		835,0189
260		612,7703
261		686,856
262		686,856
263		686,856
264		686,856

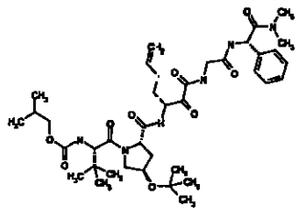
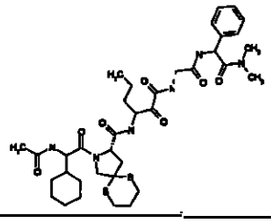
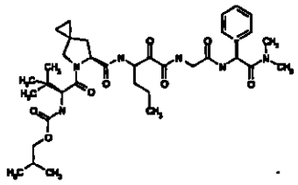
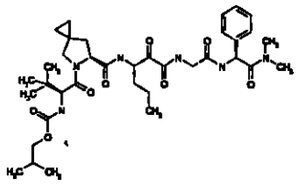
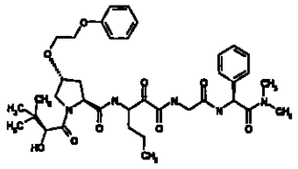
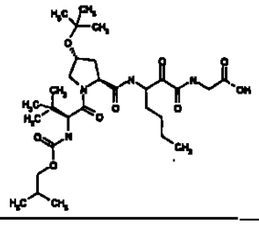
1805

265		742,9236
266		738,9325
267		738,9325
268		817,0444
269		738,9325
270		772,9909

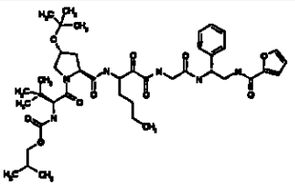
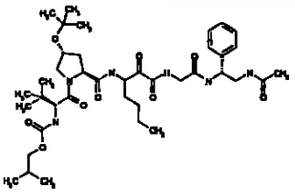
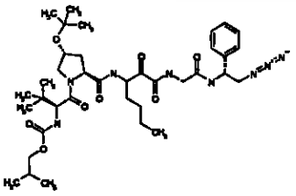
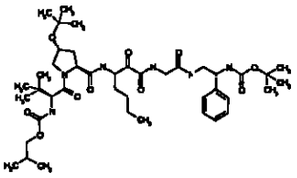
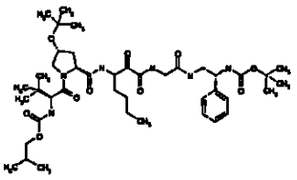
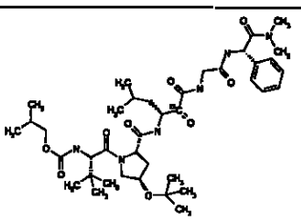
1806
1808

271		795,0592
272		758,9638
273		810,9966
274		610,7544
275		596,7273
276		756,9479

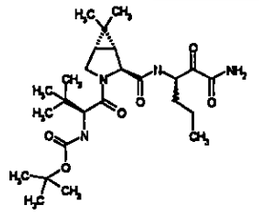
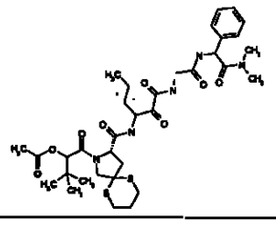
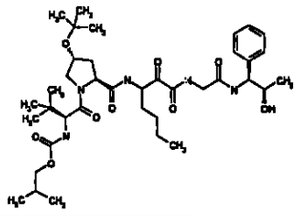
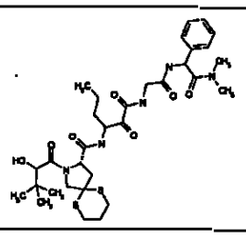
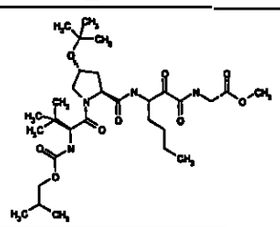
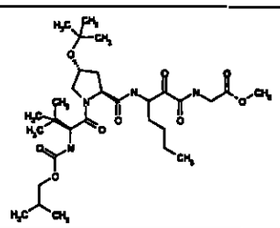
1807 1809

277		756,9479
278		744,9799
279		698,8672
280		698,8672
281		709,8471
282		598,7432

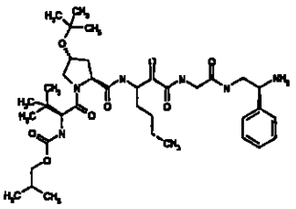
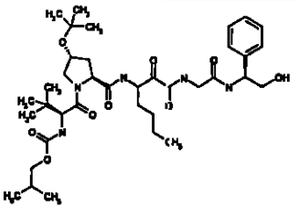
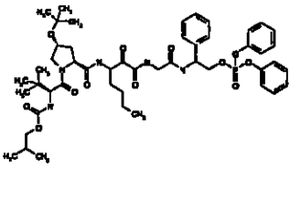
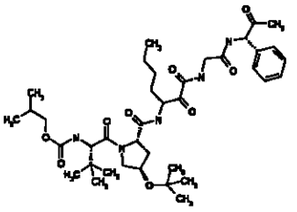
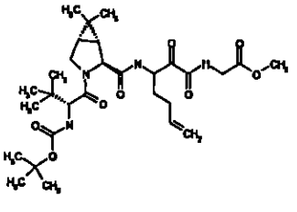
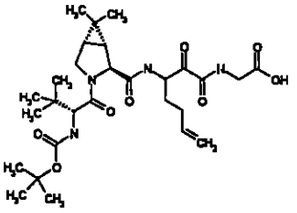
1803 524
1810

283		810,9966
284		758,9638
285		742,9236
286		817,0444
287		817,0444
288		759,9526

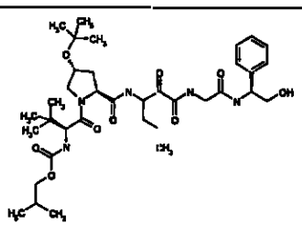
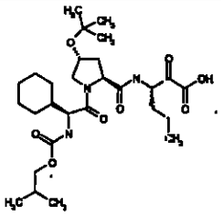
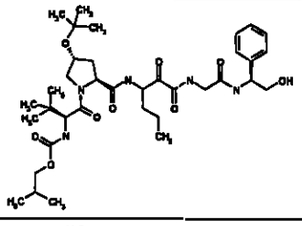
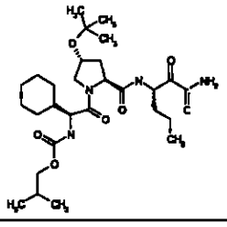
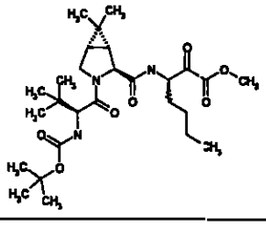
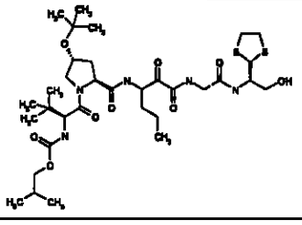
1809 1811

289		494,6367
290		719,9263
291		731,938
292		677,8887
293		612,7703
294		612,7703

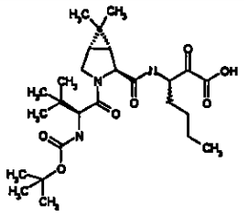
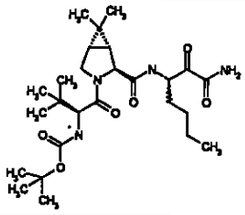
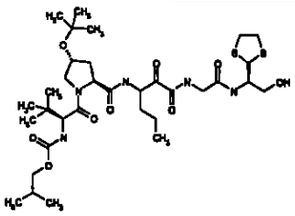
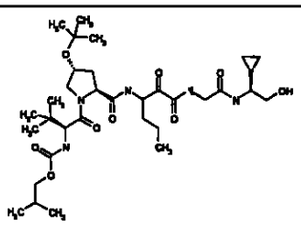
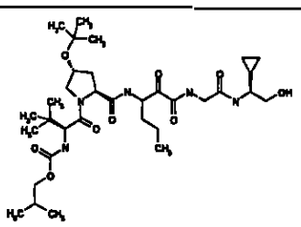
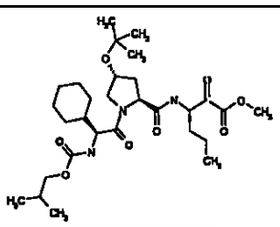
1812

295		716,9261
296		717,9109
297		950,0884
298		729,9221
299		578,712
300		564,6849

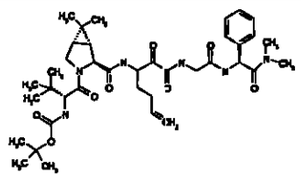
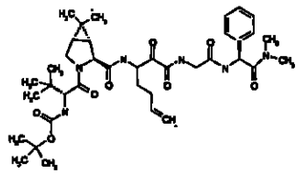
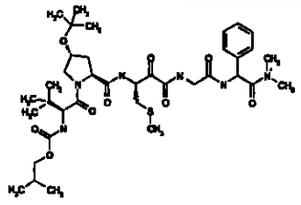
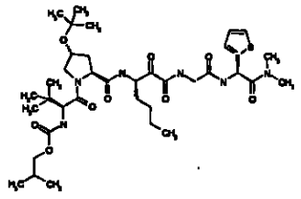
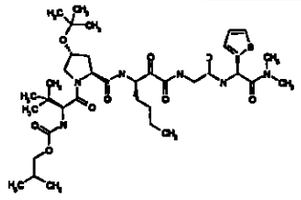
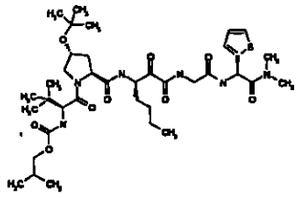
1811 1813

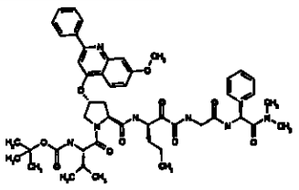
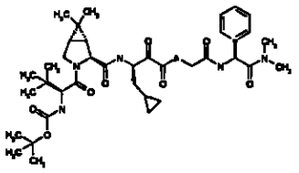
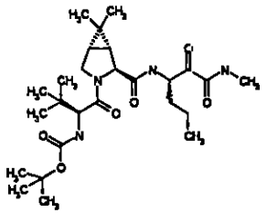
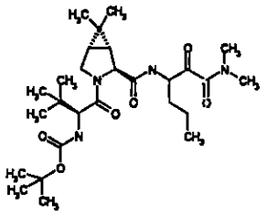
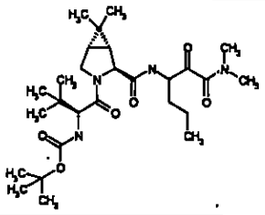
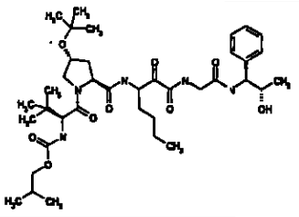
301		703,8838
302		553,7021
303		703,8838
304		552,7173
305		523,6756
306		731,9783

1812 531 1814

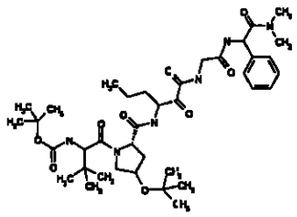
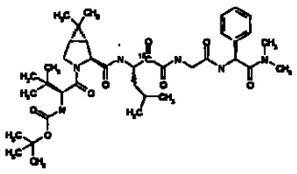
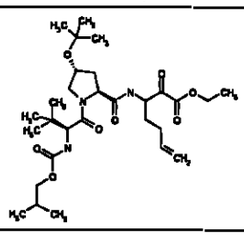
307		509,6485
308		508,6638
309		731,9783
310		667,8503
311		667,8503
312		567,7292

1812 1815

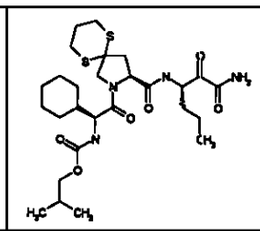
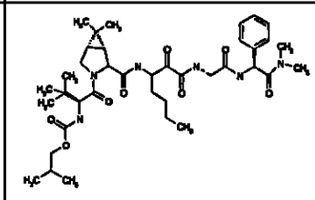
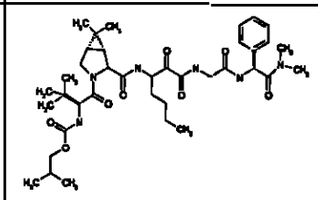
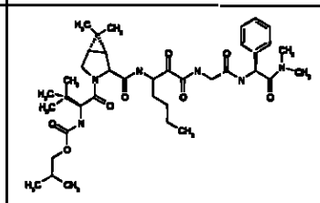
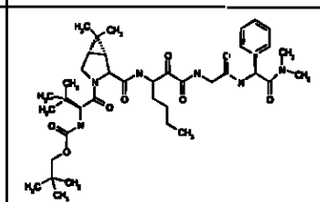
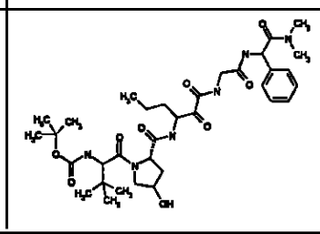
313		724,9054
314		724,9054
315		762,9736
316		764,9896
317		764,9896
318		764,9896

319		908,0734
320		724,9054
321		508,6638
322		522,6909
323		522,6909
324		731,938

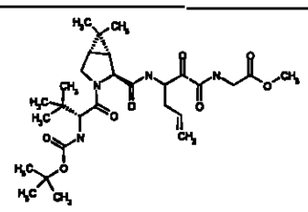
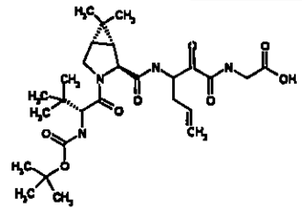
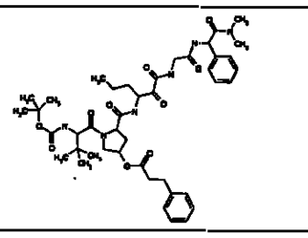
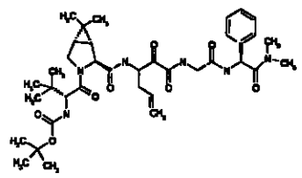
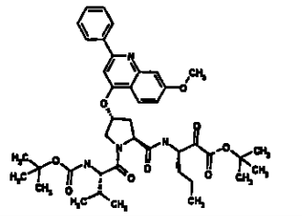
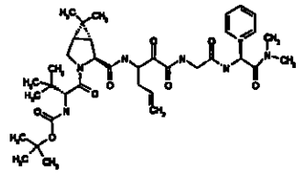
1815
1817

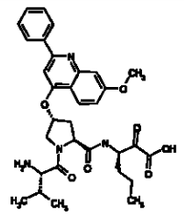
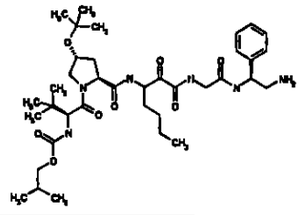
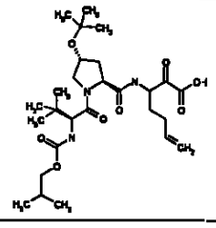
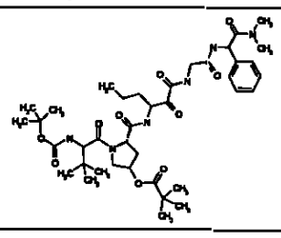
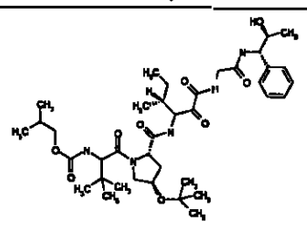
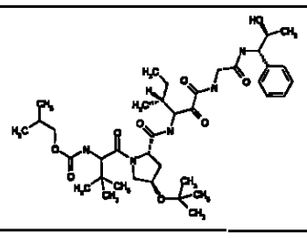
325		744,9367
326		727,9102
327		567,7292

1816 1818

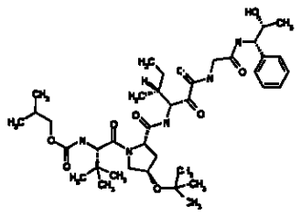
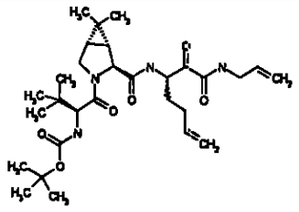
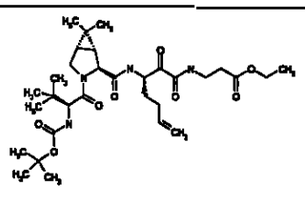
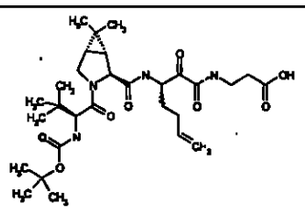
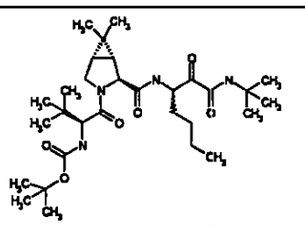
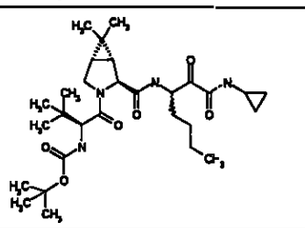
328		584,8029
329		726,9214
330		726,9214
331		726,9214
332		740,9484
333		688,8284

1817
1819

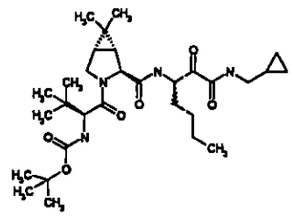
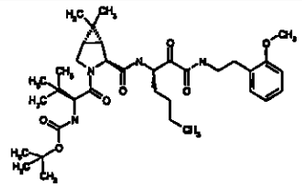
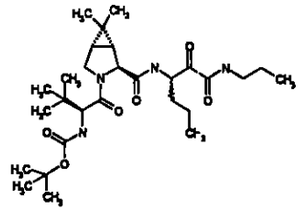
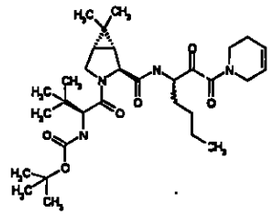
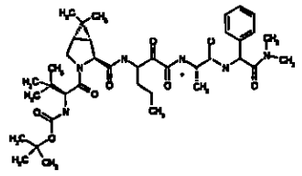
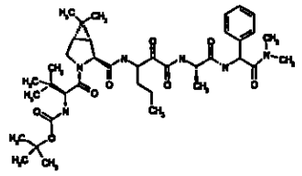
334		564,6849
335		550,6578
336		820,9918
337		710,8784
338		746,9089
339		710,8784

340		590,6823
341		716,9261
342		539,675
343		772,9473
344		731,938
345		731,938

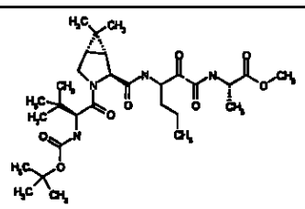
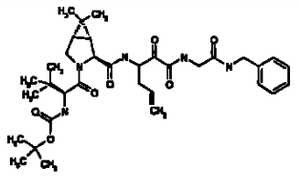
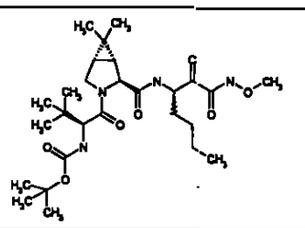
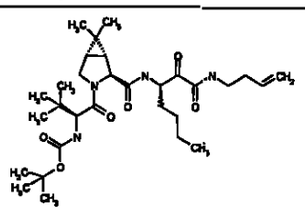
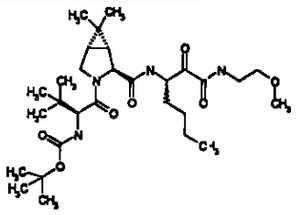
1819 536 1821

346		731,938
347		546,7132
348		606,7662
349		578,712
350		564,7722
351		548,7291

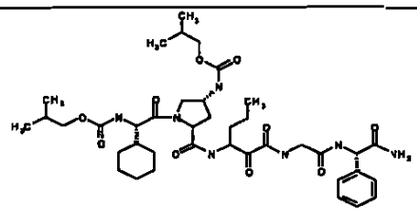
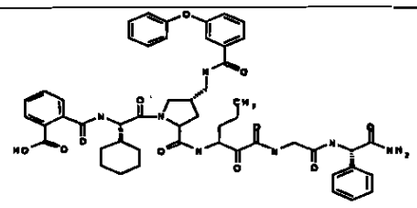
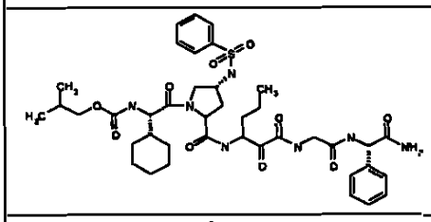
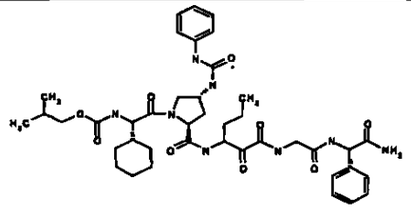
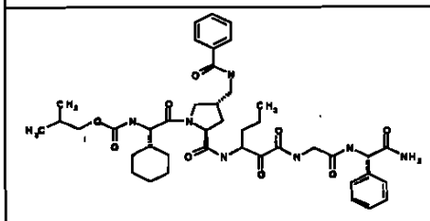
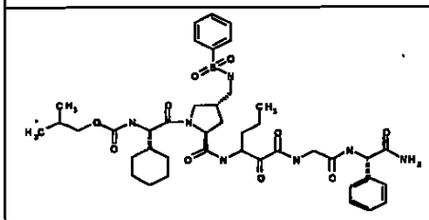
1820 1822

352		562,7562
353		642,8432
354		536,718
355		574,7673
356		726,9214
357		726,9214

1821 1822 1823

358		580,7279
359		639,799
360		538,6902
361		562,7562
362		566,7444

1822 1824

ESTRUCTURA	NOMBRE	Rango de Ki*
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHiBoc)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	(2-CO2)PhCO-G(Chx)-P(4t-MeNHCOPh(3-OPh)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-UreaPh)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-MeNHCOPh)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-MeNHSO2Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A

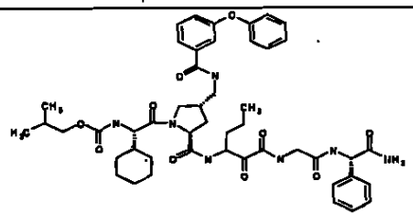
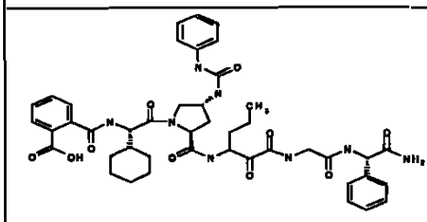
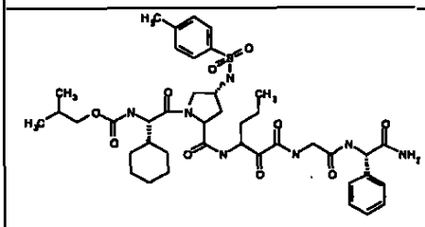
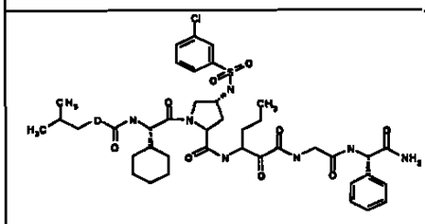
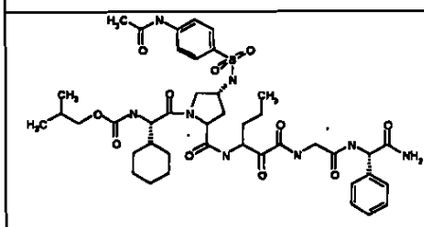
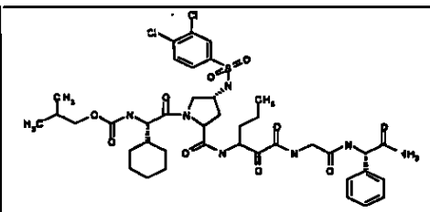
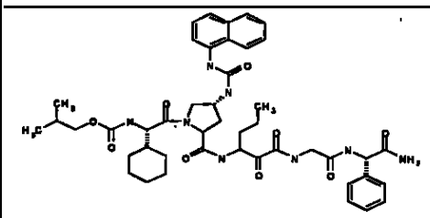
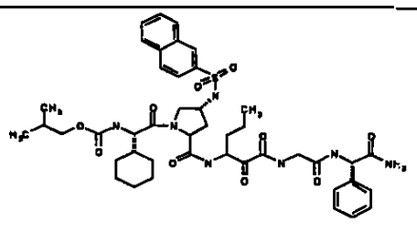
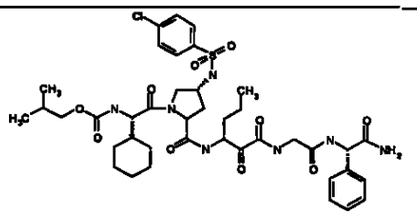
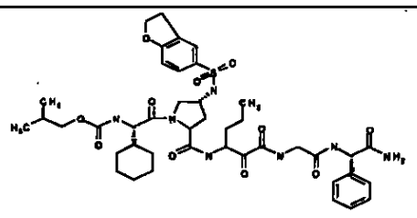
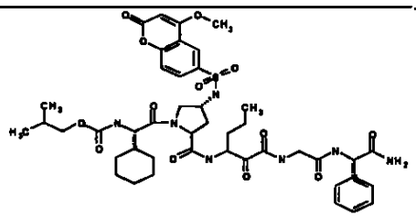
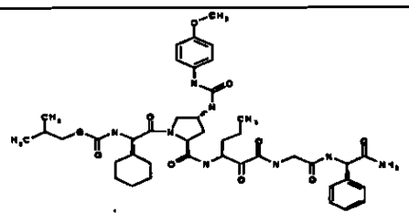
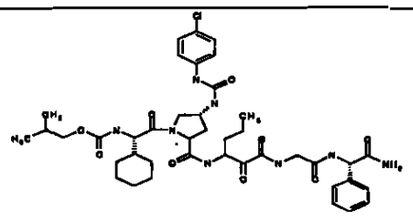
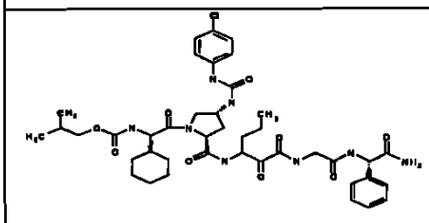
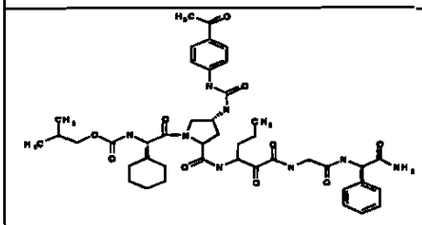
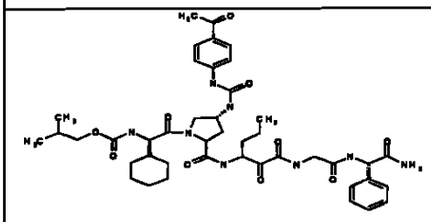
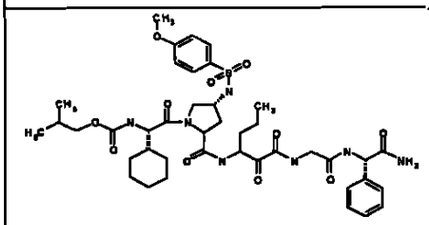
	iBoc-G(Chx)-P(4t-MeNHCOPh(3-OPh))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B

Tabla 4

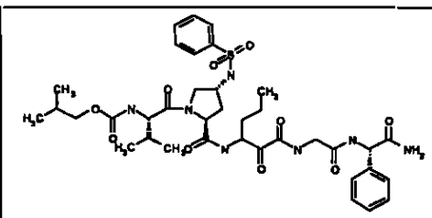
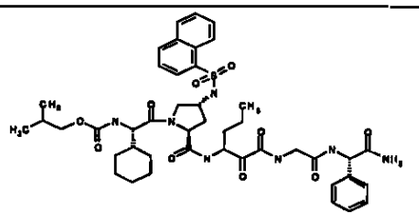
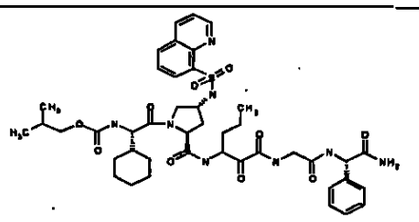
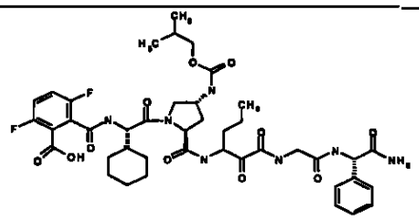
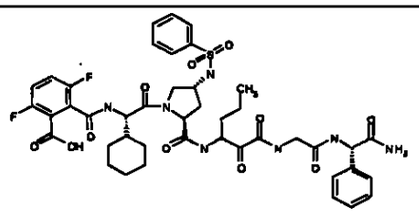
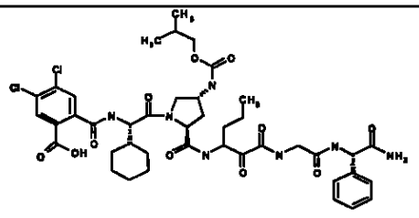
ESTRUCTURA	NOMBRE	Rango de Ki*
	(2-CO2)PhCO-G(chx)-P(4t-UreaPh)-nV-(CO)-G-G(ph)-Am	C
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-(4Me)Ph)-nV(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-(3Cl)Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-(4-NHAc)Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A

	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-(3,4-diCl)Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-Urea-1-Np)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-2-Np)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-(4Cl)Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-5(2,3-dihydrobenzofuran))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-6(4-OMe)Courmarin)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B

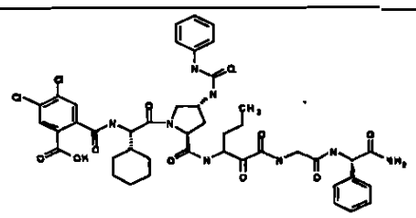
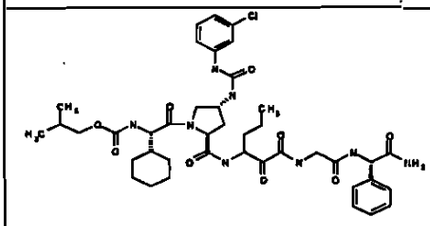
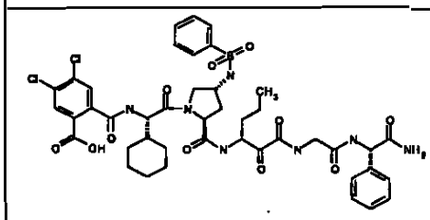
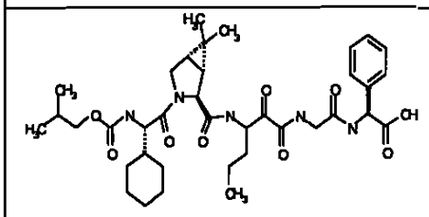
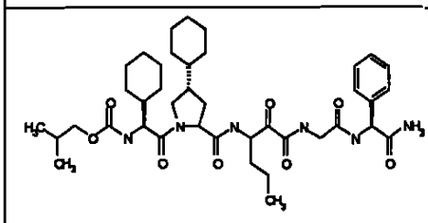
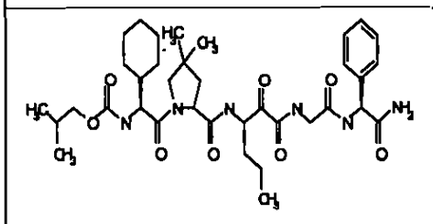
1825
1827

	iBoc-G(Chx)-P(4t-Urea-Ph(4-OMe))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-Urea-Ph(4-Cl))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-Urea-Ph(4-Cl))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	C
	iBoc-G(Chx)-P(4t-Urea-Ph(4-Ac))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-Urea-Ph(4-Ac))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-Ph(4-OMe))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B

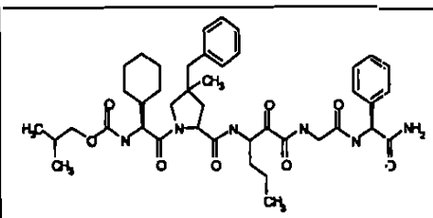
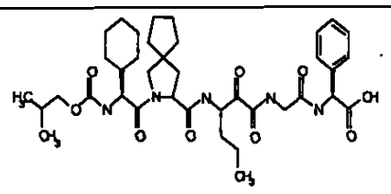
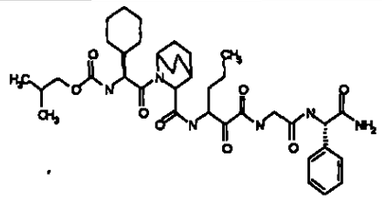
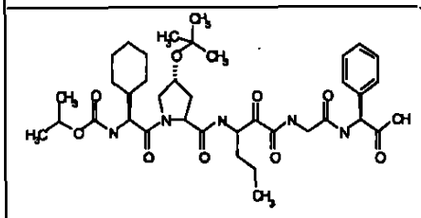
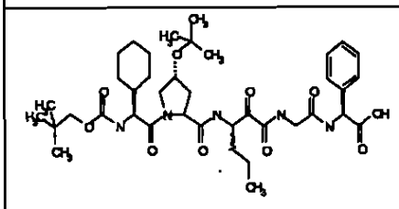
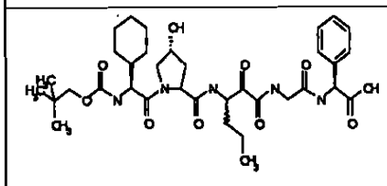
1826 SJS 1826

	iBoc-V-P(4t-NHSO2-Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-1Np)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-8-Quinoline)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	(2,5-diF-6-CO2)PhCO-G(Chx)-P(4t-NH-iBoc)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	(2,5-diF-6-CO2)PhCO-G(Chx)-P(4t-NHSO2-Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	(3,4-diCl-6-CO2)PhCO-G(Chx)-P(4t-NH-iBoc)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A

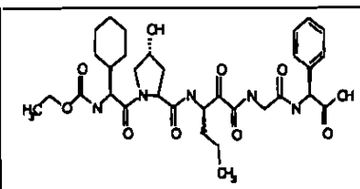
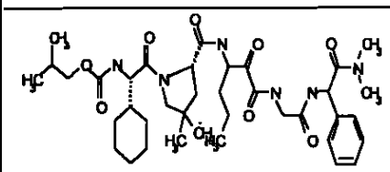
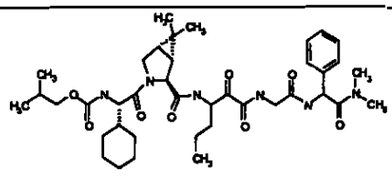
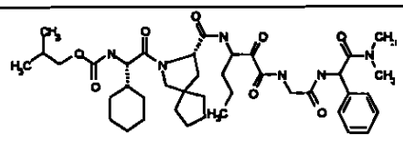
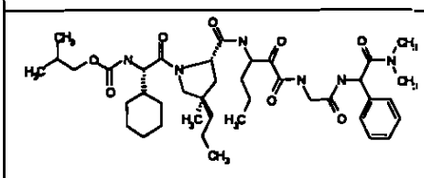
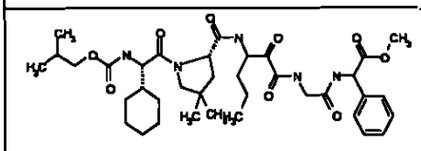
1827 1829

	(3,4-diCl-6-CO2)PhCO-G(Chx)-P(4t-UreaPh)-nV(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-Urea-(3-Cl)Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	(3,4-diCl-6-CO2)PhCO-G(Chx)-P(4t-NHSO2-Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(3,4-iPr)-nV-(CO)-G-G(Ph)-OH	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-Chx)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A

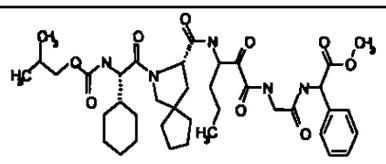
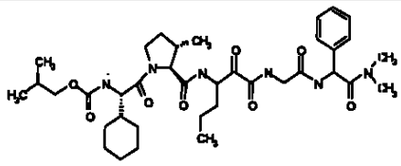
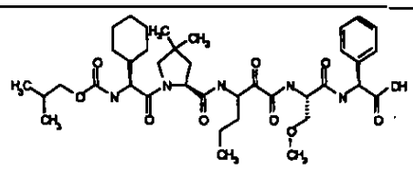
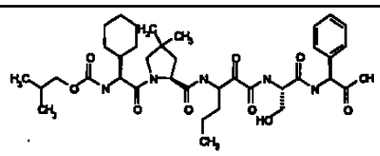
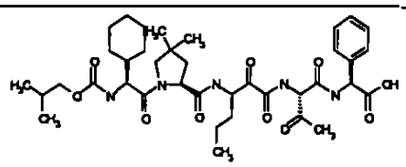
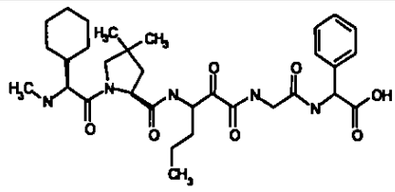
1828 1830

	iBoc-G(Chx)-P(4-Bn,4-Me)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4-spirocyclopentane)-nV-(CO)-G-G(Ph)-OH	A
	iBoc-G(Chx)-2-Azabicyclo[2.2.2]octane-3-CO-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iPrOCO-G(Chx)-P(4-OtBu)-nV-(CO)-G-G(Ph)-OH	A
	Neopentoxy(CO)-G(Chx)-P(4-OtBu)-nV-(CO)-G-G(Ph)-OH	B
	Neopentoxy(CO)-G(Chx)-P(OH)-nV-(CO)-G- G(Ph)-OH	B

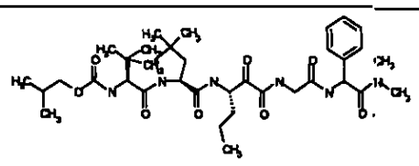
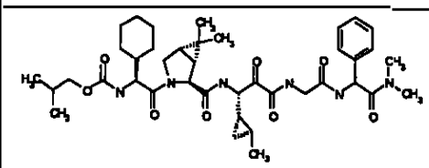
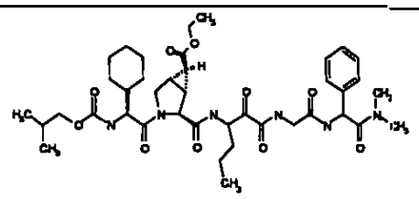
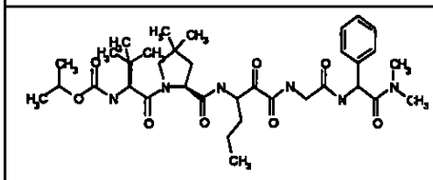
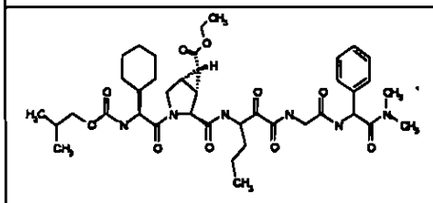
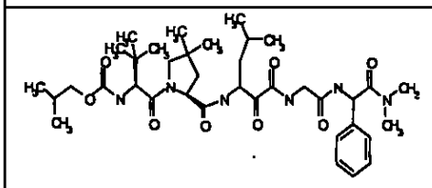
1829 1831

	Ethoxy(CO)-G(Chx)-P(OH)-nV-(CO)-G-G(Ph)-OH	B
	iBoc-G(Chx)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)- G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(3,4-iPr)-nV-(CO)- G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(4-spirocyclopentane)- nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(4c-Me,4t-Pr)- nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)- G-G(Ph)-OMe	A

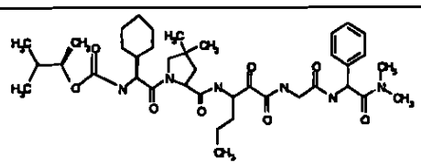
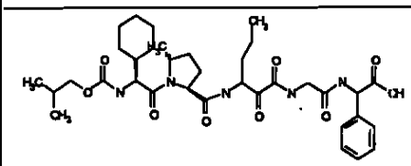
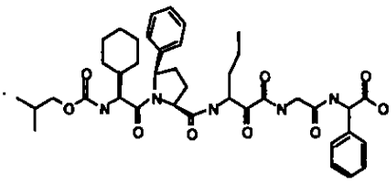
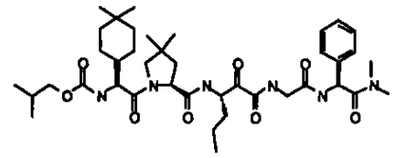
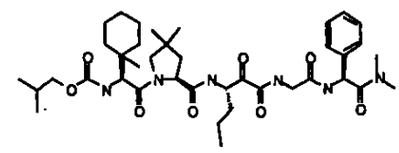
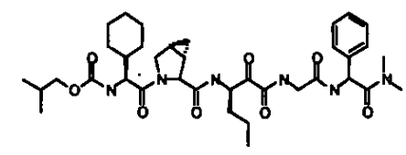
1830 Std 1832

	iBoc-G(Chx)-P(4-spirocyclopentane)- nV-(CO)-G-G(Ph)-OMe	A
	iBoc-G(Chx)-P(3t-Me)-nV-(CO)- G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)- S(Me)-G(Ph)-OH	A
	iBoc-G(Chx)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-S-G(Ph)-OH	B
	iBoc-G(Chx)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)- G(Ac)-G(Ph)-OH	C
	N-Me-G(Chx)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-CO2H	C

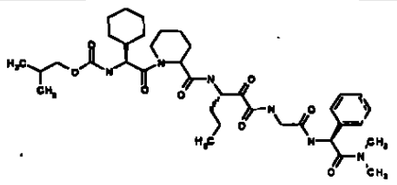
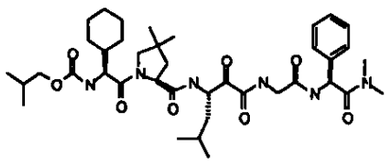
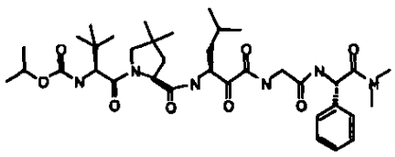
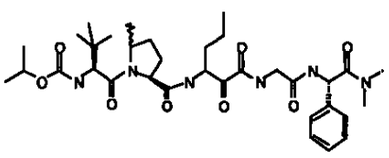
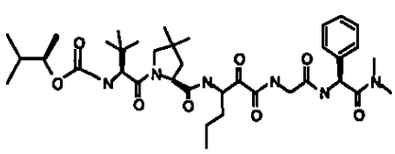
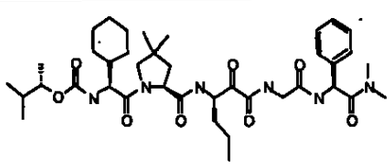
1831 1833

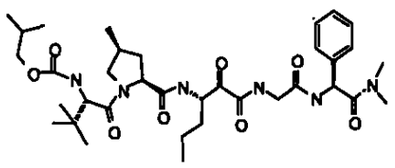
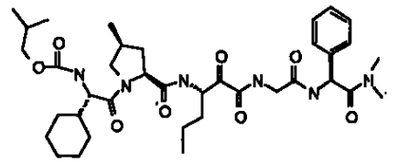
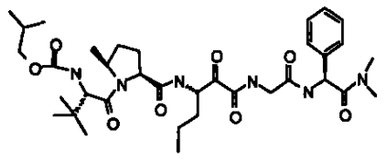
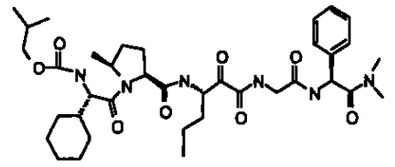
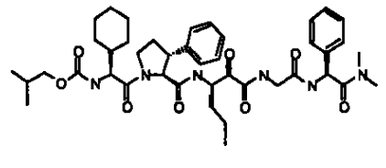
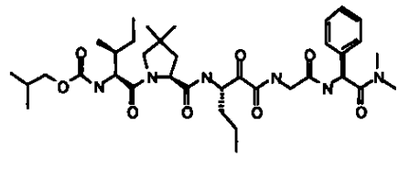
	iBoc-G(tBu)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(3,4-(diMe-cyclopropyl))-G((S,S)-Me-cyclopropyl)-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)	A
	iBoc-G(Chx)-P(6S-CEM)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iPoc-G(tBu)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(6R-CEM)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(tBu)-P(4,4-diMe)-L-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A

1832 1834

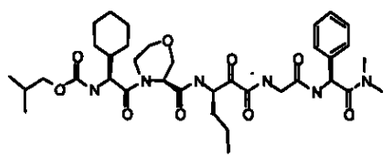
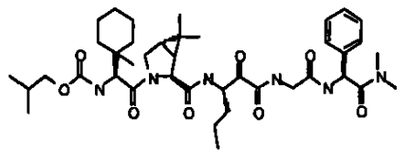
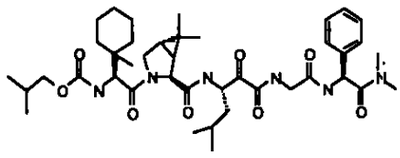
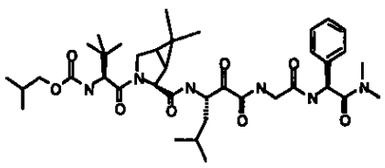
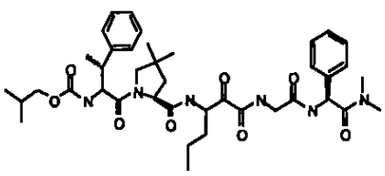
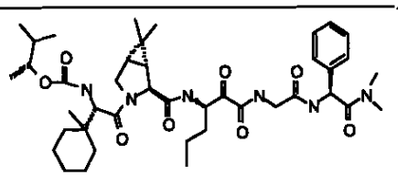
	((R)-1-Me-iBoc)-G(Chx)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(5-c/t-Me)-nV-(CO)-G-G(Ph)-CO2H	A
	iBoc-G(Chx)-P(5-cis-Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-CO2H	B
	iBoc-G(4,4-diMeChx)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(1-MeChx)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(3,4-CH2)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A

1833 1832 1835

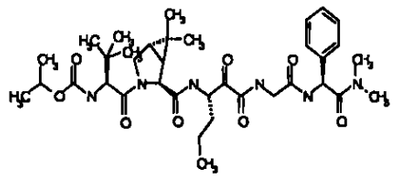
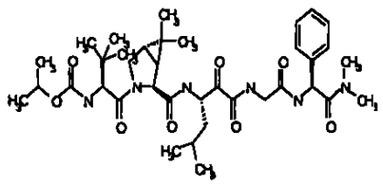
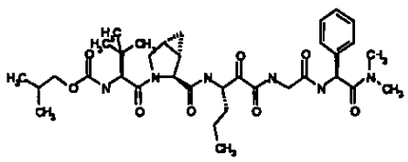
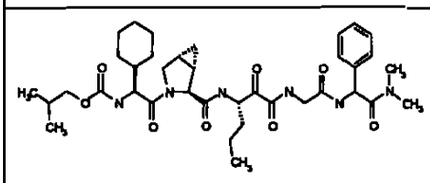
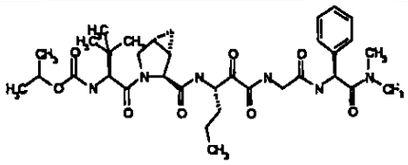
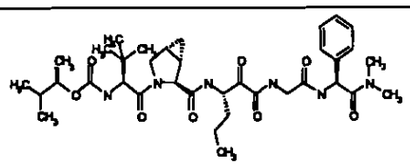
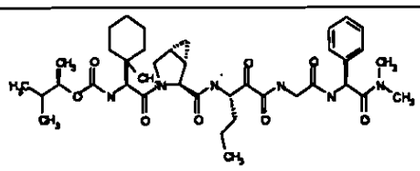
	iBoc-Chg-Pip-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	C
	iBoc-G(Chx)-P(4,4-diMe)-L-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iPoc-G(tBu)-P(4,4-diMe)-L-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iPoc-G(tBu)-P(5-c/t-Me)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	((R)-1-Me-iBoc)-G(tBu)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	(S)-1-MeiBoc-G(Chx)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A

	iBoc-G(tBu)-P(4-cis-Me)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(4-cis-Me)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(tBu)-P(5-cis-Me)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(5-cis-Me)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(t-3Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	B
	iBoc-allo(Ile)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A

1835
1837

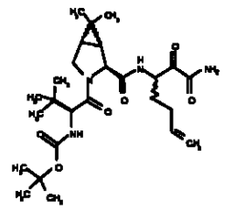
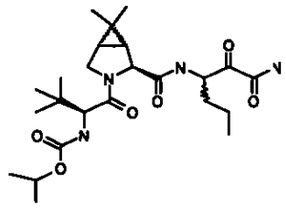
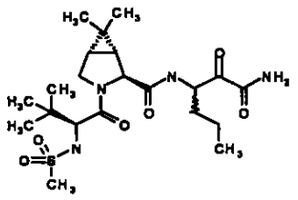
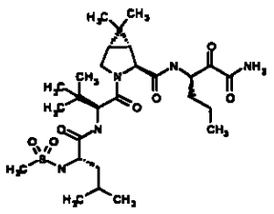
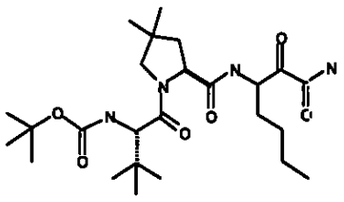
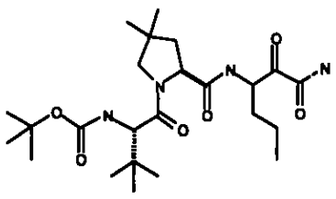
	iBoc-G(Chx)-Pip(4-morpholino)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	B
	iBoc-G(1-MeChx)-P[3,4-(diMe-cyclopropyl)]-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(1-MeChx)-P[3,4-(diMe-cyclopropyl)]-L-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(tBu)-P[3,4-(diMe-cyclopropyl)]-L-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-erythro-D,L-F(beta-Me)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	((R)-1-Me)iBoc-G(1-MeChx)-P[3,4-(diMe-cyclorpropyl)]-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A

1838 595 1838

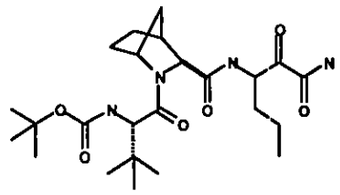
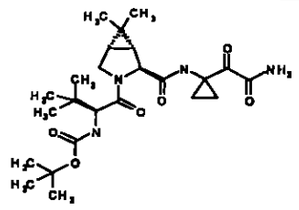
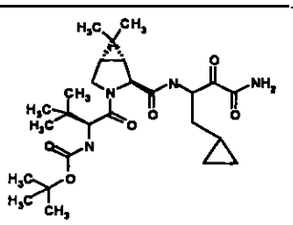
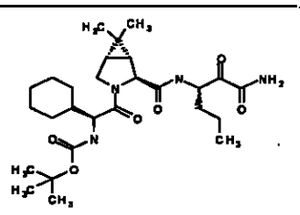
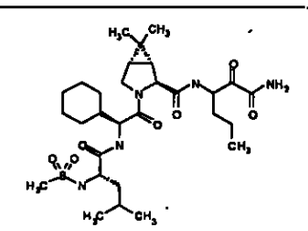
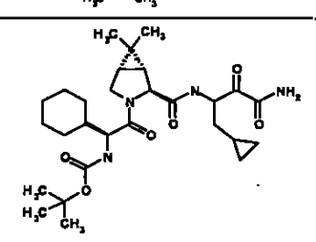
	iPoc-G(tBu)-P[3,4-(diMe-cyclopropyl)]-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iPoc-G(tBu)-P[3,4-(diMe-cyclopropyl)]-L-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(tBu)-P(3,4-CH2)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(3,4-CH2)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iPoc-G(tBu)-P(3,4-CH2)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	((R)-1-Me)iBoc-G(tBu)-P(3,4-CH2)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	((R)-1-Me)iBoc-G(1-MeChx)-P(3,4-CH2)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A

1837 1839

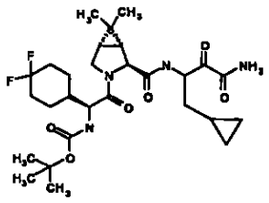
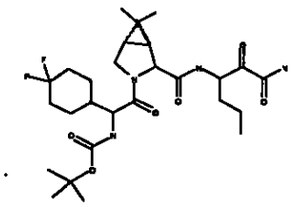
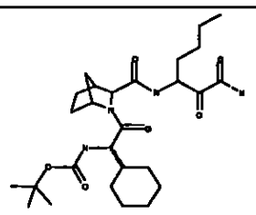
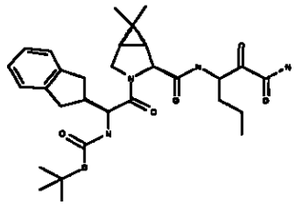
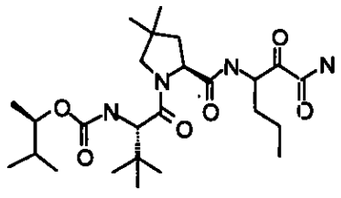
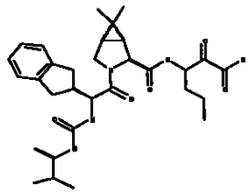
Tabla 5

ESTRUCTURA	PM	Rango Ki*
	507	B
	481	B
	473	C
	586	B
	497	C
	483	C

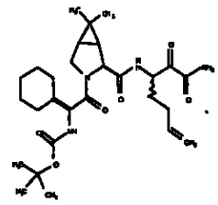
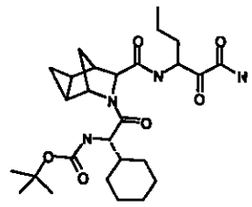
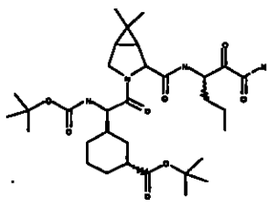
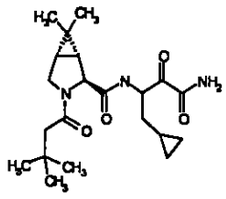
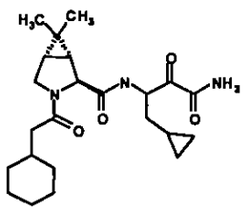
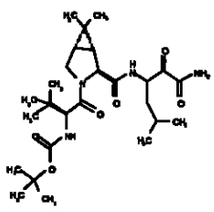
1838

	481	C
	479	B
	507	A
	521	A
	612	A
	533	A

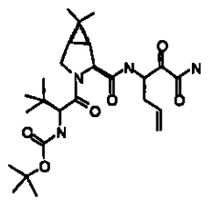
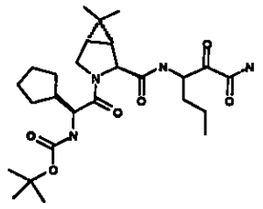
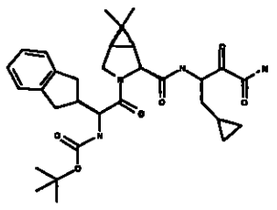
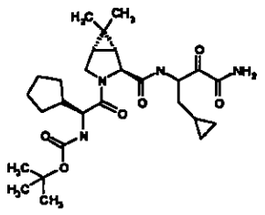
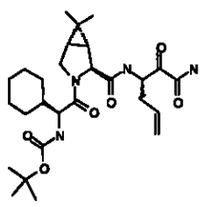
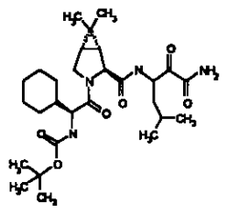
1839 1841

	569	A
	557	B
	521	C
	555	A
	497	C
	569	B

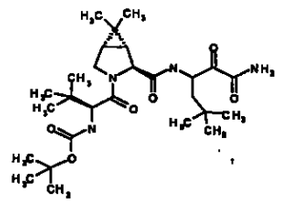
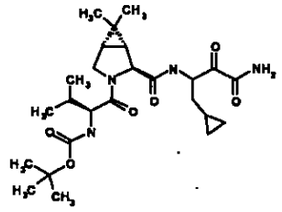
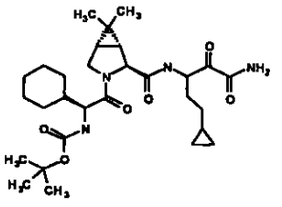
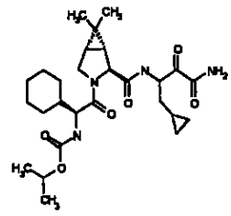
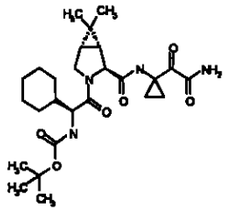
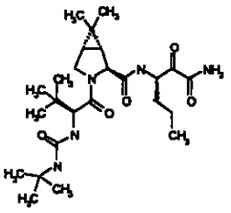
1840 1842

	533	B
	519	C
	621	B
	392	C
	418	C
	509	B

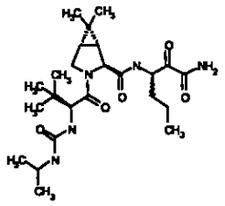
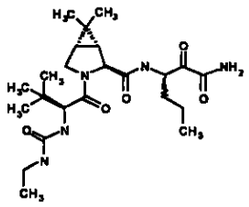
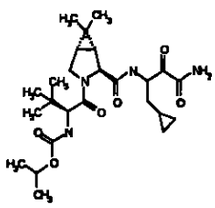
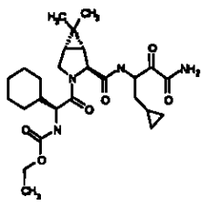
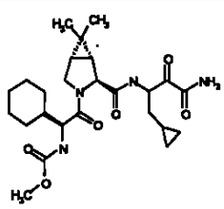
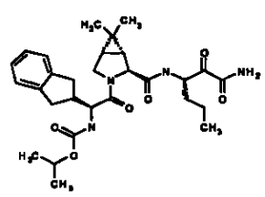
1841 58 1843

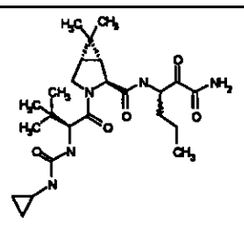
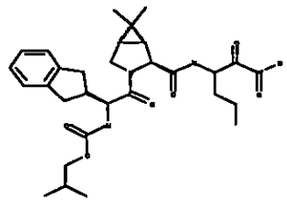
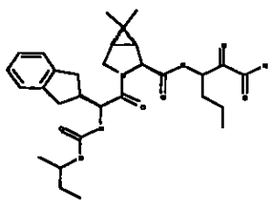
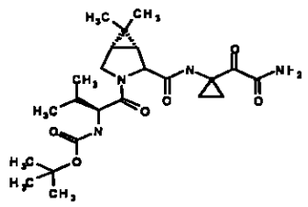
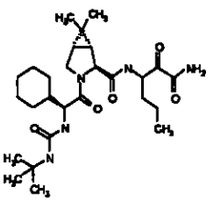
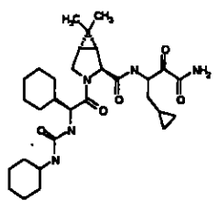
	493	C
	507	B
	567	A
	519	A
	519	B
	535	B

1842 561 1844

	523	C
	493	B
	547	B
	519	A
	505	C
	494	B

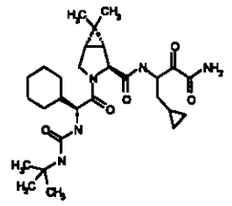
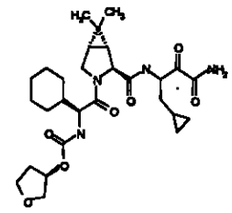
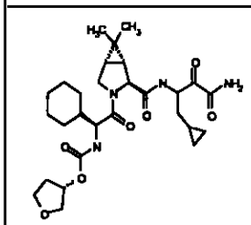
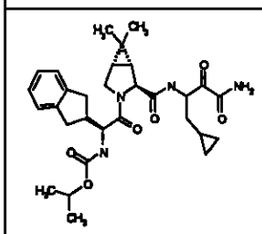
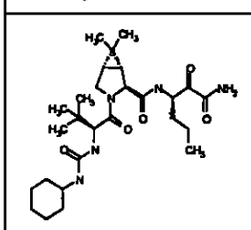
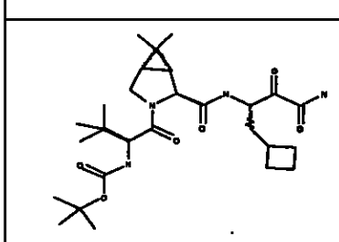
1845 562 1845

	480	B
	466	C
	493	B
	505	B
	491	B
	541	B

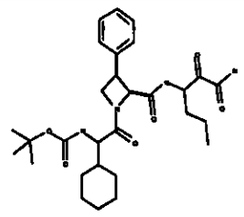
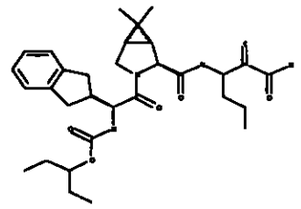
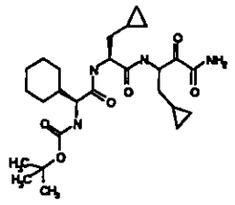
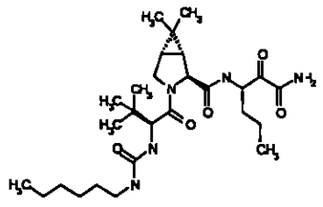
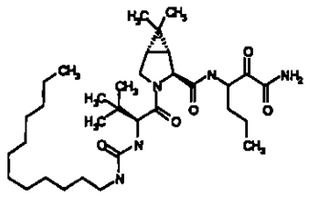
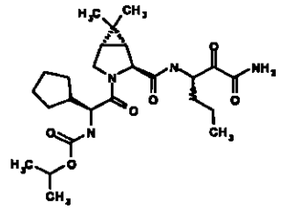
	478	C
	555	B
	554	B
	465	C
	520	A
	558	A

1845

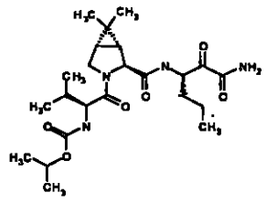
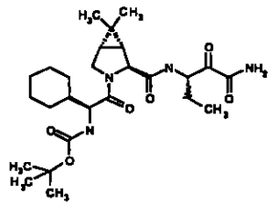
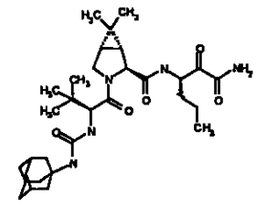
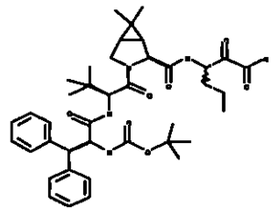
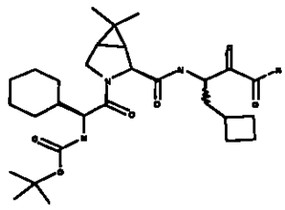
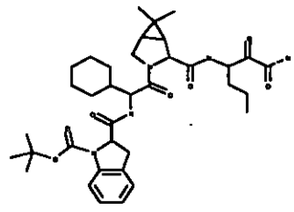
1847

	532	A
	547	B
	547	B
	553	A
	520	B
	521	A

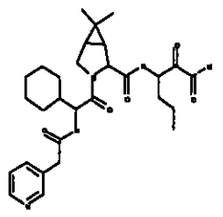
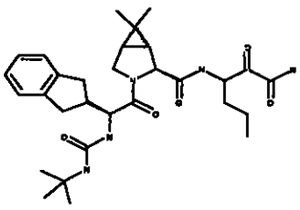
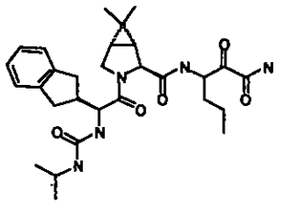
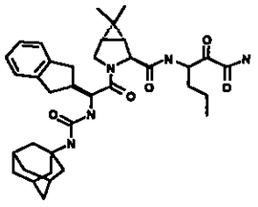
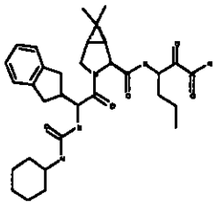
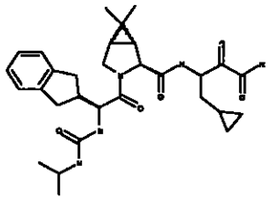
1848 565 1848

	543	C
	569	B
	507	B
	522	B
	606	C
	493	B

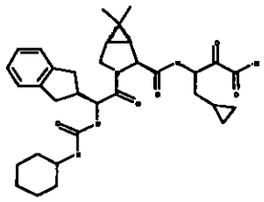
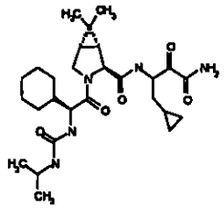
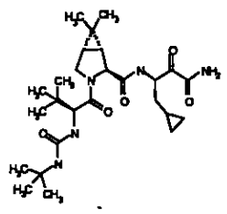
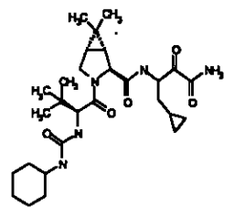
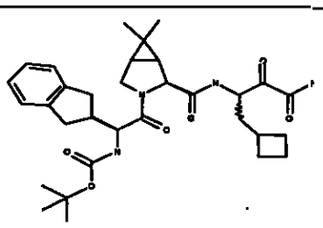
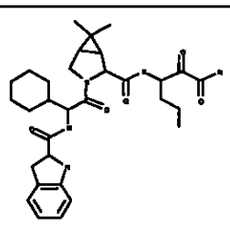
1847 1849

	467	C
	507	B
	572	A
	718	C
	547	A
	666	B

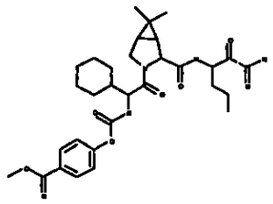
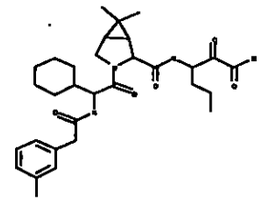
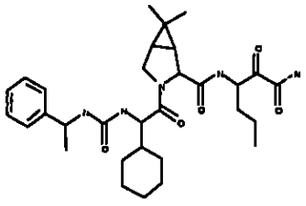
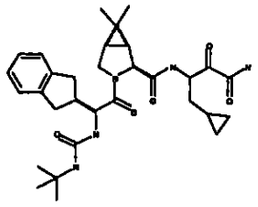
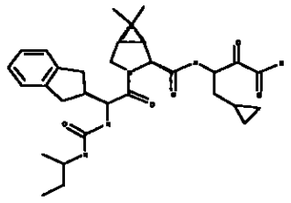
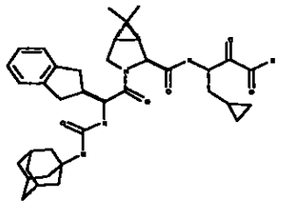
1848 567 1880

	540	C
	554	B
	540	B
	632	B
	580	B
	552	A

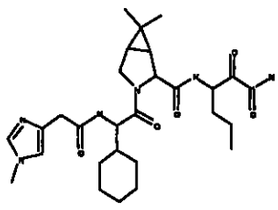
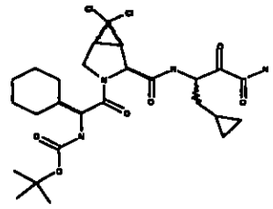
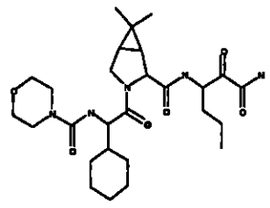
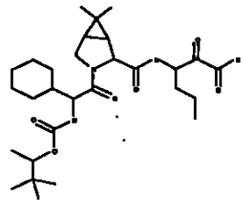
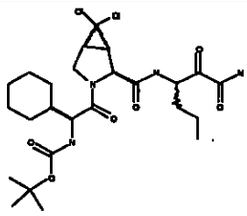
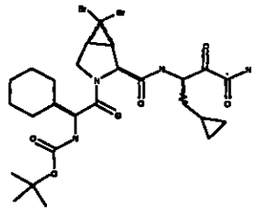
1848 1850 1851

	592	A
	518	A
	506	A
	532	A
	581	B
	566	C

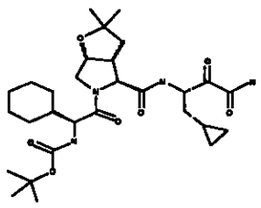
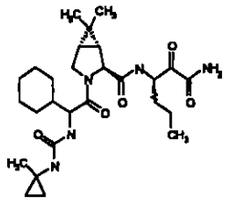
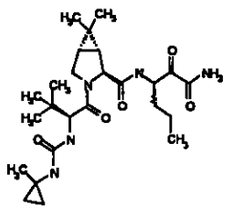
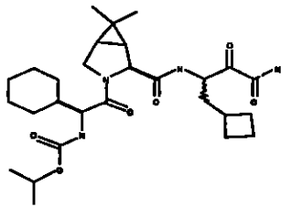
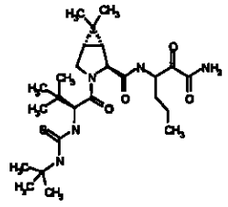
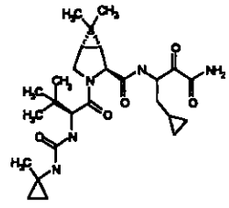
1850 Sfd 1852

	599	B
	553	B
	568	B
	566	A
	566	A
	644	A

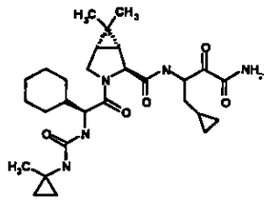
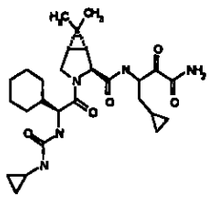
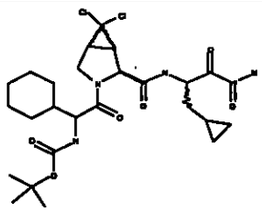
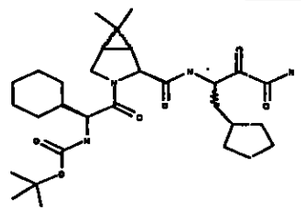
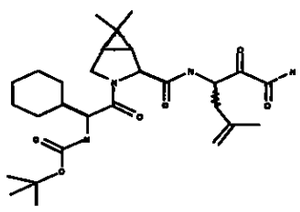
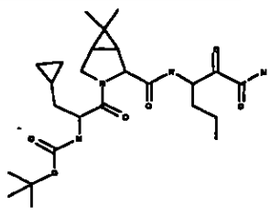
1851 570 1853

	543	C
	574	A
	534	C
	549	B
	562	A
	662	A

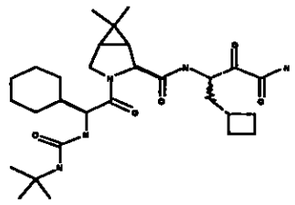
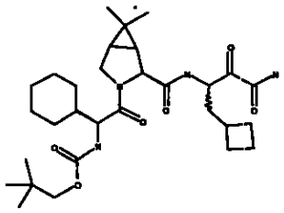
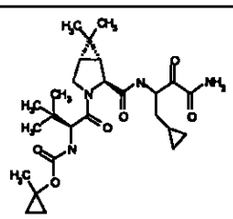
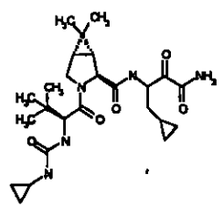
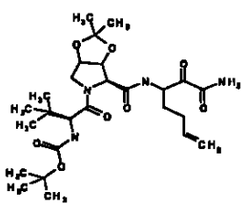
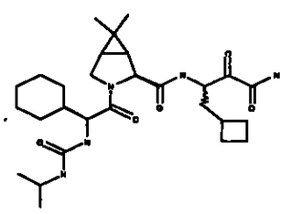
1852 SA1
184

	563	B
	518	B
	492	B
	533	A
	510	C
	504	A

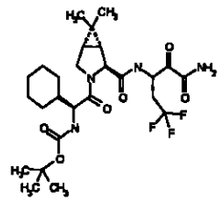
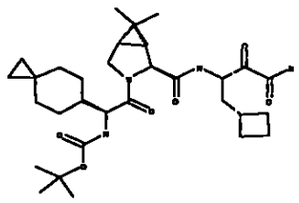
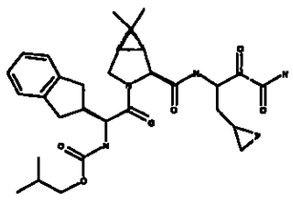
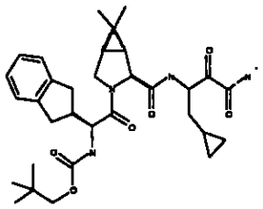
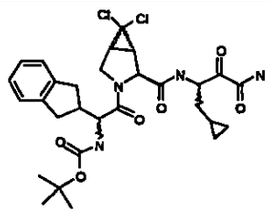
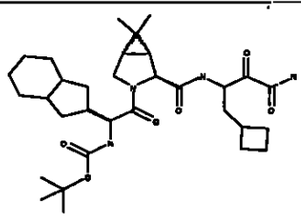
1858 SEQ 1855

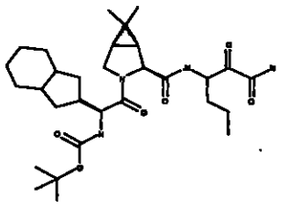
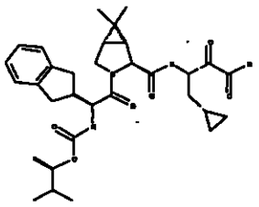
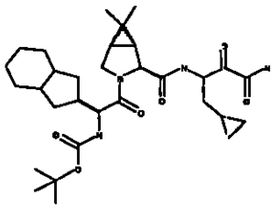
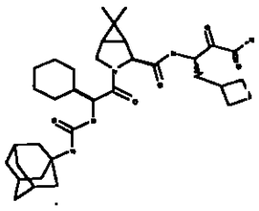
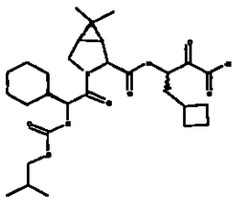
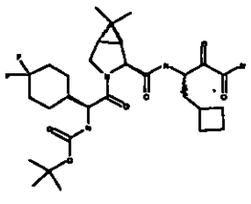
	530	B
	516	B
	574	B
	561	B
	533	B
	493	C

1854 1856

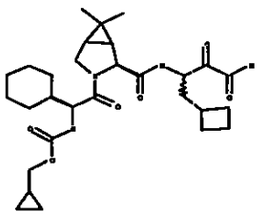
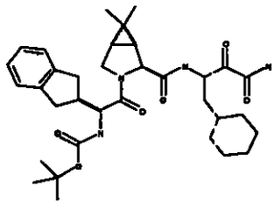
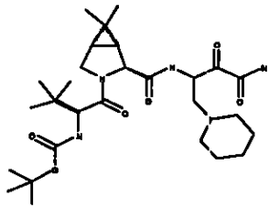
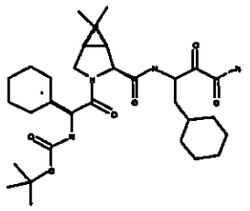
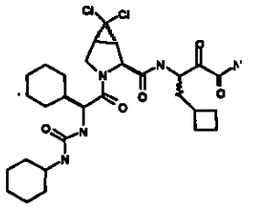
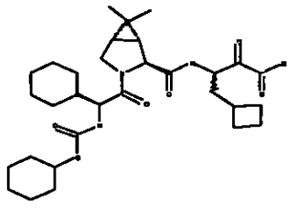
	546	A
	561	A
	505	B
	490	B
	539	C
	532	A

1855 1857

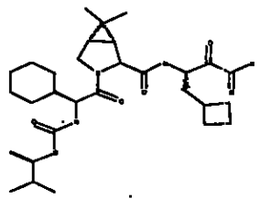
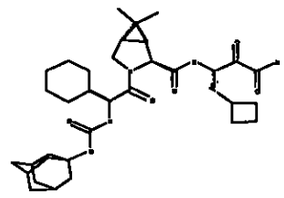
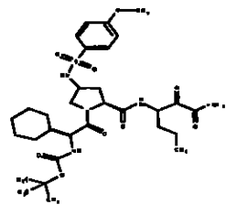
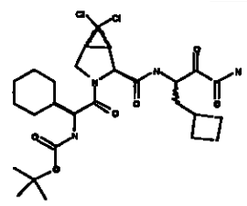
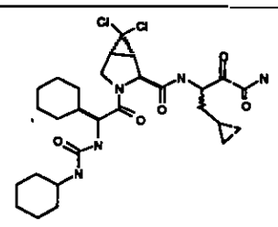
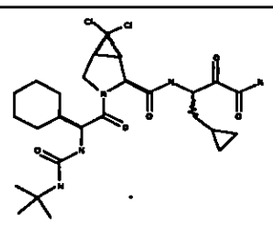
	561	A
	573	A
	567	A
	581	A
	608	A
	587	B

	561	B
	581	A
	573	A
	624	A
	547	A
	583	A

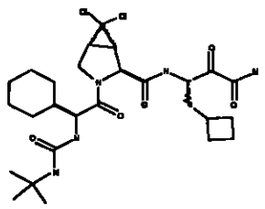
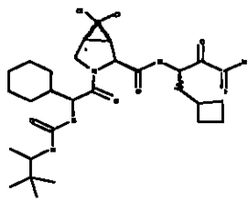
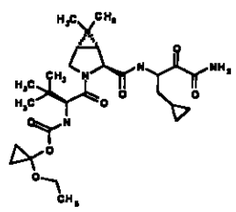
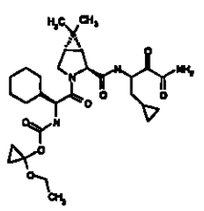
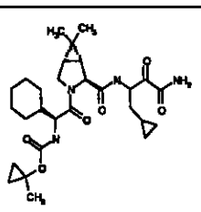
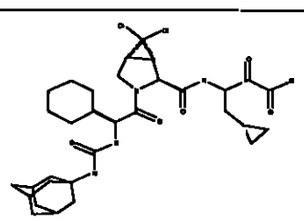
1857 526 1859

	545	B
	609	C
	549	C
	575	C
	613	A
	573	A

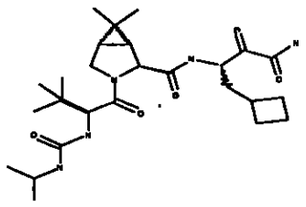
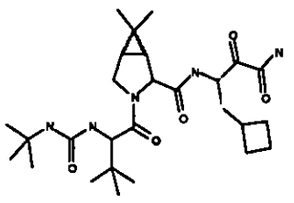
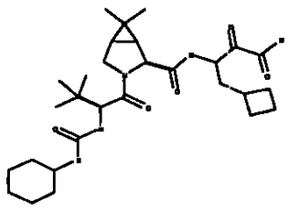
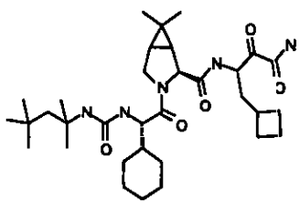
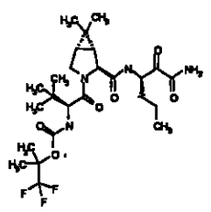
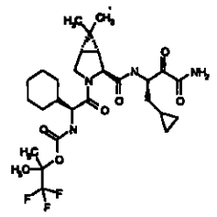
1858
1860

	561	A
	625	A
	666	C
	588	A
	599	A
	573	A

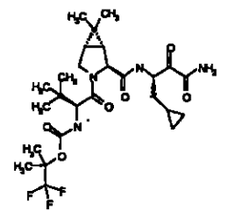
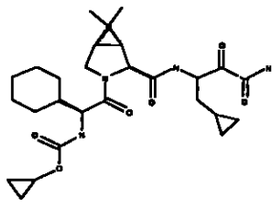
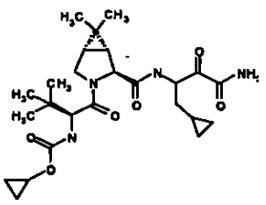
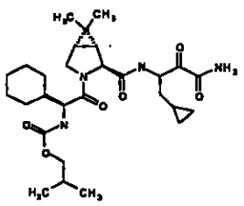
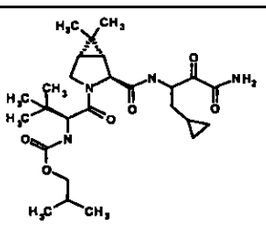
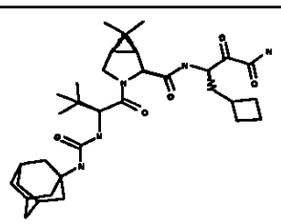
1859
1861

	587	A
	615	A
	535	B
	561	A
	531	A
	651	A

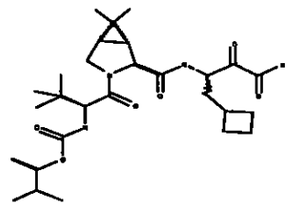
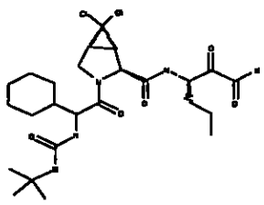
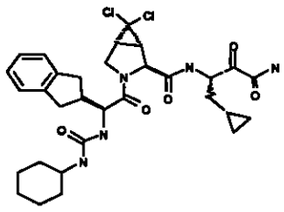
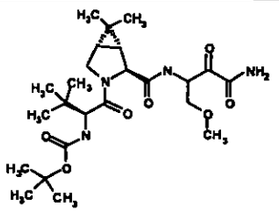
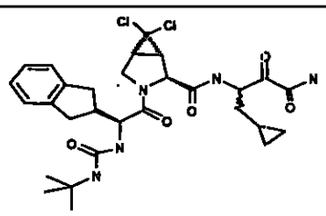
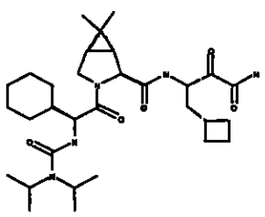
1860 SD 1862

	506	A
	520	A
	546	A
	602	A
	549	B
	587	A

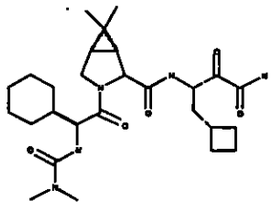
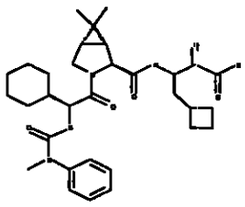
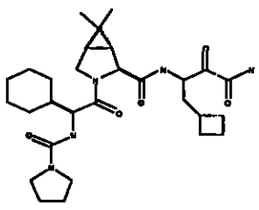
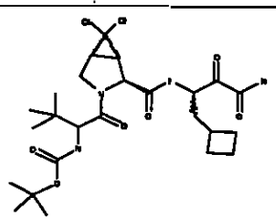
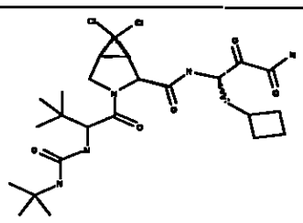
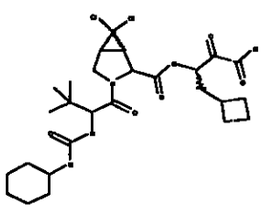
1861
1863

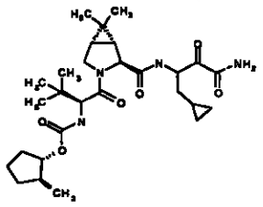
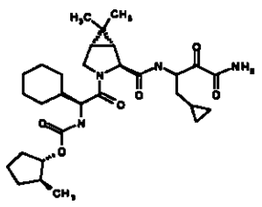
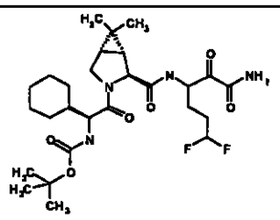
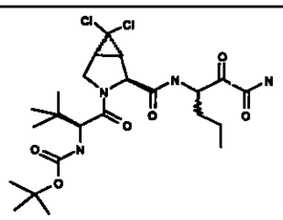
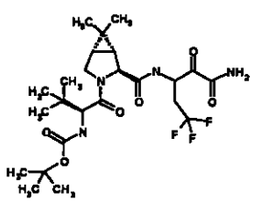
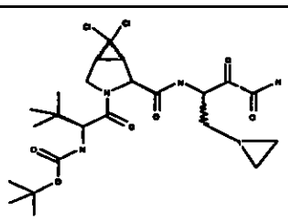
	561	A
	517	B
	491	B
	533	B
	507	A
	598	A

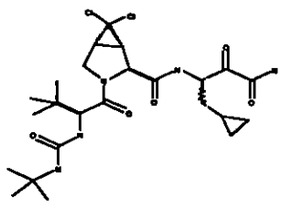
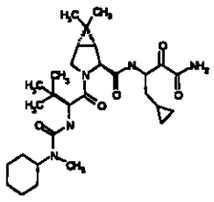
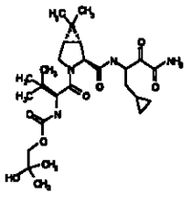
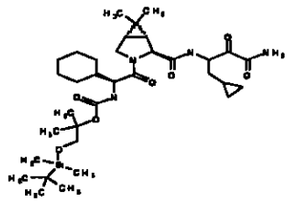
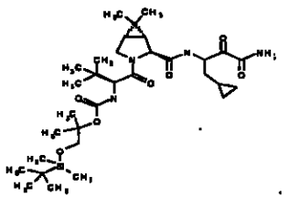
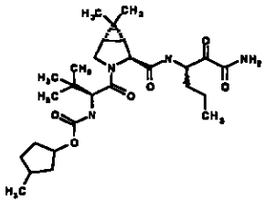
1862 SSL 1864

	535	A
	561	A
	633	A
	497	C
	607	A
	574	B

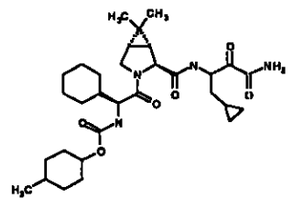
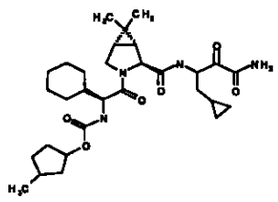
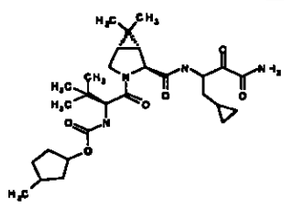
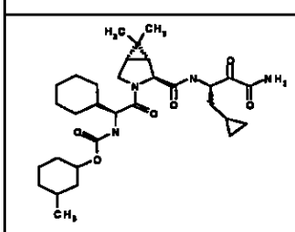
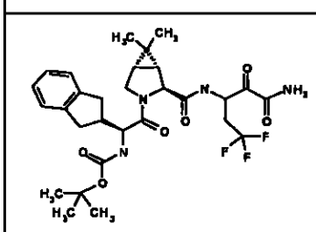
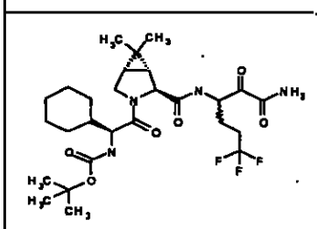
1863
1865

	518	B
	580	C
	544	B
	562	A
	561	A
	587	A

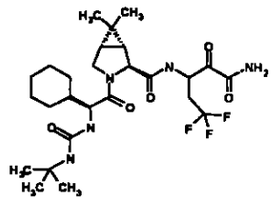
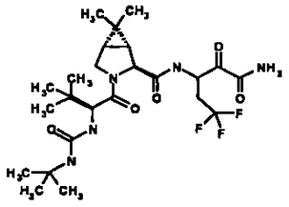
	533	A
	559	A
	557	C
	535	A
	535	B
	547	A

	546	A
	546	B
	523	B
	663	C
	637	C
	521	B

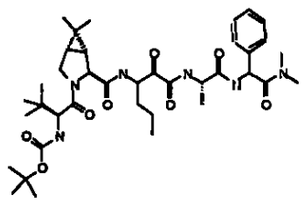
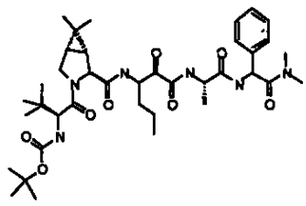
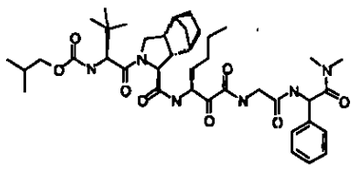
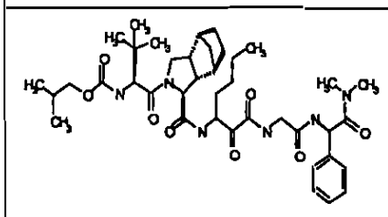
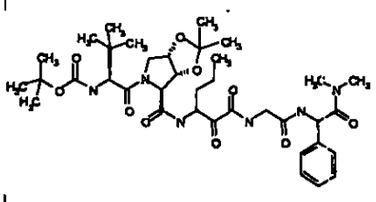
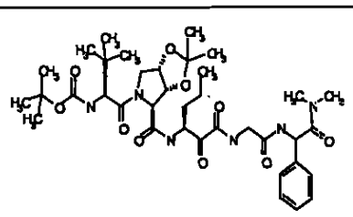
1868 1868

	573	B
	559	A
	533	A
	573	B
	595	B
	575	A

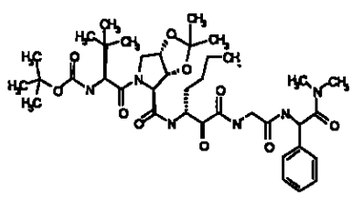
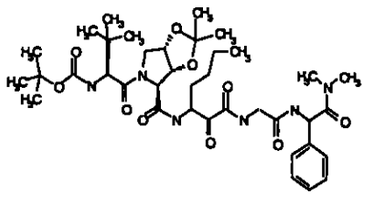
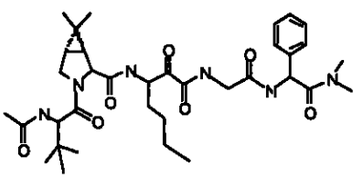
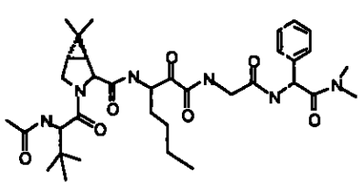
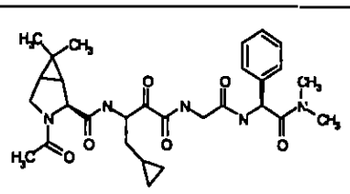
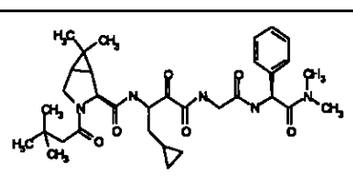
1865 1866 1869

	560	B
	534	C

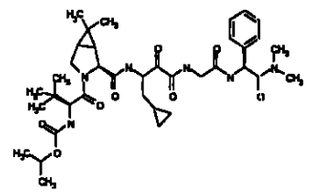
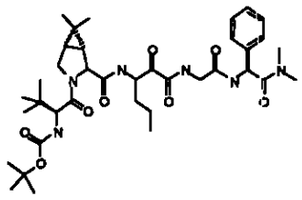
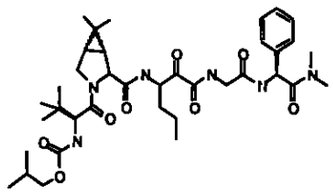
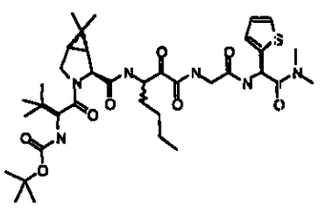
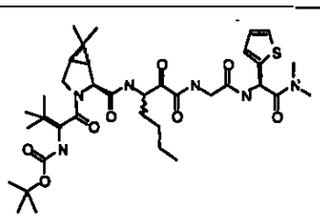
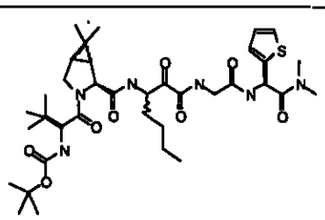
1868 1870

ESTRUCTURA	PM	Rango Ki*
	727	A
	727	A
	753	C
	753	B
	745	A
	745	A

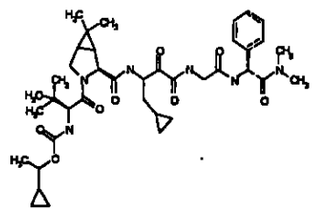
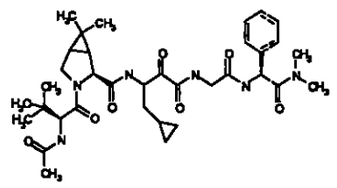
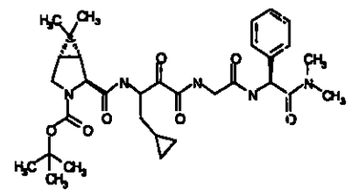
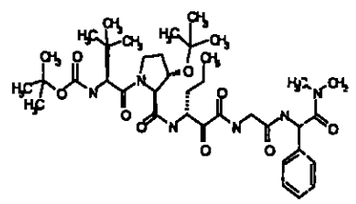
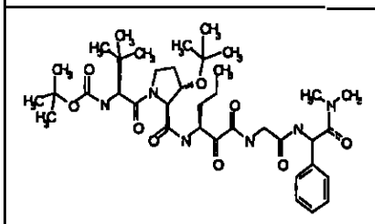
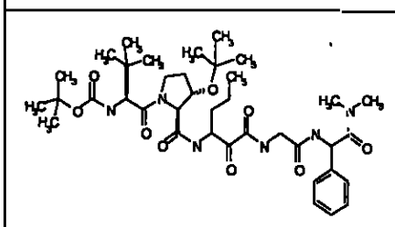
1869 S86 S 1871

	759	C
	759	B
	669	B
	669	A
	554	C
	610	B

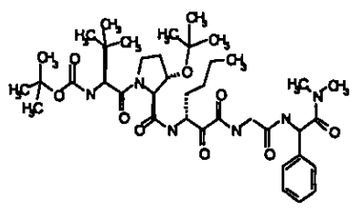
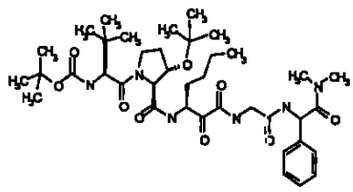
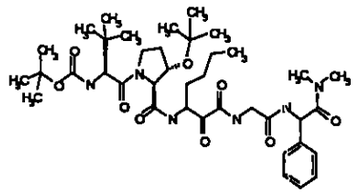
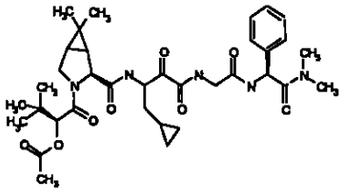
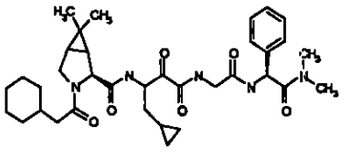
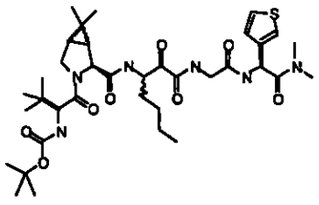
1870 1872

	711	A
	713	A
	713	A
	732	A
	733	A
	733	A

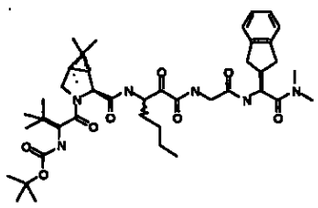
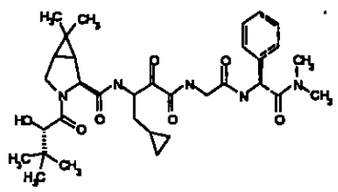
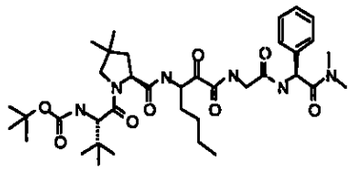
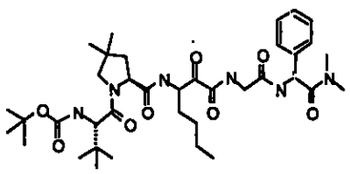
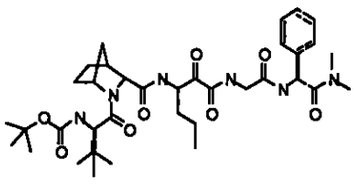
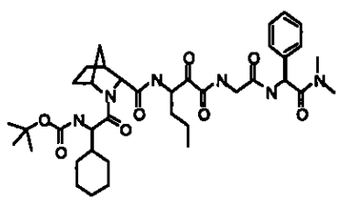
1871 580 1873

	737	A
	667	A
	612	C
	745	C
	745	C
	745	C

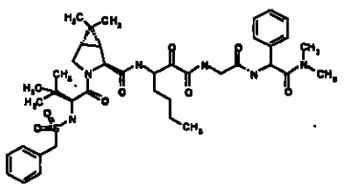
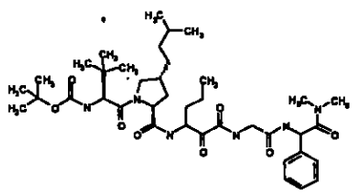
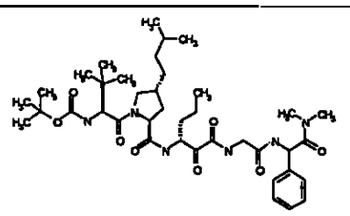
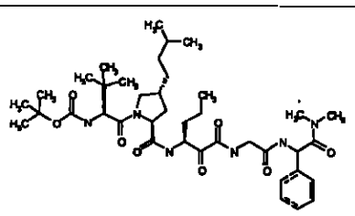
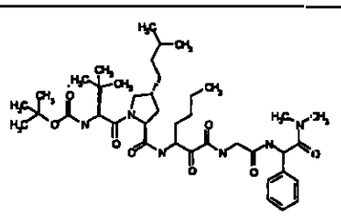
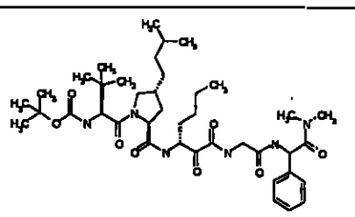
1872 Sol 1874

	759	C
	759	C
	759	C
	668	C
	636	B
	733	A

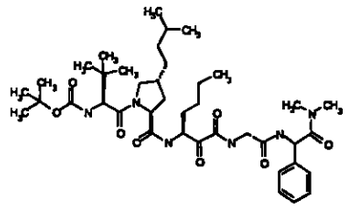
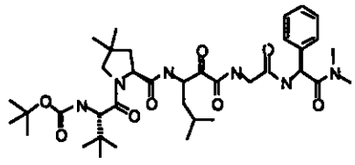
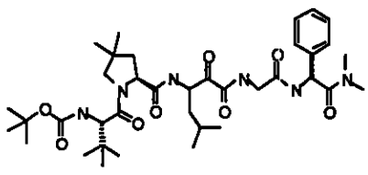
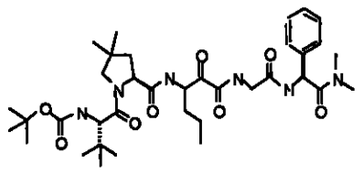
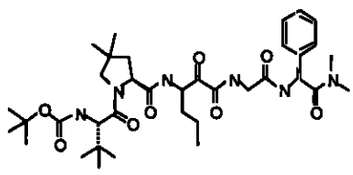
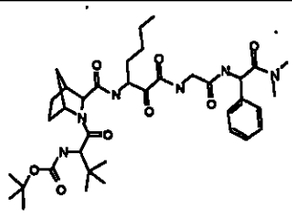
1873 CRV 0 175

	767	B
	626	B
	715	C
	715	A
	699	B
	725	A

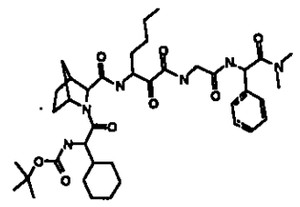
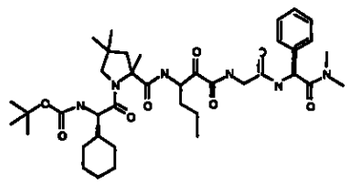
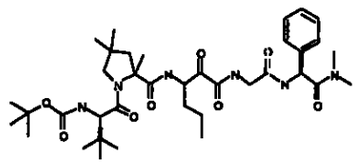
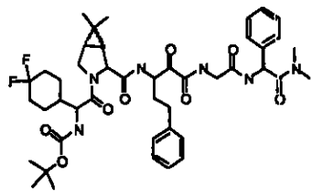
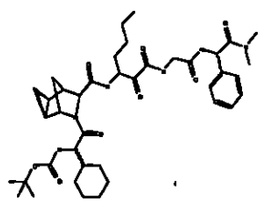
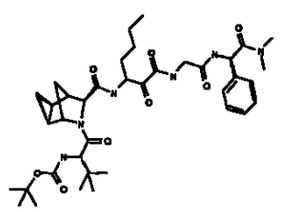
1874 593 1876

	781	B
	743	B
	743	C
	743	A
	757	B
	757	C

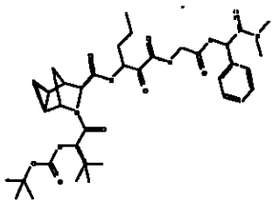
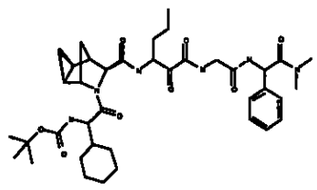
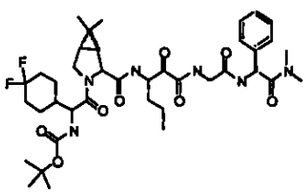
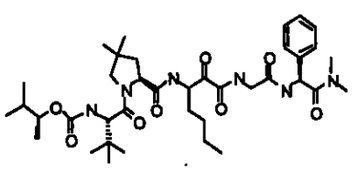
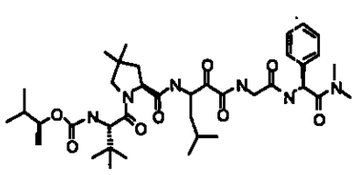
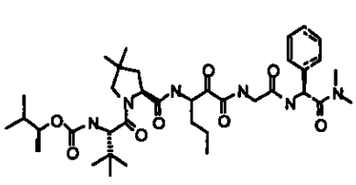
1875 1877

	757	B
	715	A
	715	A
	701	C
	701	A
	713	A

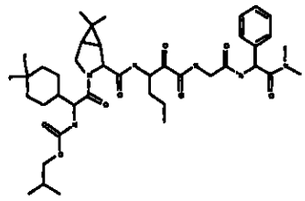
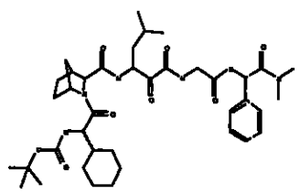
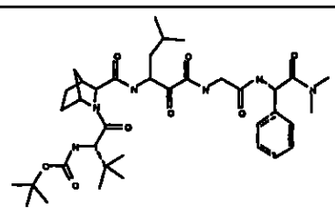
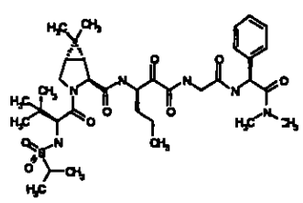
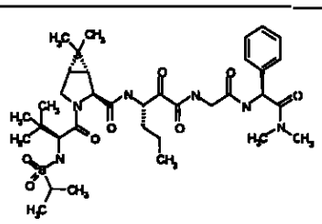
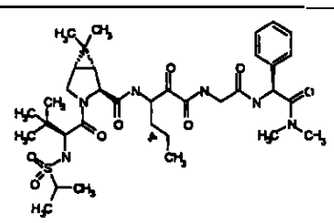
1876 595 1878

	739	A
	741	C
	715	C
	837	B
	751	A
	725	C

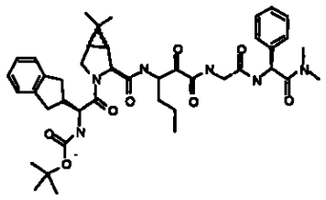
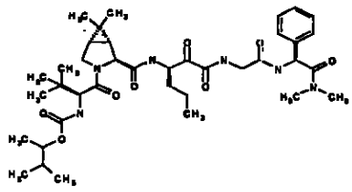
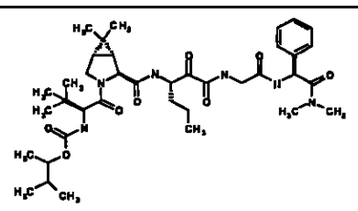
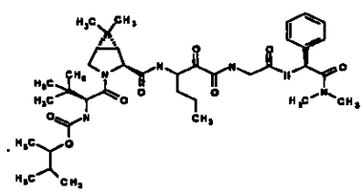
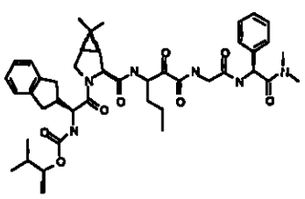
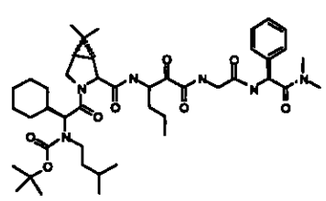
1877 1879

	711	C
	737	A
	775	A
	729	A
	729	A
	715	A

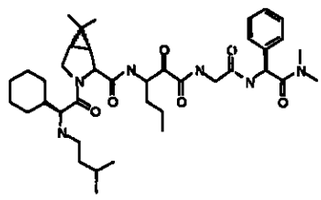
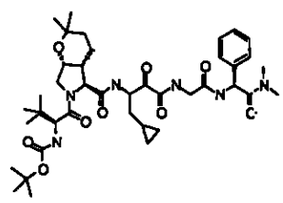
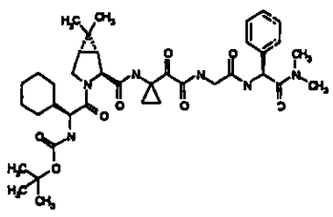
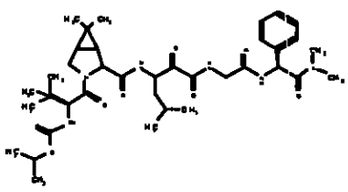
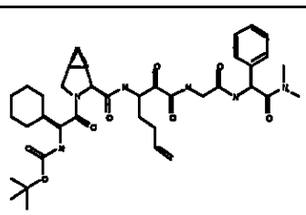
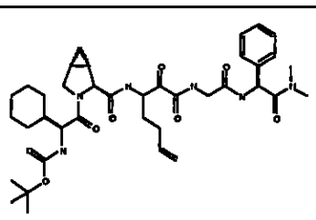
1878 SQX 1880

	775	A
	739	A
	713	A
	719	A
	719	A
	719	A

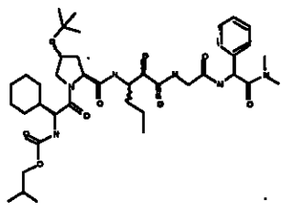
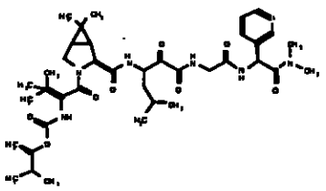
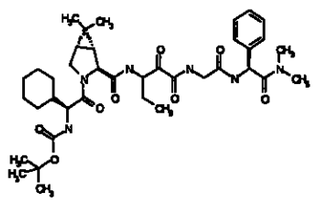
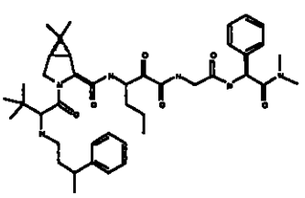
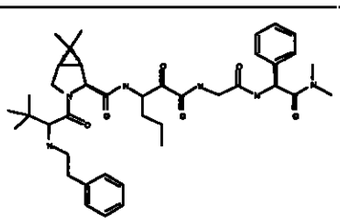
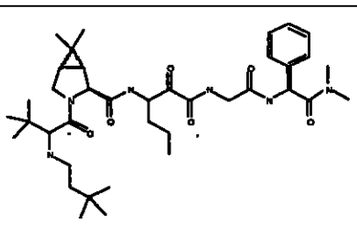
1879 588 1881

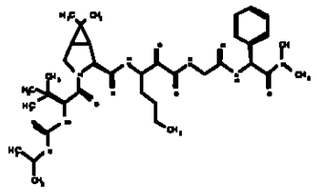
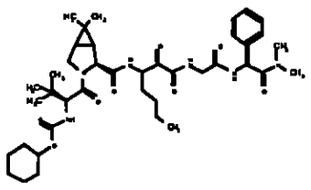
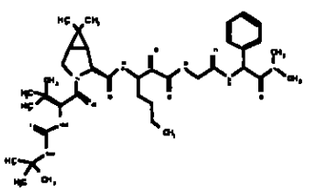
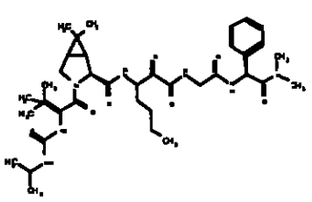
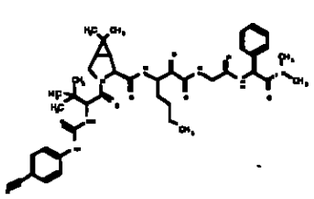
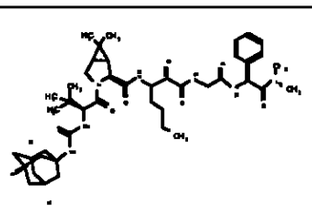
	773	A
	727	A
	727	A
	727	A
	787	A
	809	C

1880 Add 1882

	709	A
	769	B
	723	C
	713	A
	723	A
	723	B

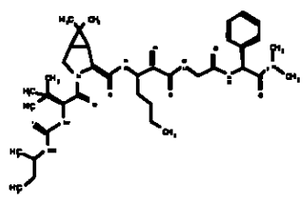
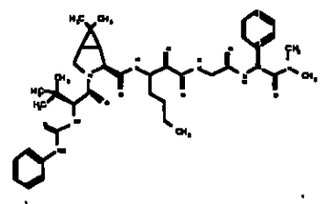
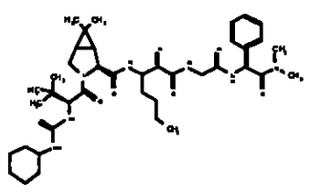
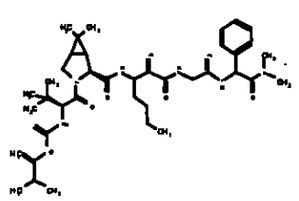
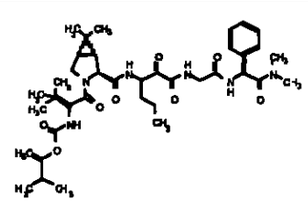
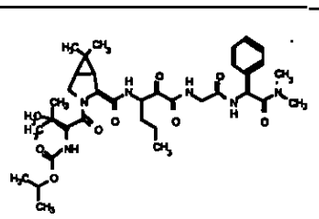
1381

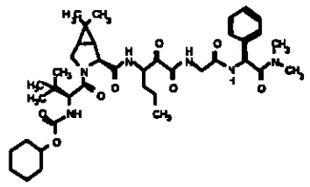
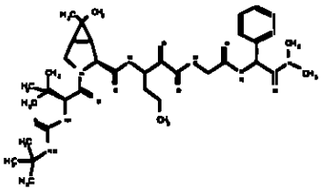
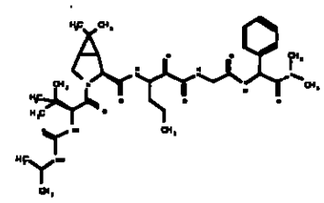
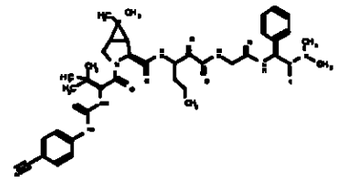
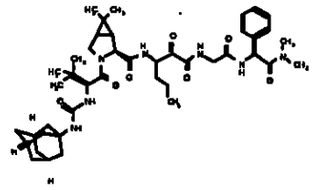
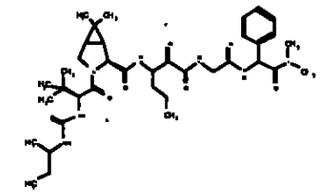
	771	C
	741	A
	725	A
	745	A
	716	A
	733	A

	713	A
	753	A
	726	A
	712	A
	771	B
	804	A

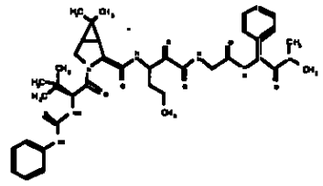
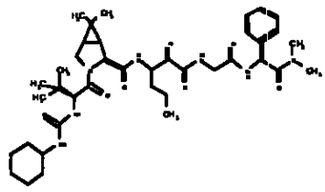
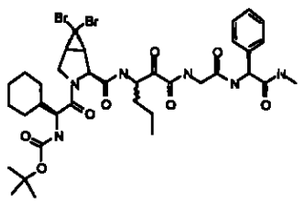
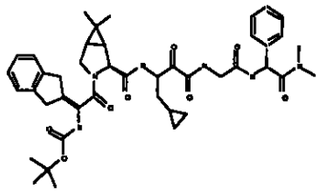
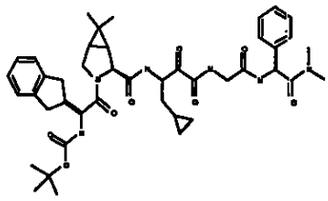
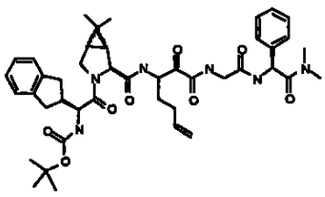
1883

602
1885

	726	A
	746	A
	752	A
	741	A
	727	A
	699	A

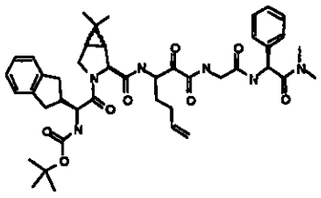
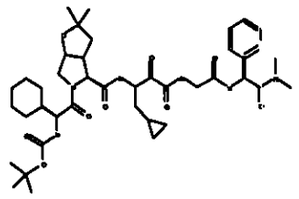
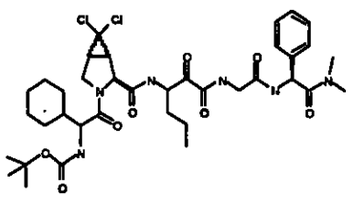
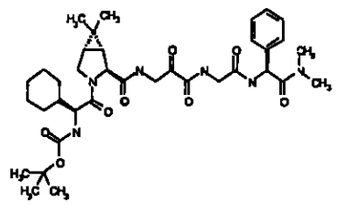
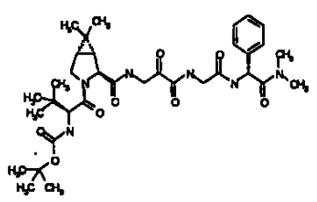
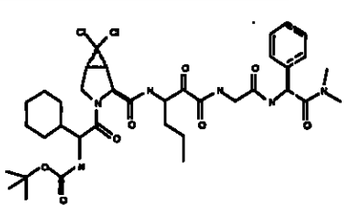
	739	A
	712	A
	698	A
	757	B
	790	A
	712	A

1885 1884

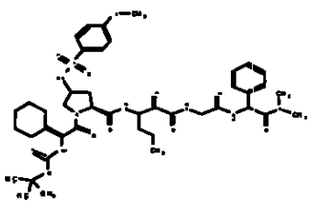
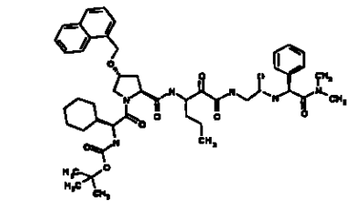
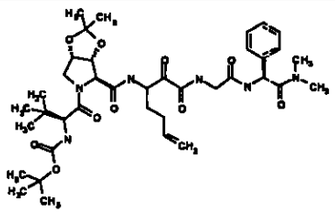
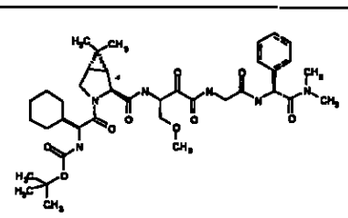
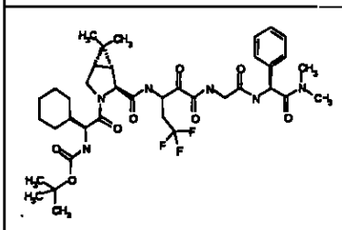
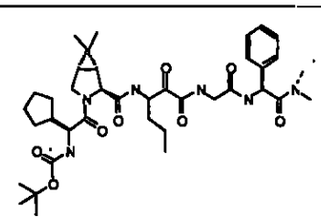
	732	A
	738	A
	869	A
	785	A
	785	A
	785	A

1885

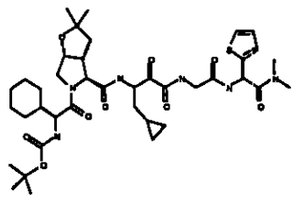
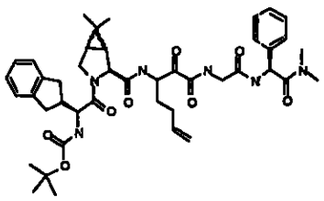
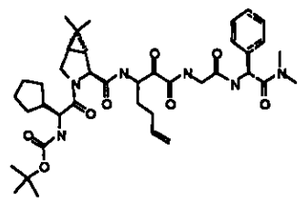
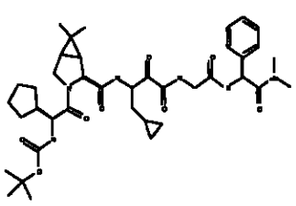
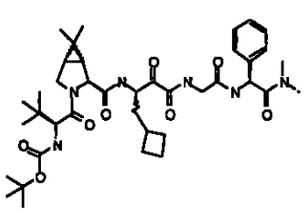
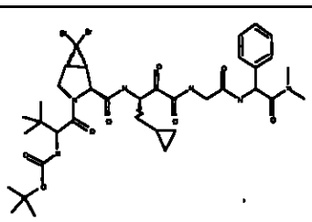
1888

	785	A
	781	A
	780	A
	697	C
	671	C
	780	A

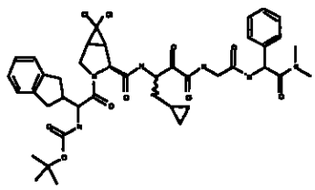
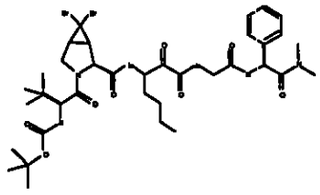
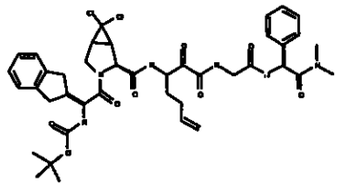
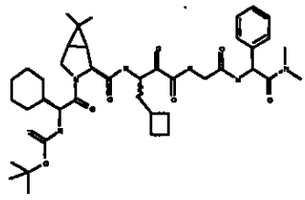
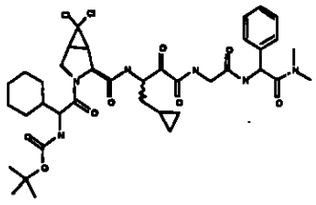
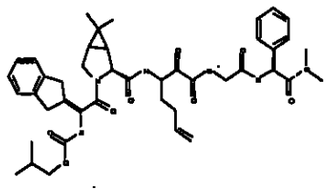
1887 1889

	884	A
	855	A
	757	B
	741	B
	779	B
	725	A

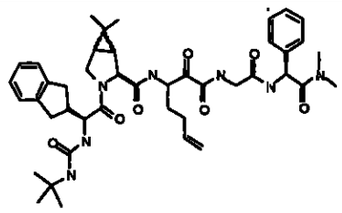
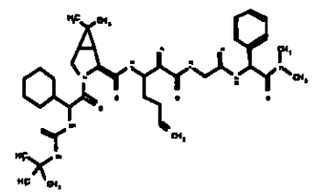
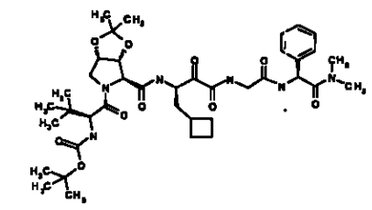
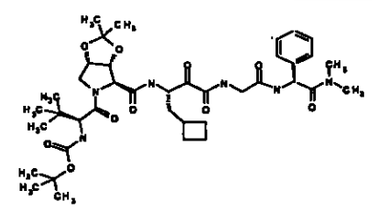
1888 884 890

	787	A
	785	A
	737	A
	737	A
	739	A
	855	A

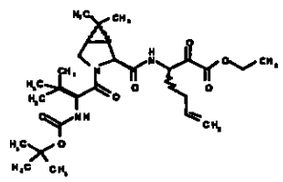
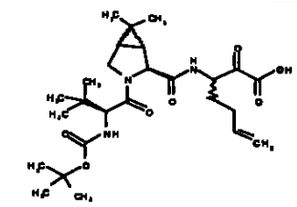
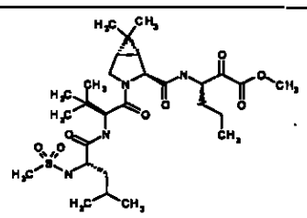
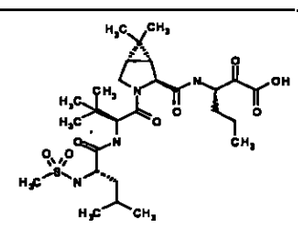
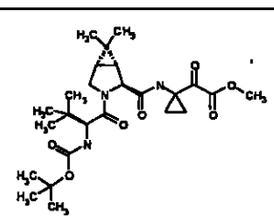
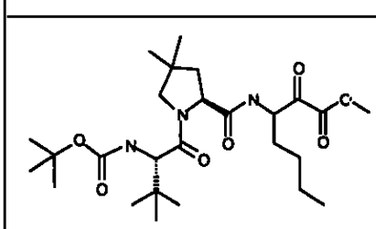
1888 1891

	826	A
	857	A
	826	A
	765	A
	792	A
	799	A

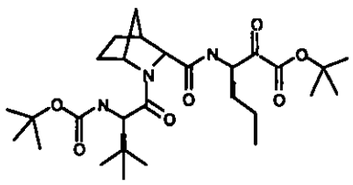
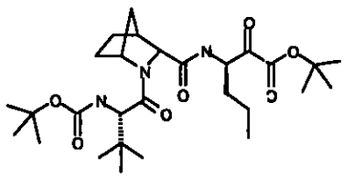
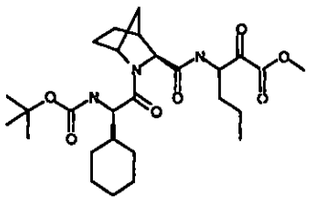
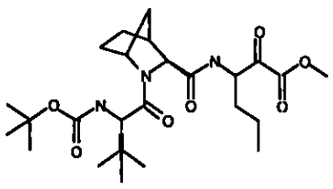
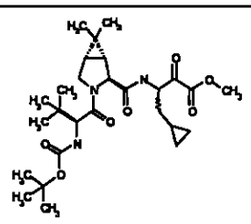
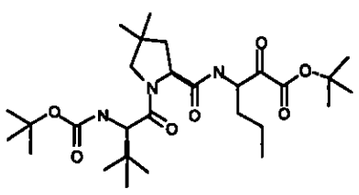
1890 1892

	784	A
	750	A
	771	A
	771	A

1891 1893 610

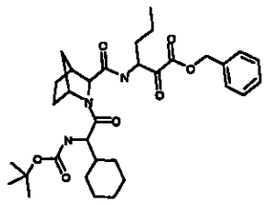
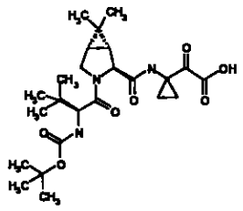
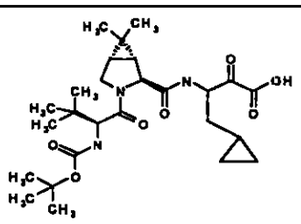
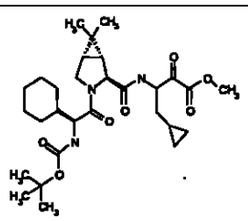
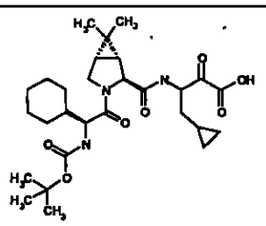
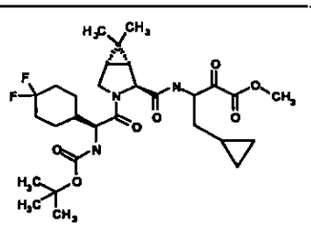
ESTRUCTURA	PM	Rango Ki*
	536	C
	508	B
	601	C
	587	B
	494	C
	512	C

1892 6-11 1894

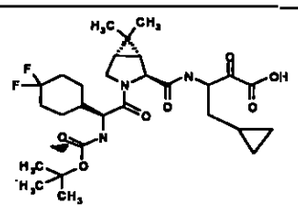
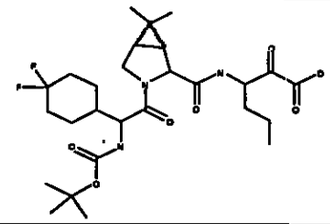
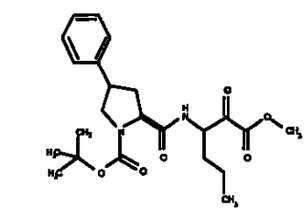
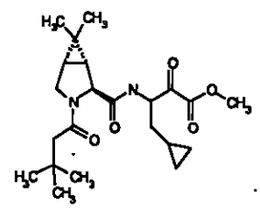
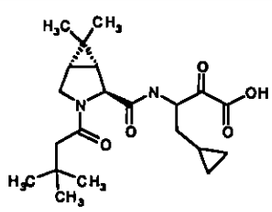
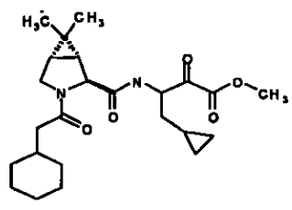
	538	C
	538	C
	522	C
	496	C
	522	C
	540	C

1893

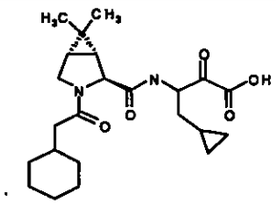
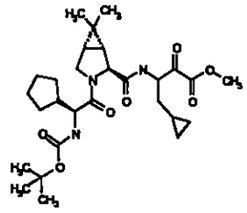
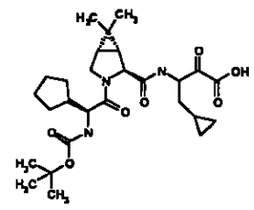
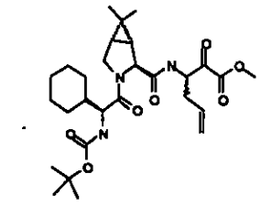
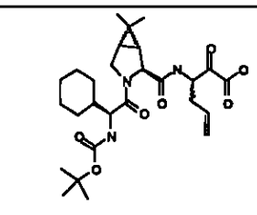
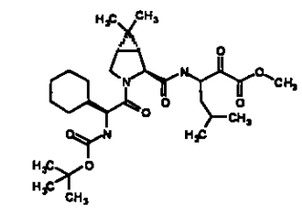
1895

	598	C
	480	C
	508	B
	548	C
	534	B
	584	C

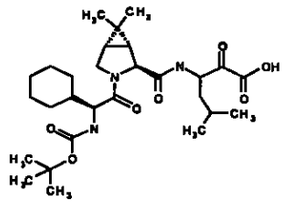
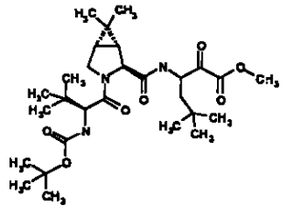
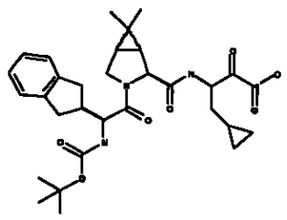
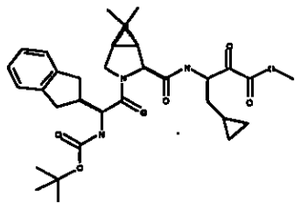
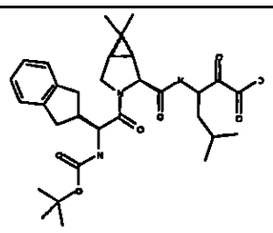
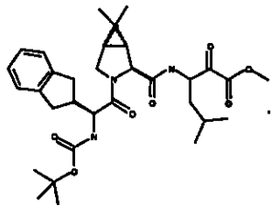
1894
43
1846

	570	B
	558	C
	433	C
	407	C
	393	C
	433	C

1885 1897

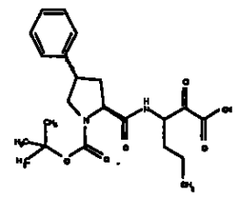
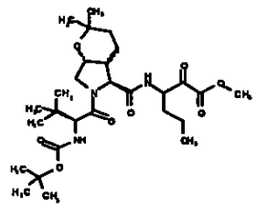
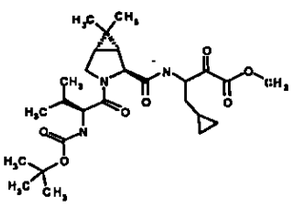
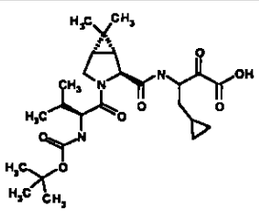
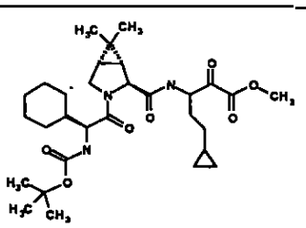
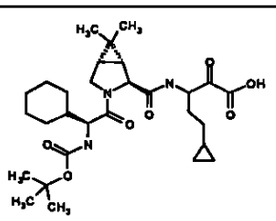
	419	C
	534	C
	520	B
	534	C
	520	B
	550	C

1896 → 1898

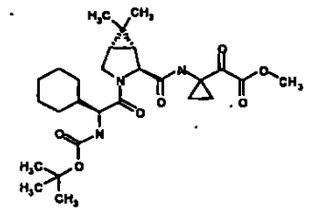
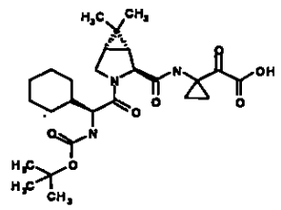
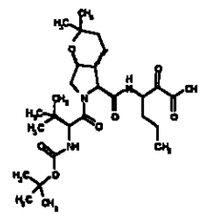
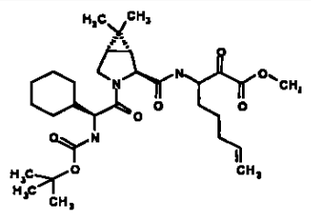
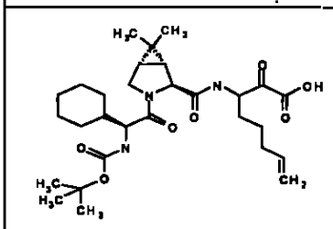
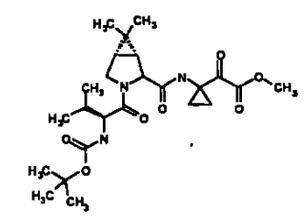
	536	C
	538	C
	568	B
	582	C
	570	C
	584	C

1897

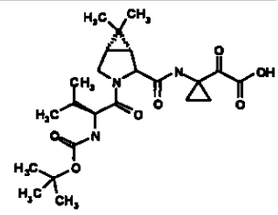
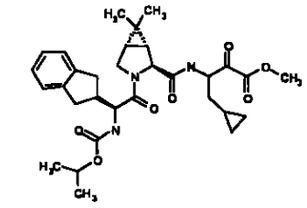
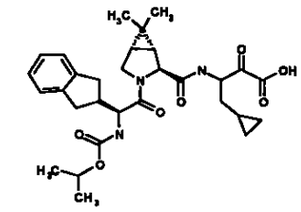
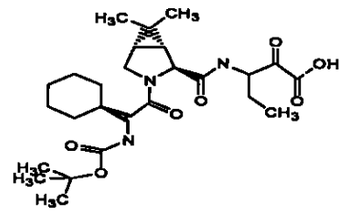
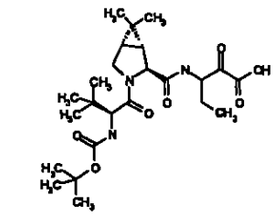
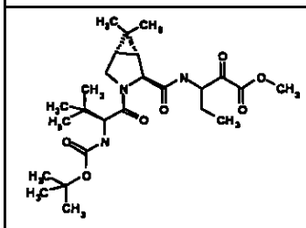
1899

	418	C
	554	C
	508	C
	494	B
	562	C
	548	A

1898 617 1900

	520	C
	506	C
	540	C
	562	C
	548	B
	480	C

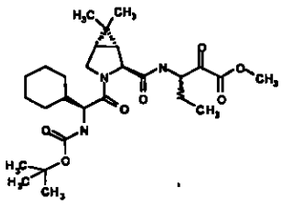
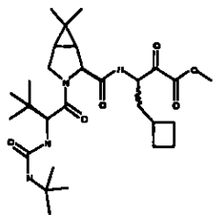
1885 1901

	466	C
	568	C
	554	B
	508	B
	482	C
	496	C

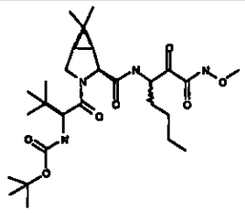
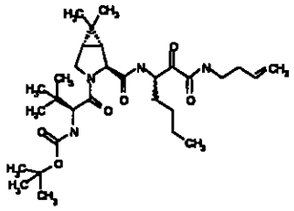
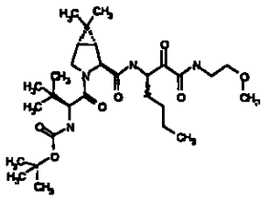
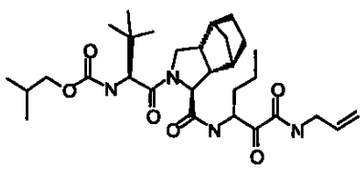
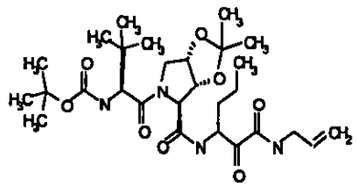
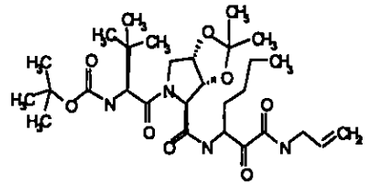
1960

6/9

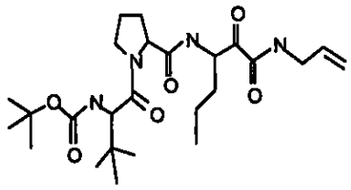
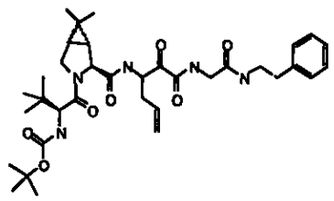
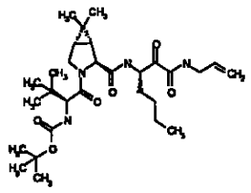
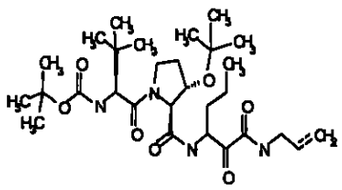
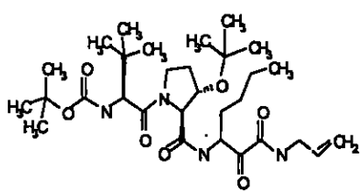
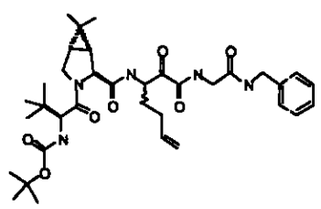
1902

	522	C
	535	C

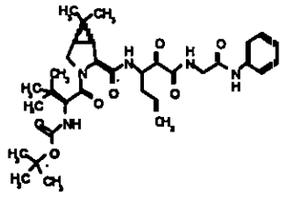
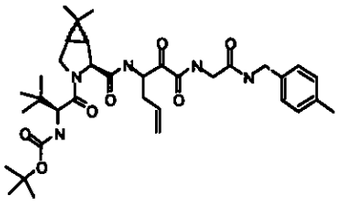
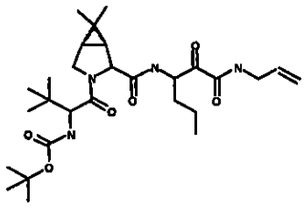
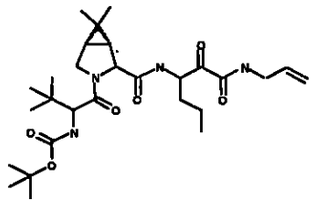
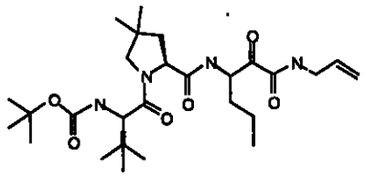
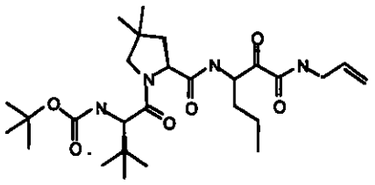
1901 1903

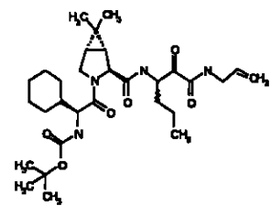
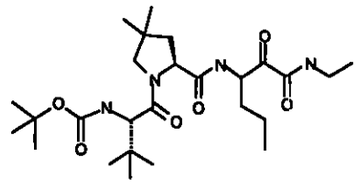
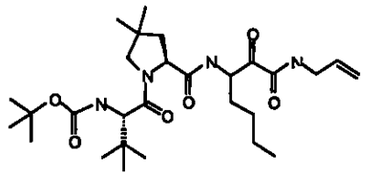
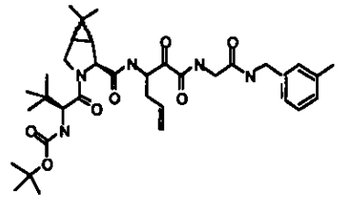
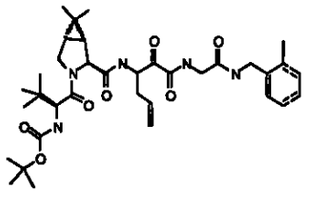
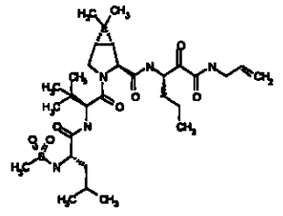
ESTRUCTURA	PM	Rango ki*
	539	B
	563	B
	567	C
	561	C
	567	C
	581	C

1902 1904

	495	C
	654	B
	549	C
	567	C
	581	C
	654	C

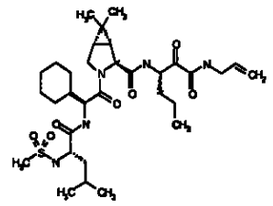
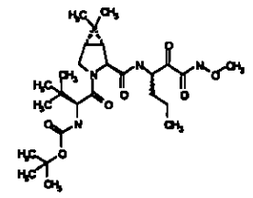
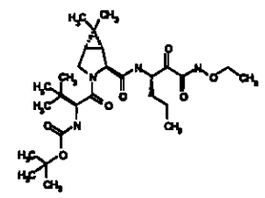
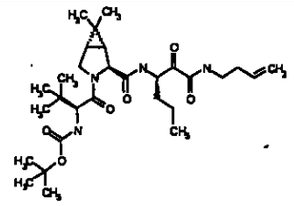
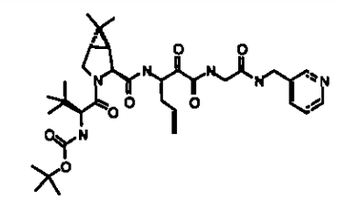
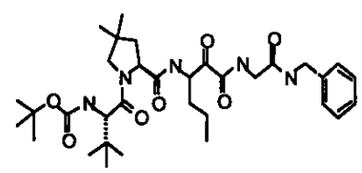
1903 1905

	626	B
	654	A
	535	C
	535	B
	523	C
	523	C

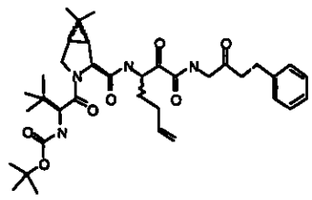
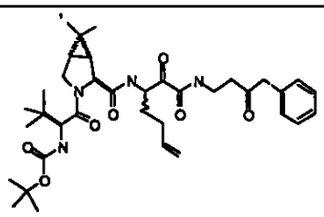
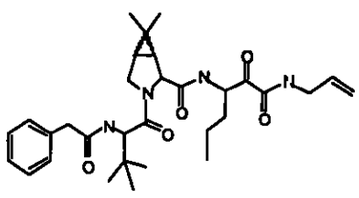
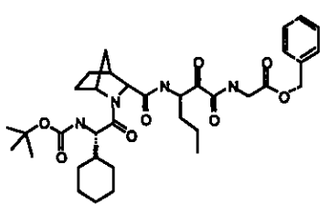
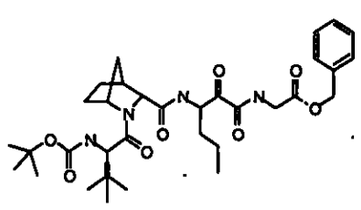
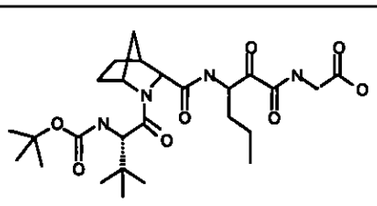
	561	B
	511	C
	537	C
	654	B
	654	A
	626	B

1905

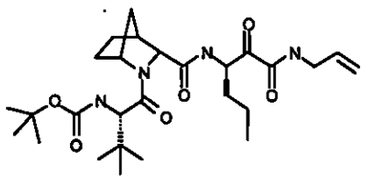
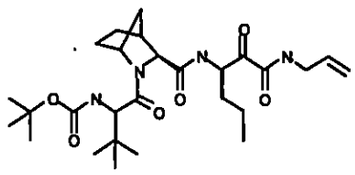
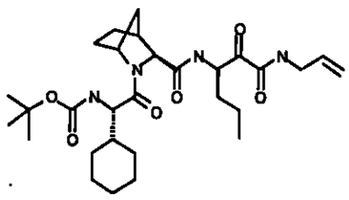
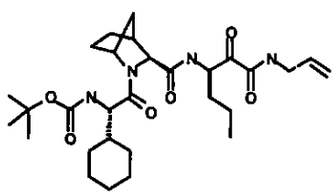
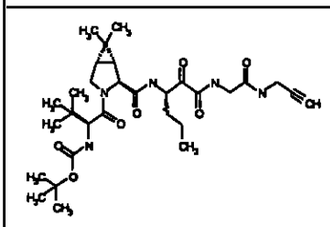
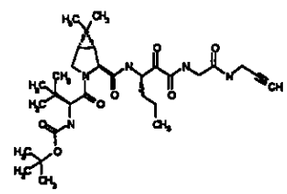
1907

	652	B
	525	C
	539	C
	549	C
	641	B
	630	C

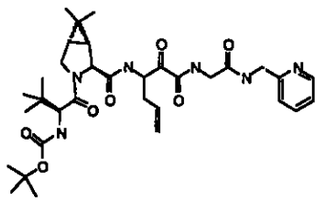
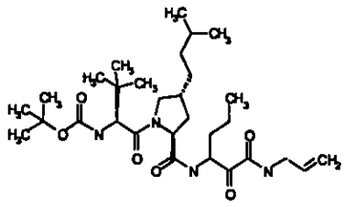
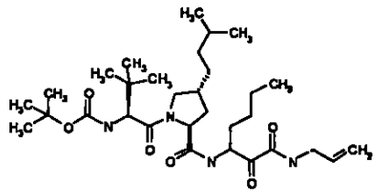
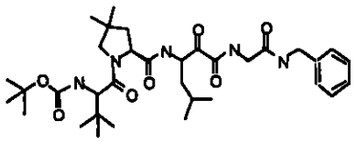
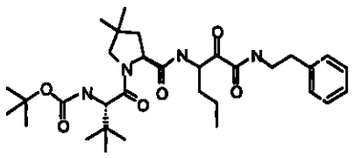
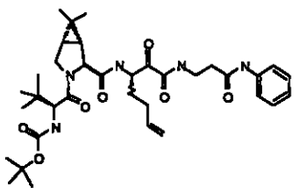
1906 628 1908

	653	B
	653	B
	553	C
	655	C
	629	C
	539	C

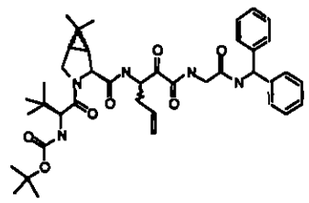
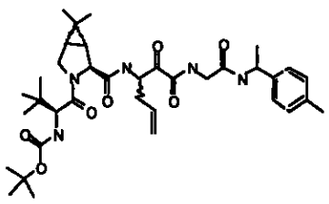
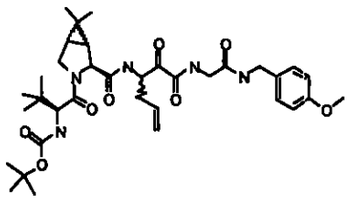
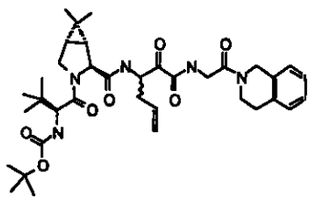
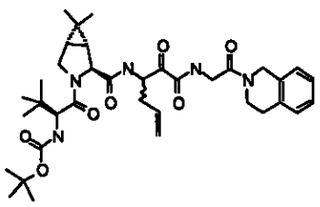
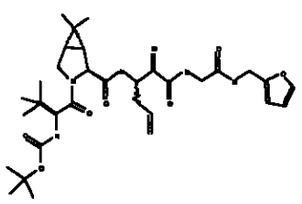
1907 626 1909

	521	C
	521	C
	547	C
	547	C
	590	B
	590	B

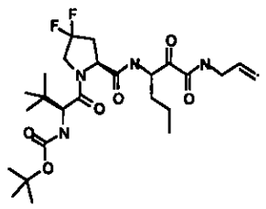
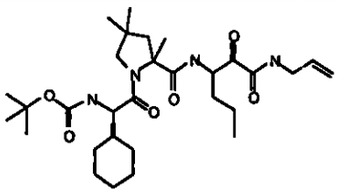
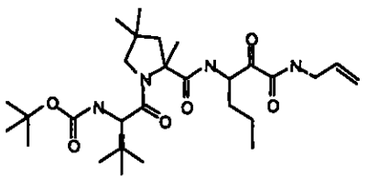
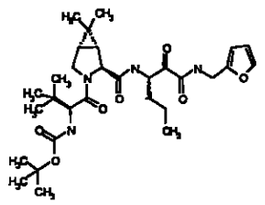
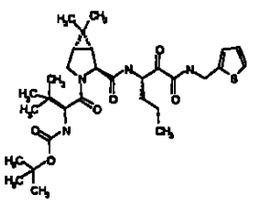
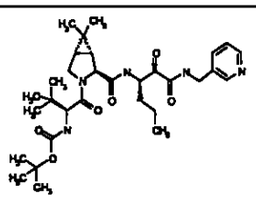
1908 → 1909 1910

	641	B
	565	C
	579	C
	644	C
	587	C
	654	B

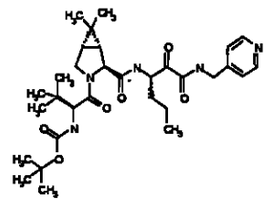
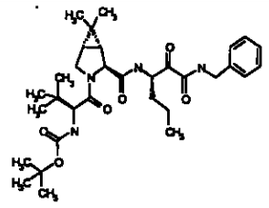
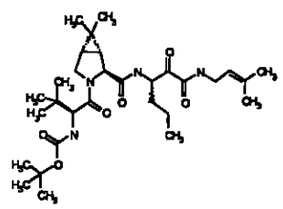
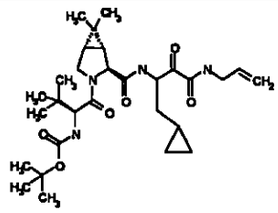
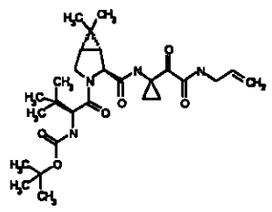
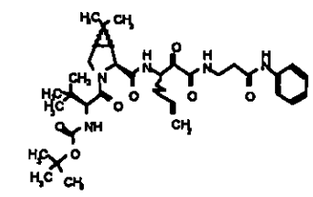
1909 1911

	716	B
	668	B
	670	A
	666	C
	666	C
	630	B

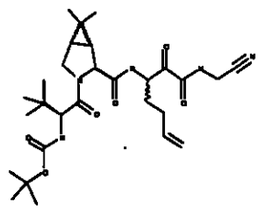
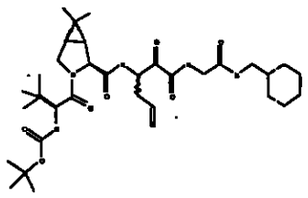
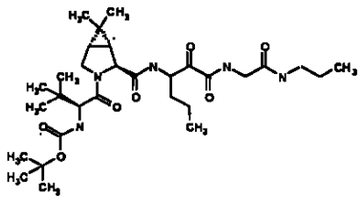
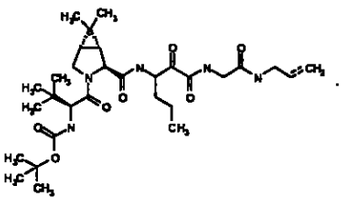
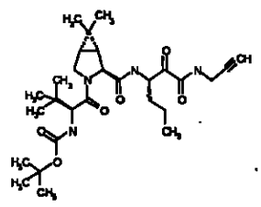
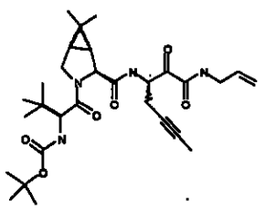
1910 624 1912

	531	C
	563	C
	537	C
	575	B
	591	B
	586	C

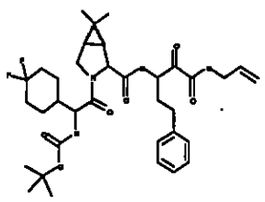
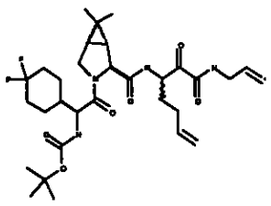
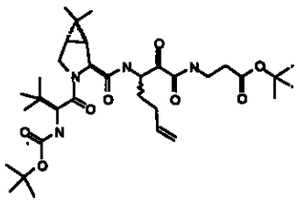
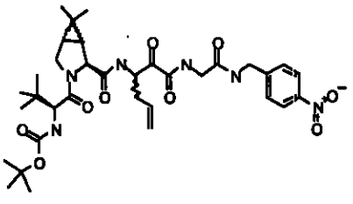
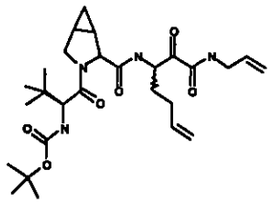
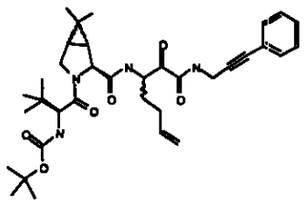
1911 630 1913

	586	C
	585	B
	563	B
	547	B
	519	C
	640	B

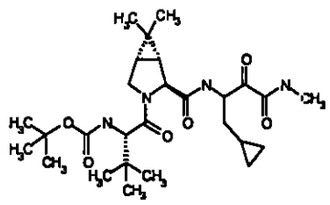
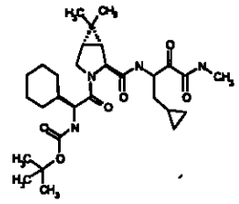
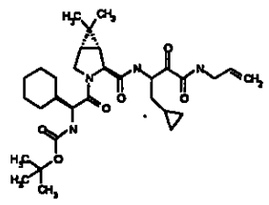
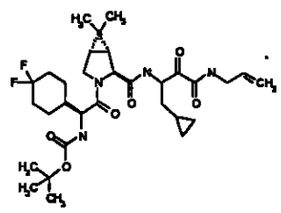
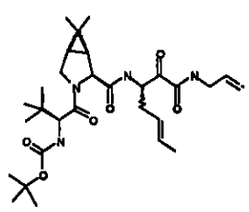
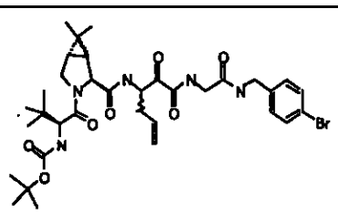
1912 1914

	546	B
	646	B
	594	C
	592	B
	533	C
	545	C

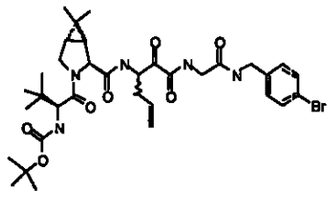
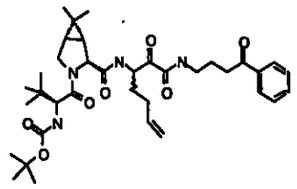
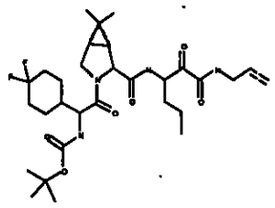
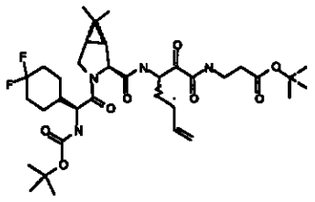
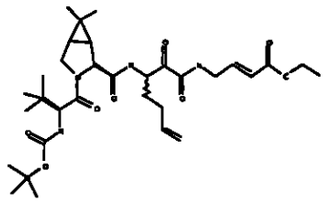
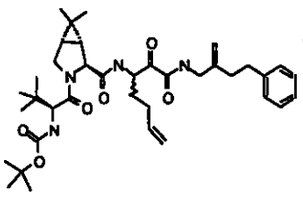
1913 1915

	659	B
	609	A
	635	B
	685	B
	519	C
	621	B

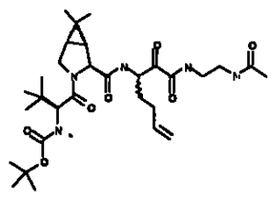
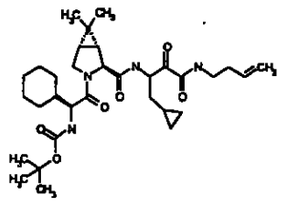
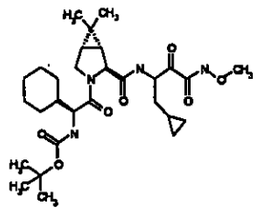
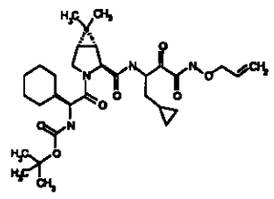
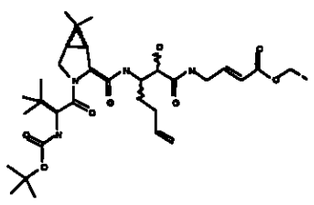
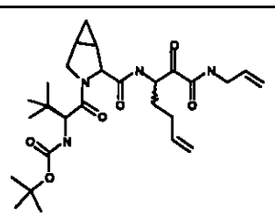
1914 1916

	521	B
	547	B
	573	B
	609	B
	547	B
	719	B

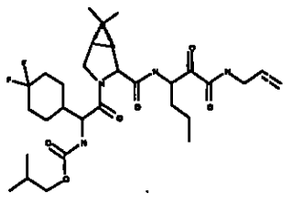
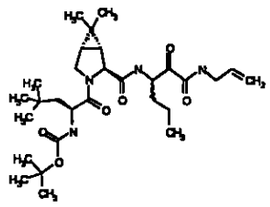
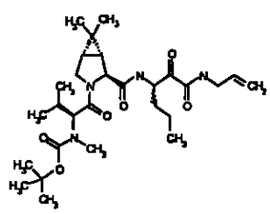
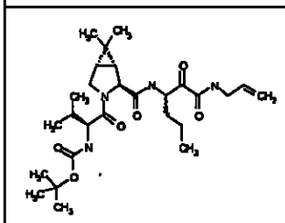
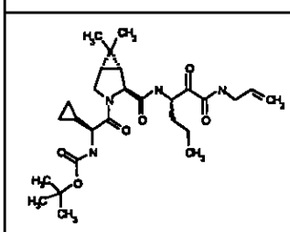
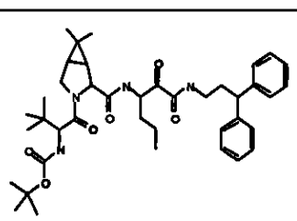
1915 1384 1912

	719	C
	653	B
	597	B
	697	A
	619	B
	651	C

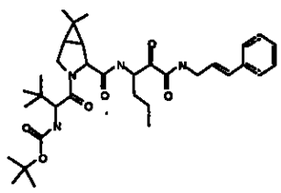
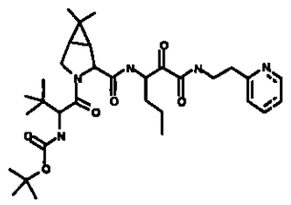
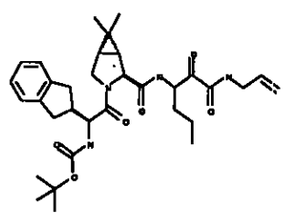
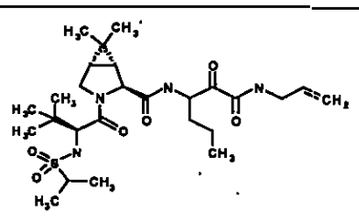
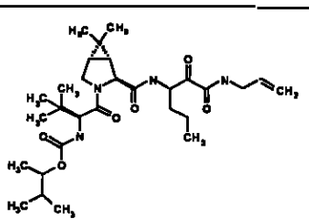
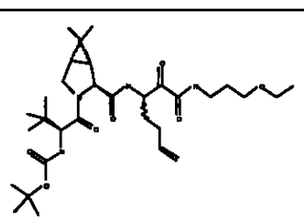
1916 1918

	592	B
	587	C
	563	B
	589	C
	621	C
	519	C

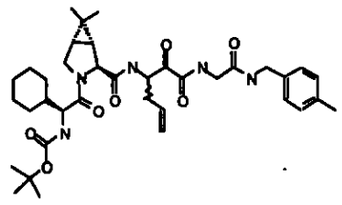
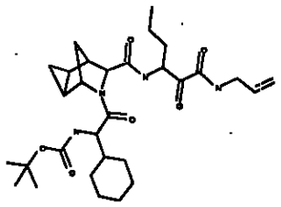
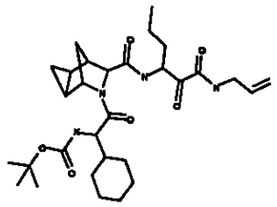
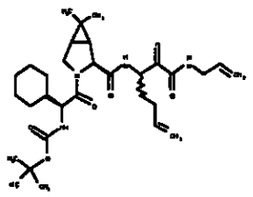
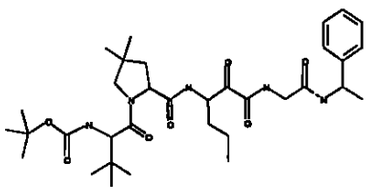
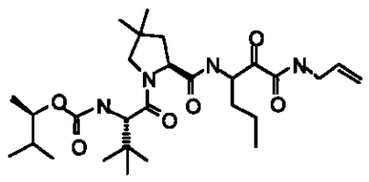
1917 1919

	597	B
	549	C
	535	C
	521	B
	519	C
	689	C

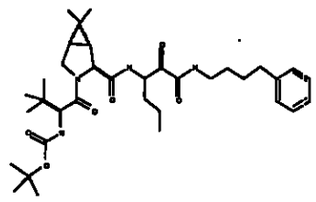
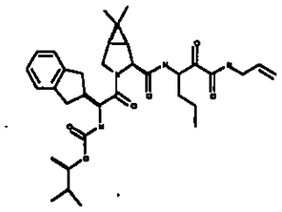
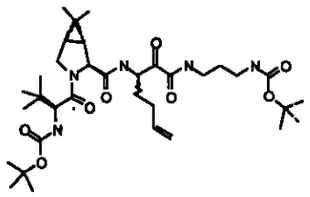
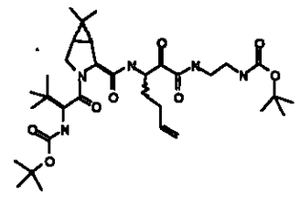
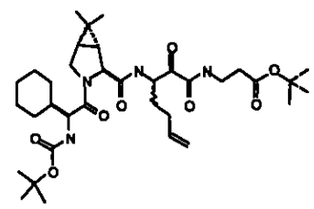
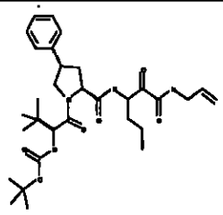
1916 637 1920

	611	C
	600	C
	595	B
	541	C
	549	B
	593	C

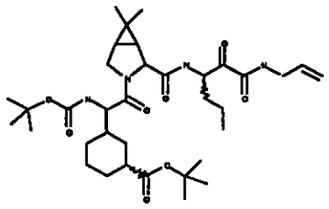
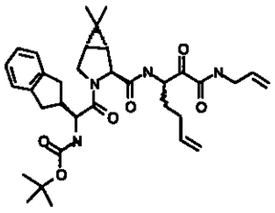
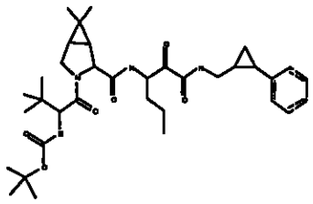
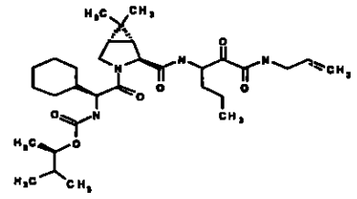
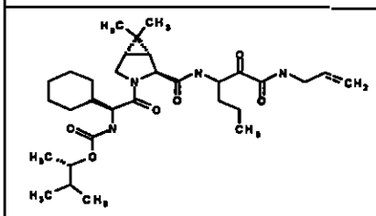
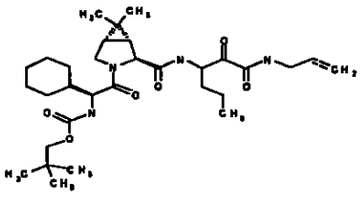
1910 1921

	680	B
	559	C
	559	C
	573	B
	644	C
	537	C

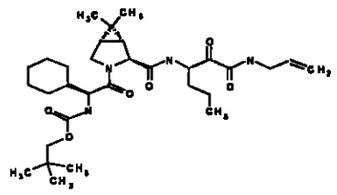
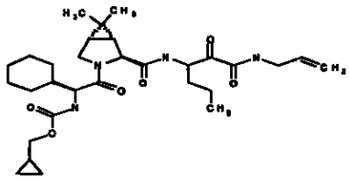
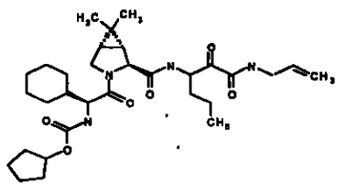
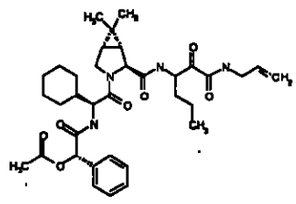
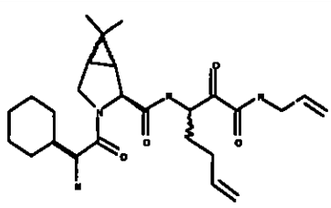
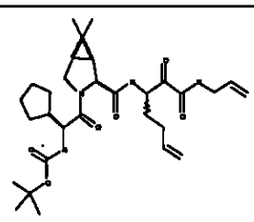
1920 1922 634

	627	C
	609	B
	664	B
	650	C
	661	B
	571	C

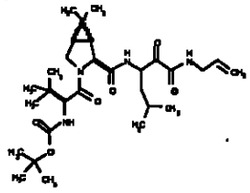
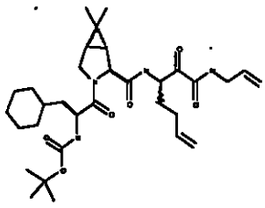
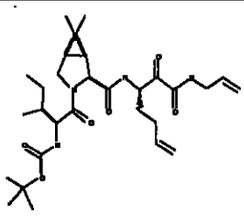
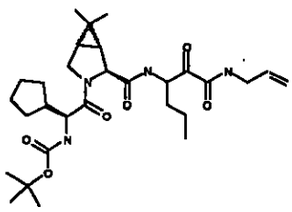
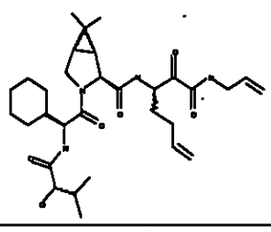
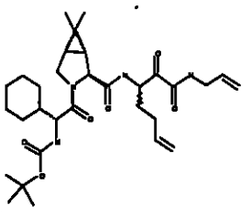
1921 1923

	661	B
	607	B
	625	C
	575	B
	575	B
	575	B

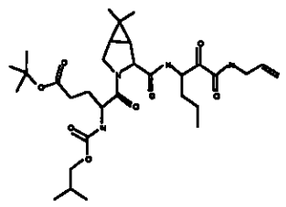
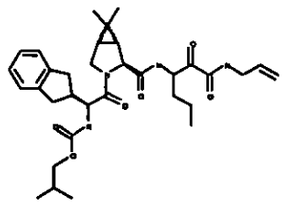
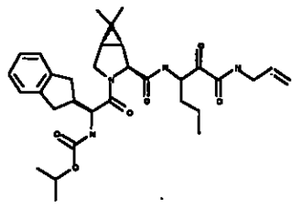
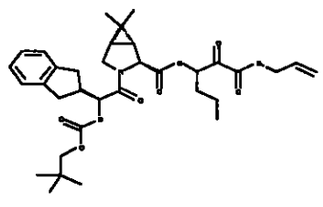
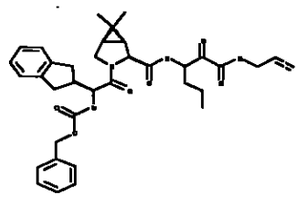
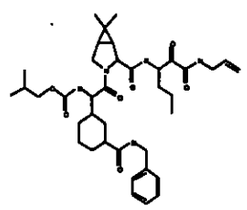
1922 1924

	575	B
	559	B
	573	B
	637	B
	473	C
	559	B

1923 1925

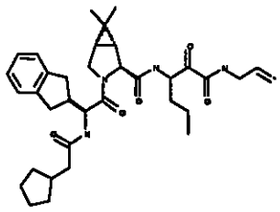
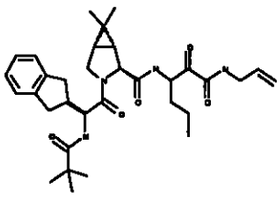
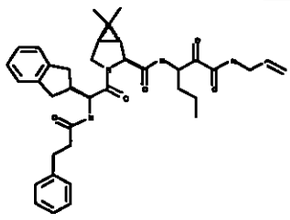
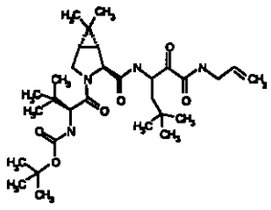
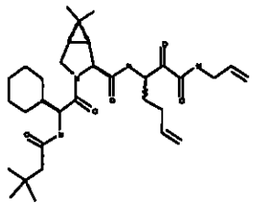
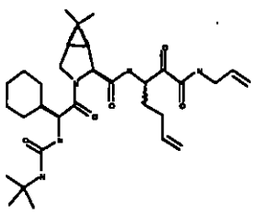
	549	C
	587	C
	547	C
	547	B
	573	C
	573	C

1924 1926

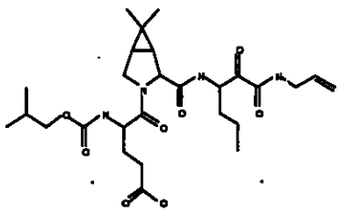
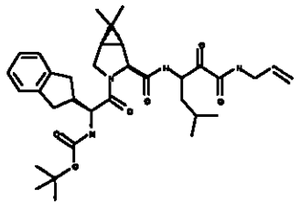
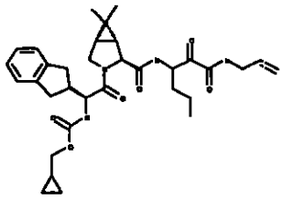
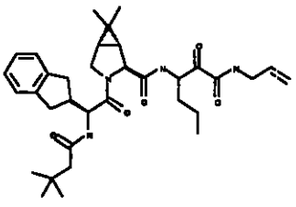
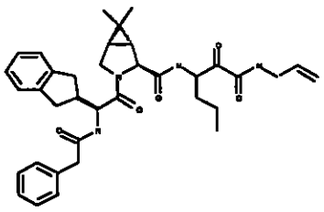
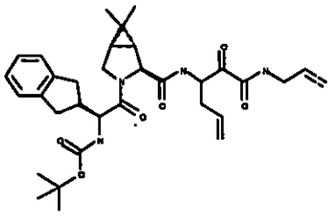
	607	C
	595	B
	581	B
	609	B
	629	C
	694	C

1925

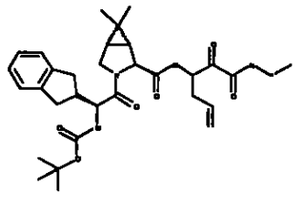
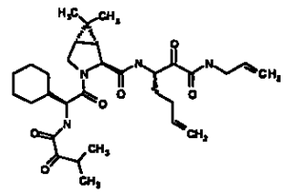
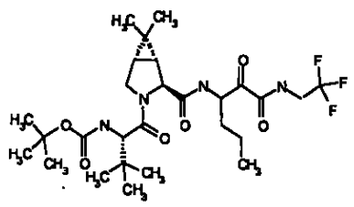
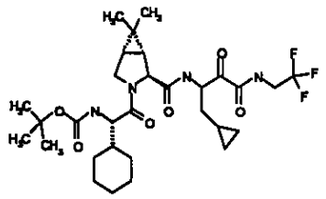
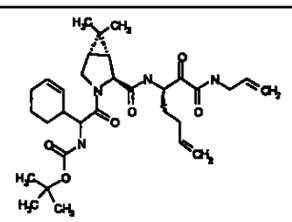
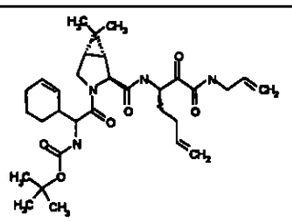
1927

	605	C
	579	C
	627	C
	563	C
	571	C
	572	B

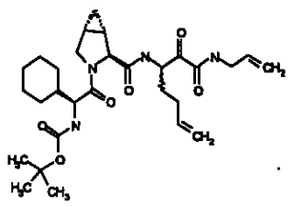
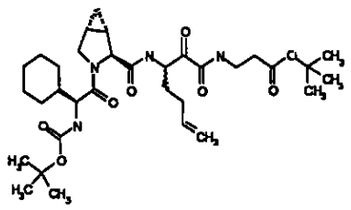
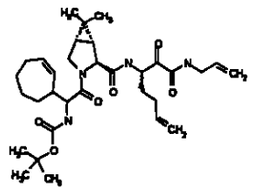
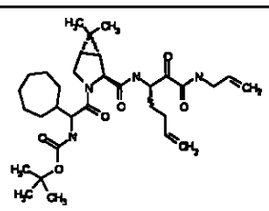
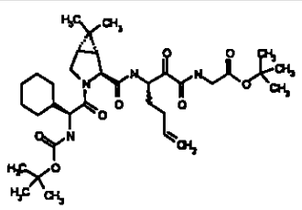
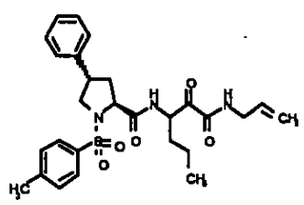
1926 1928

	551	C
	609	C
	593	B
	593	C
	613	C
	593	B

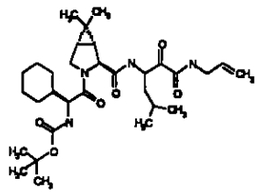
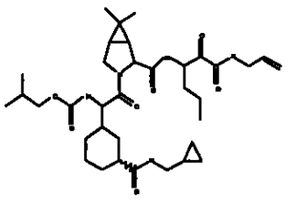
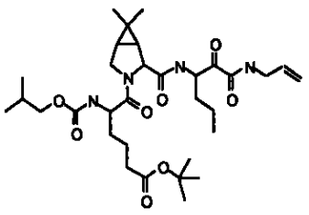
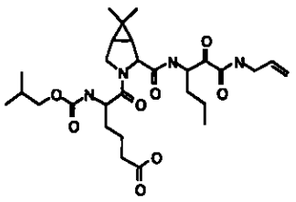
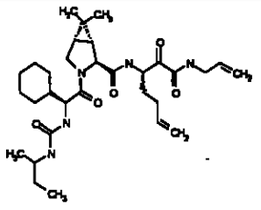
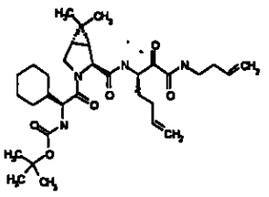
1927 ~~686~~ 1929

	581	C
	571	B
	577	C
	615	C
	571	C
	571	C

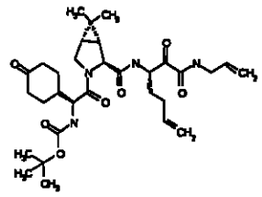
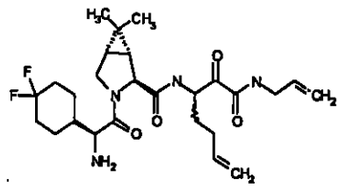
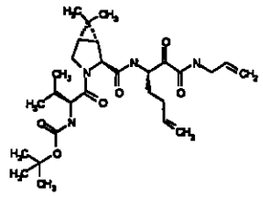
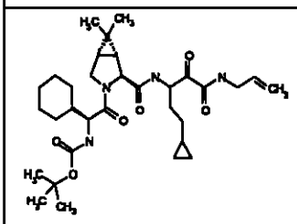
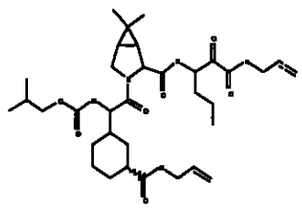
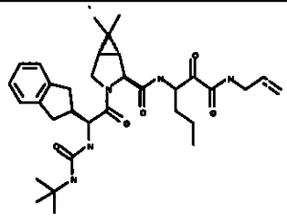
1928 1930

	545	C
	633	C
	585	B
	587	B
	647	B
	512	C

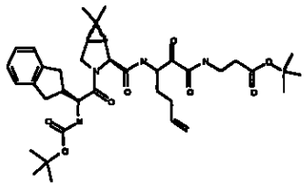
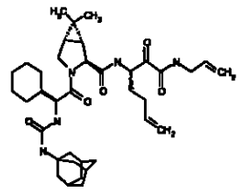
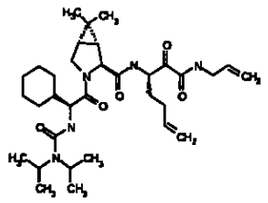
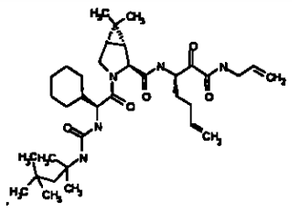
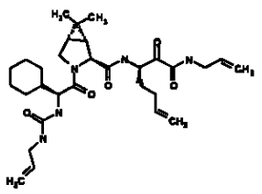
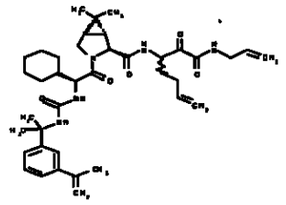
1929 1931

	575	C
	658	C
	621	C
	565	C
	572	A
	587	A

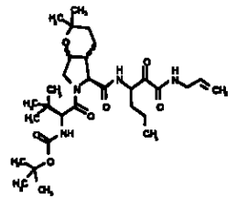
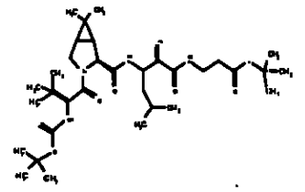
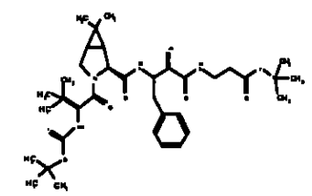
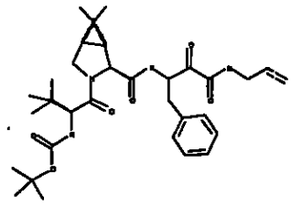
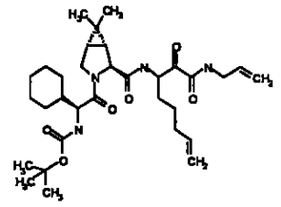
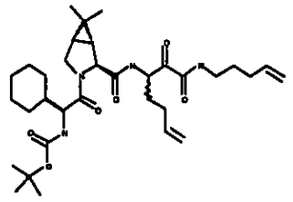
1930 1932

	587	B
	509	C
	533	C
	587	B
	644	C
	594	B

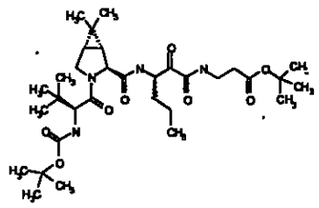
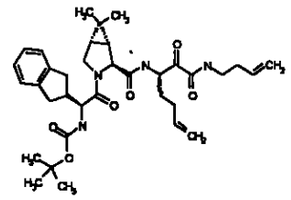
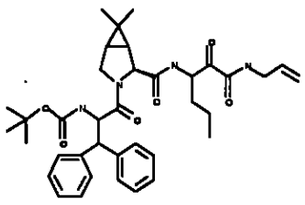
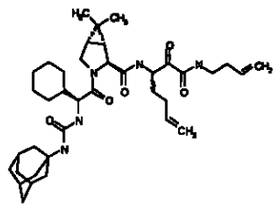
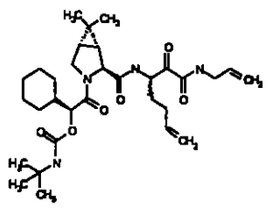
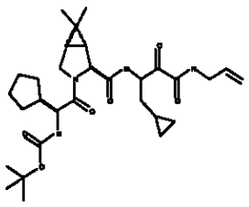
1981 1933

	695	B
	650	B
	600	B
	628	A
	556	B
	674	B

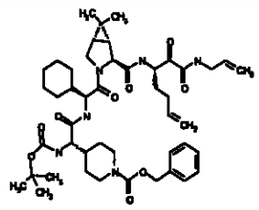
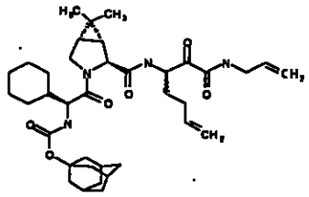
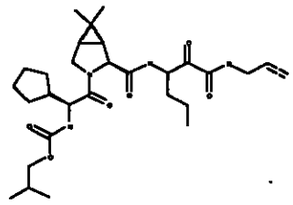
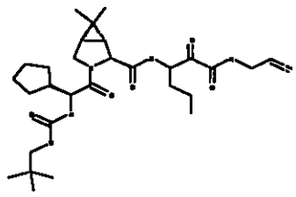
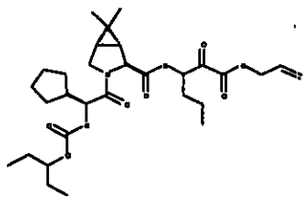
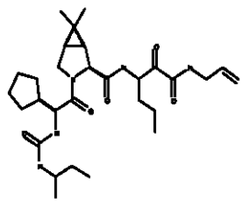
1982 684 1934

	579	C
	637	C
	671	C
	583	C
	587	B
	601	B

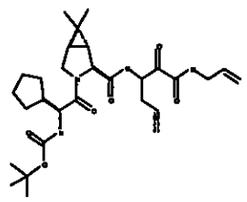
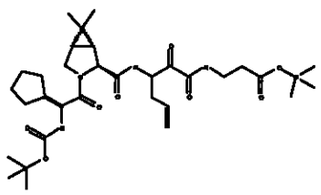
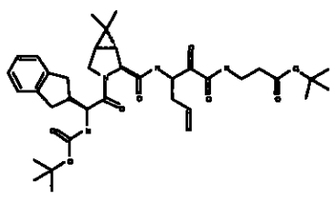
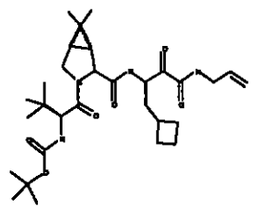
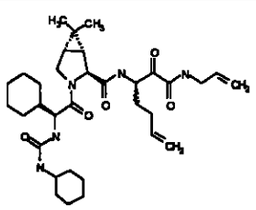
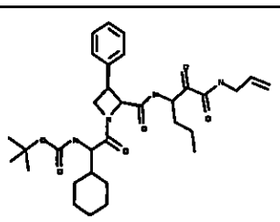
1935

	623	B
	621	A
	645	C
	664	B
	573	C
	559	C

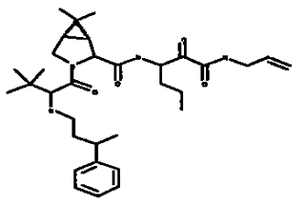
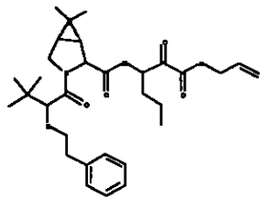
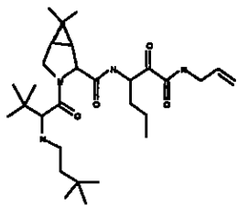
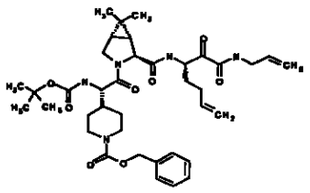
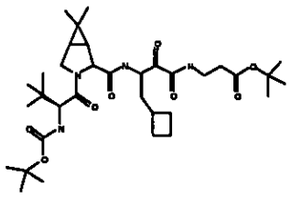
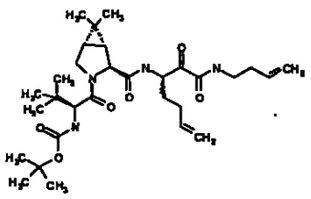
1934
653
1936

	847	B
	651	B
	547	C
	561	B
	561	B
	546	C

1935 1937

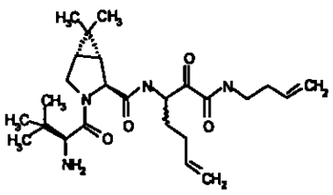
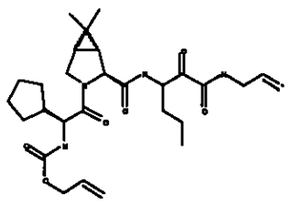
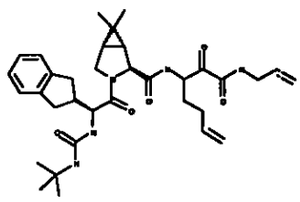
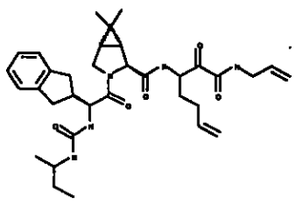
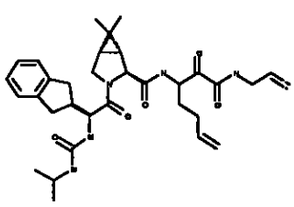
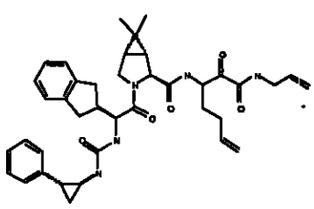
	545	C
	633	B
	681	C
	561	C
	598	B
	583	C

1936 1938

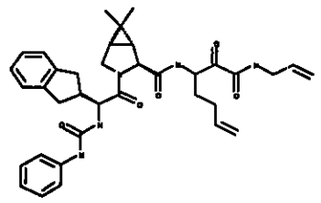
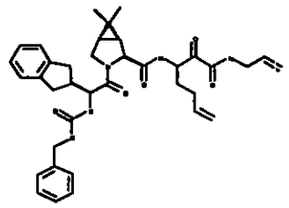
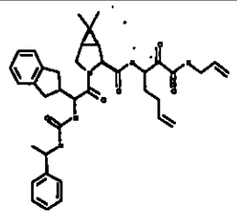
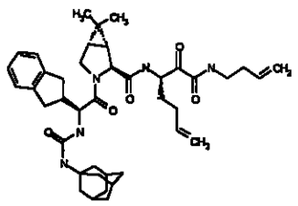
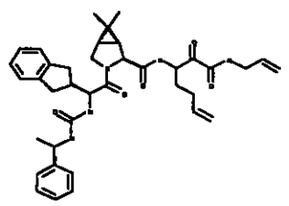
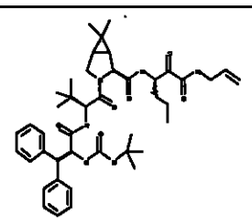
	567	C
	539	C
	519	C
	708	B
	649	C
	561	B

1937

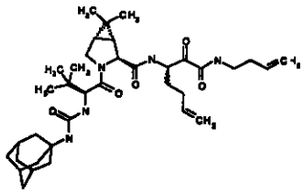
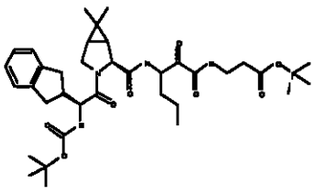
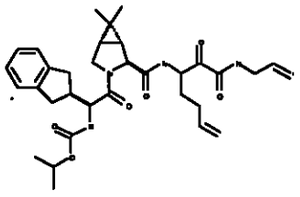
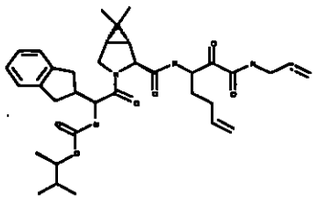
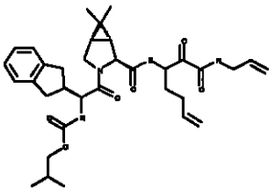
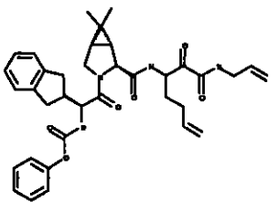
656
1939

	461	C
	531	C
	606	A
	606	A
	592	A
	666	C

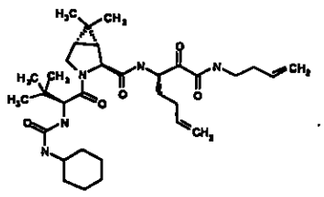
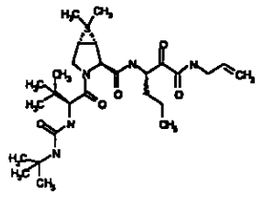
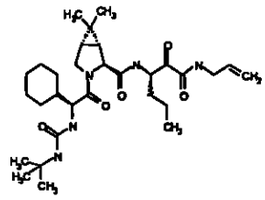
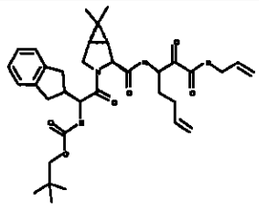
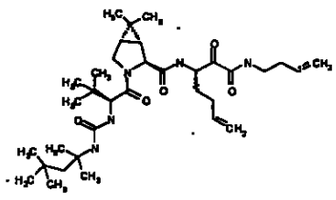
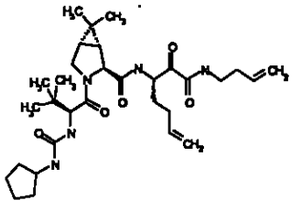
1938 1940

	626	B
	640	B
	654	B
	698	B
	654	B
	758	C

1939 1941

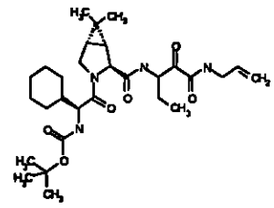
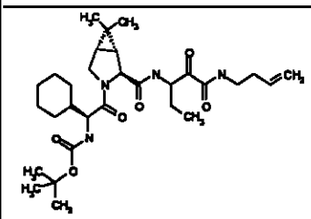
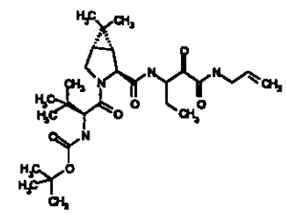
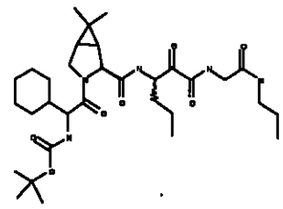
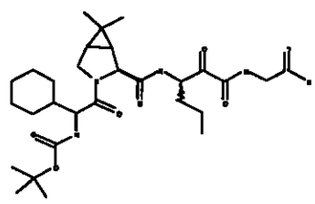
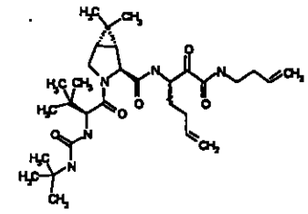
	638	A
	683	B
	593	A
	621	A
	607	B
	627	B

1940 684 1942

	586	A
	534	B
	560	C
	621	A
	616	B
	572	A

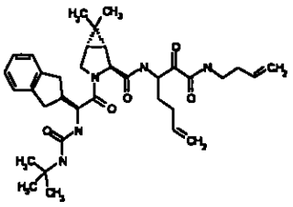
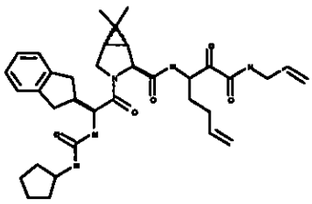
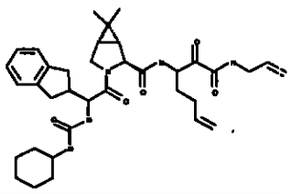
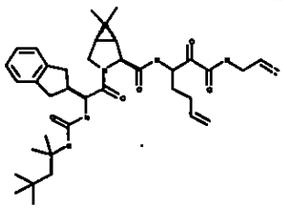
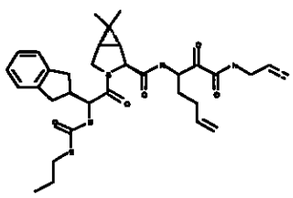
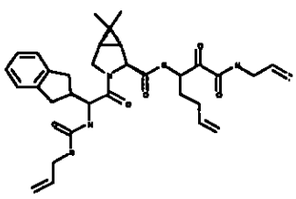
1941

660
1943

	547	C
	561	C
	521	C
	620	B
	578	B
	560	A

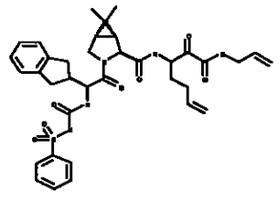
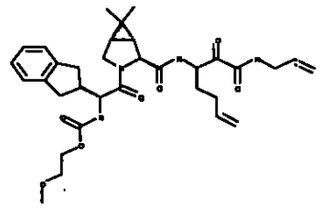
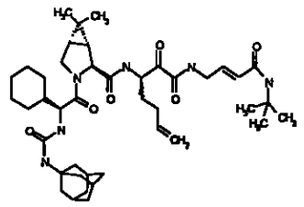
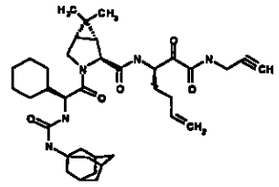
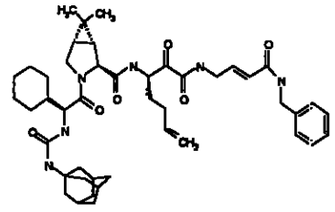
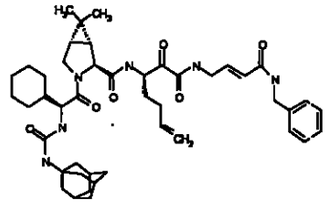
1942

661
1944

	620	A
	618	B
	632	B
	662	B
	592	B
	590	B

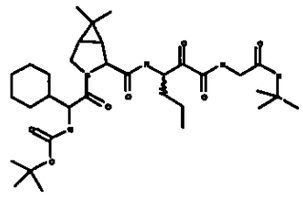
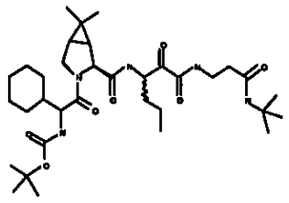
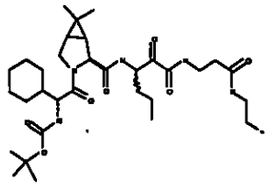
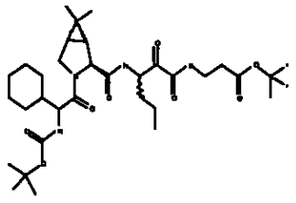
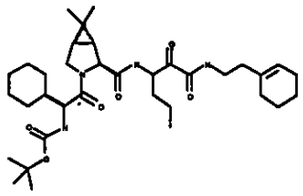
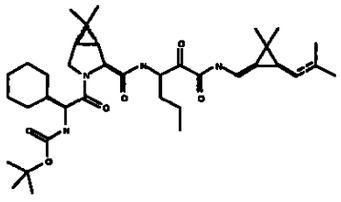
1943

602
1945

	690	B
	609	B
	749	B
	648	A
	783	B
	783	B

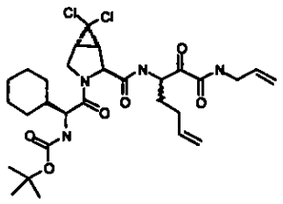
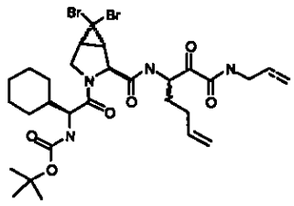
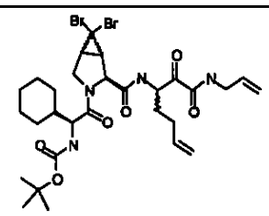
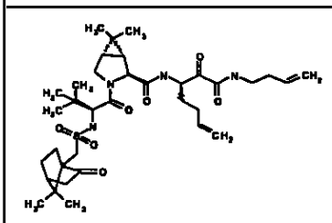
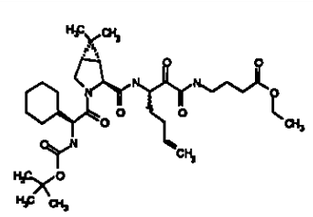
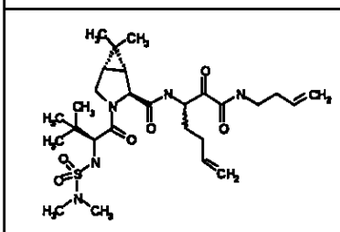
1944

1946

	634	C
	648	C
	634	C
	649	C
	629	C
	657	C

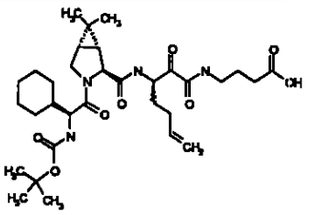
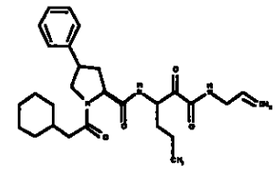
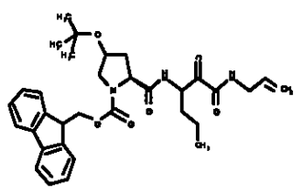
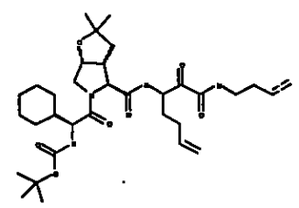
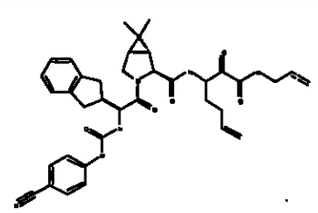
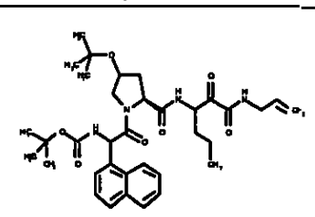
1945

664
1947

	614	A
	702	B
	702	A
	675	B
	647	B
	568	C

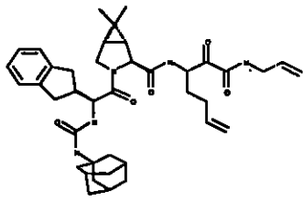
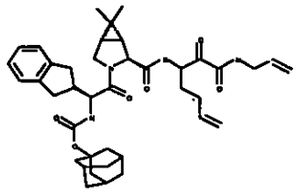
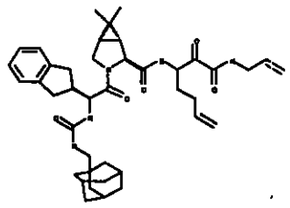
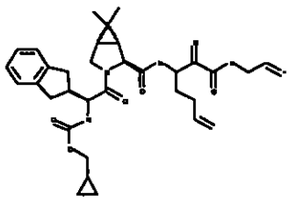
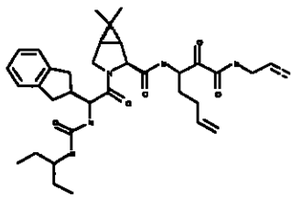
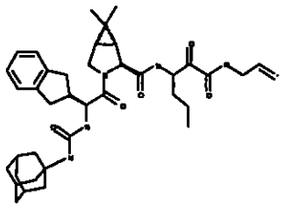
1946

1948

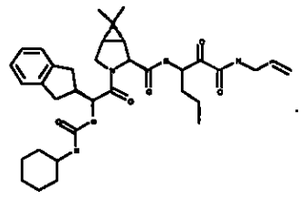
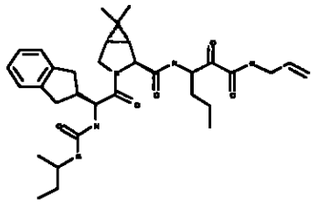
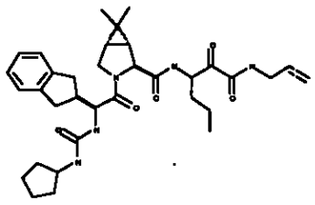
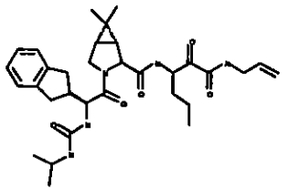
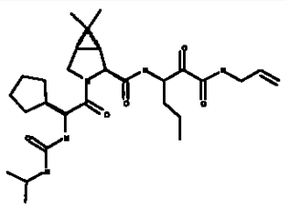
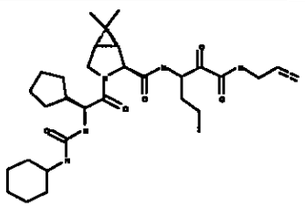
	619	C
	482	C
	576	C
	617	B
	651	C
	637	C

1947

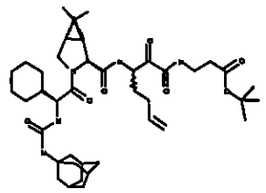
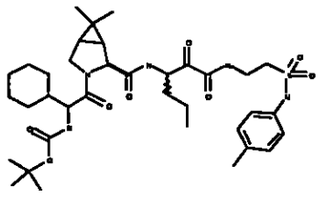
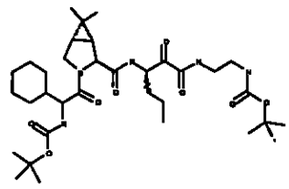
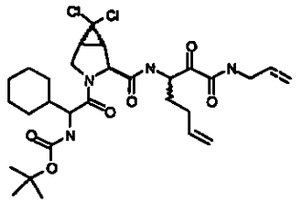
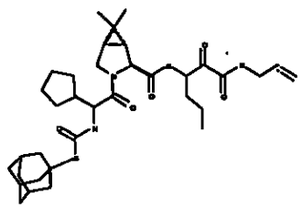
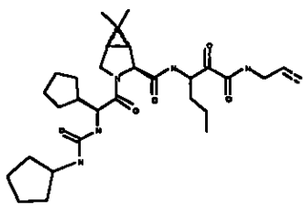
666
1949

	684	B
	685	B
	698	B
	605	B
	620	B
	672	C

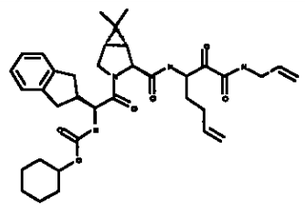
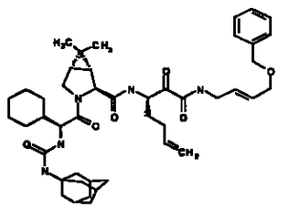
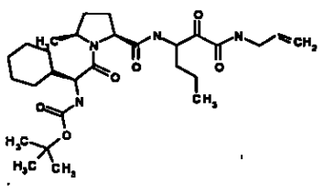
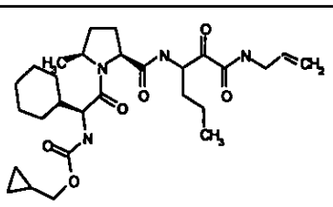
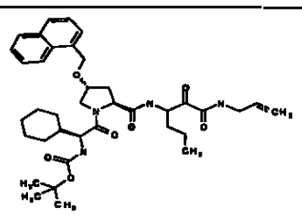
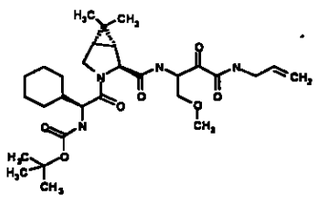
1948 1950

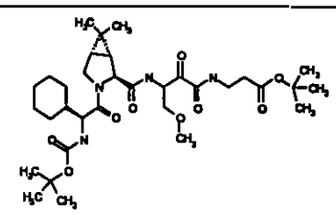
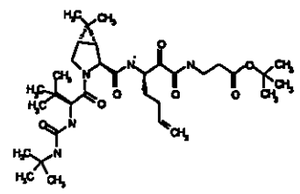
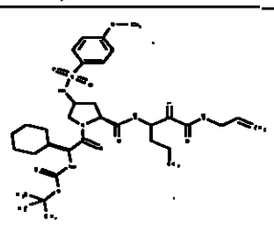
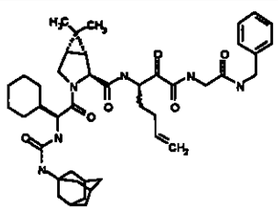
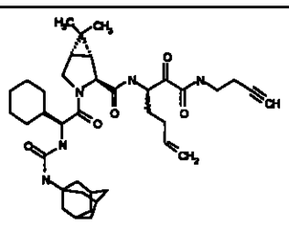
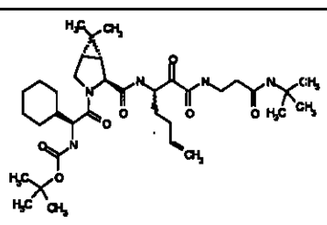
	620	B
	594	B
	606	B
	580	C
	532	B
	572	B

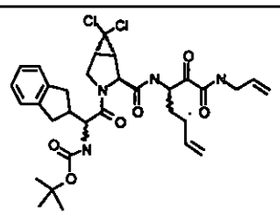
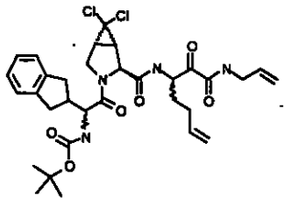
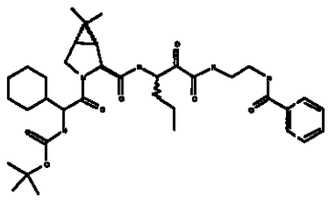
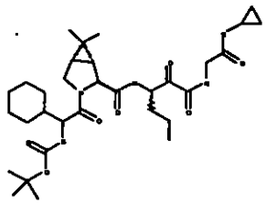
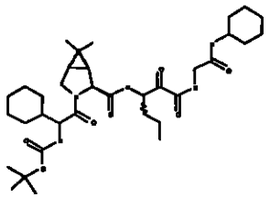
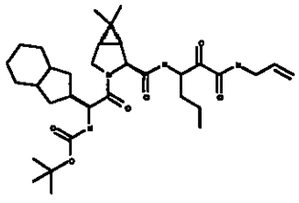
1849 1951

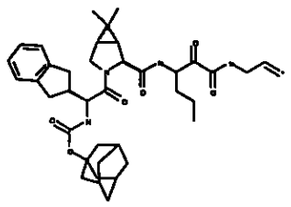
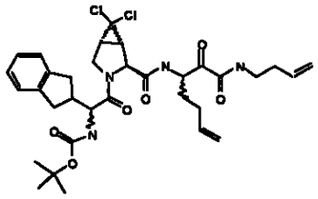
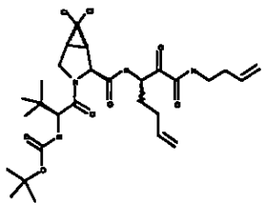
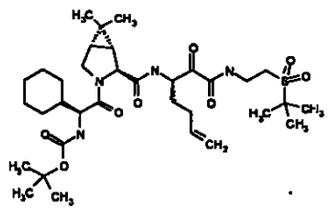
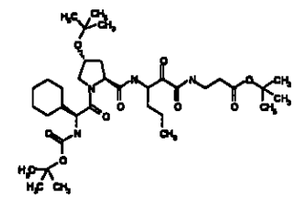
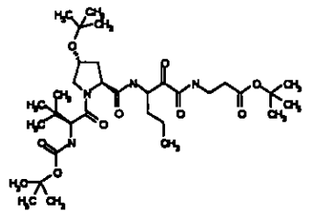
	738	A
	718	B
	664	B
	614	B
	624	B
	558	B

~~1950~~ 664
1952

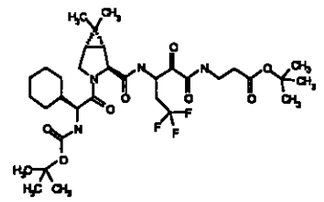
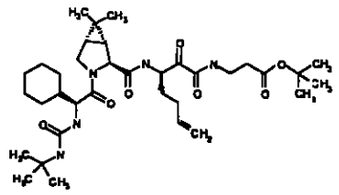
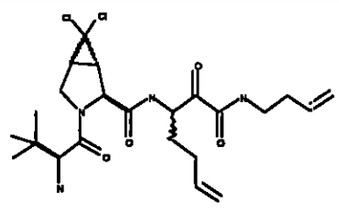
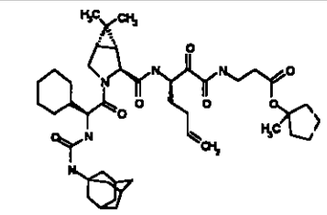
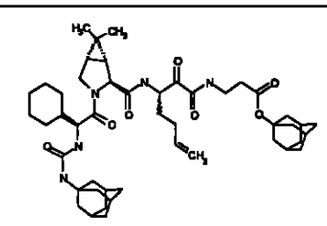
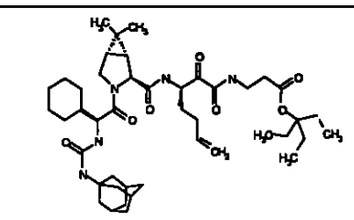
	633	B
	770	C
	535	C
	533	C
	677	C
	563	B

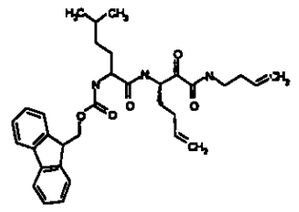
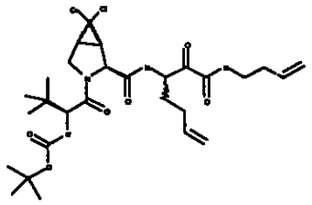
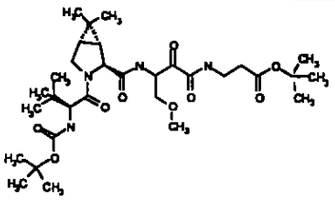
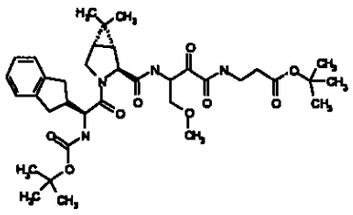
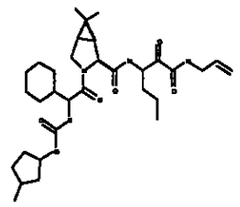
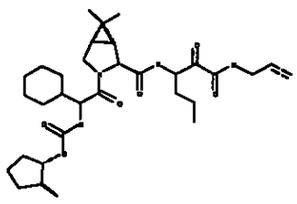
	651	A
	634	A
	706	C
	757	A
	662	A
	660	A

	648	A
	648	C
	668	B
	618	A
	660	B
	601	B

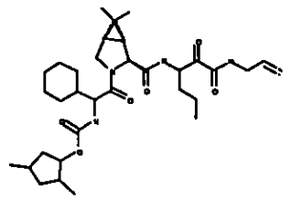
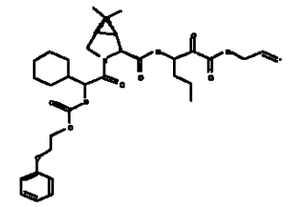
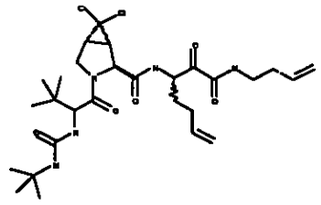
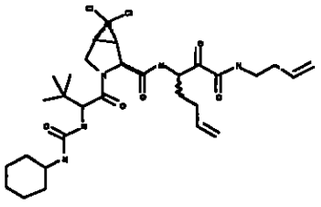
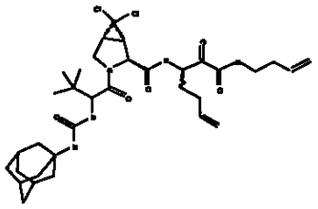
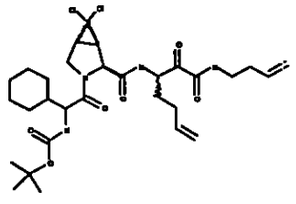
	673	B
	662	A
	602	A
	681	A
	681	C
	655	C

1954

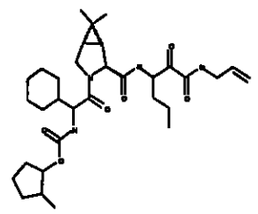
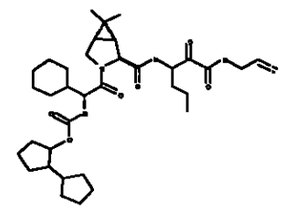
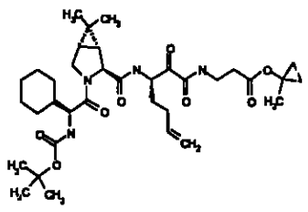
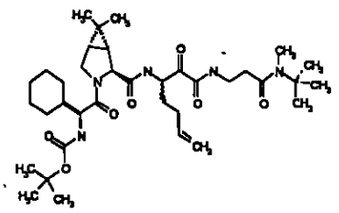
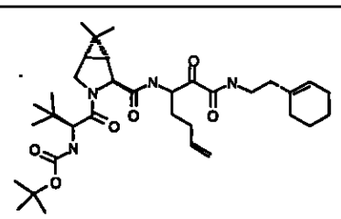
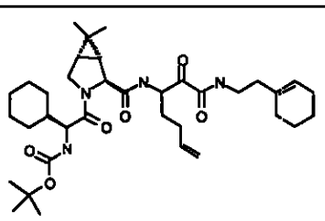
	689	B
	660	A
	538	C
	764	A
	816	C
	780	B

	560	C
	602	C
	625	B
	685	B
	587	A
	587	A

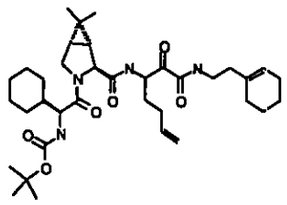
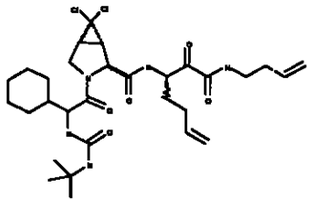
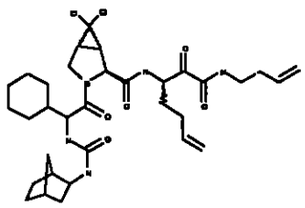
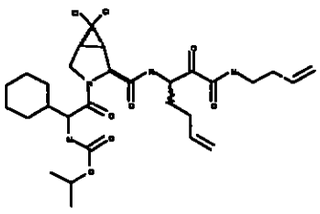
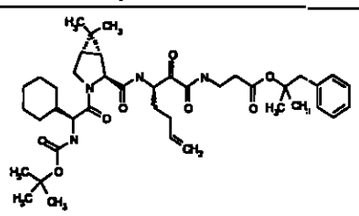
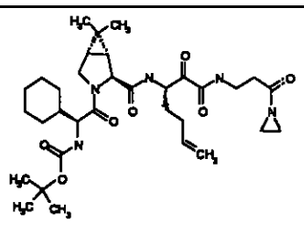
1956 1958

	601	A
	625	B
	601	A
	627	B
	679	A
	628	A

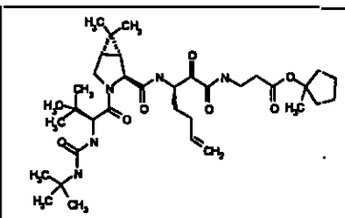
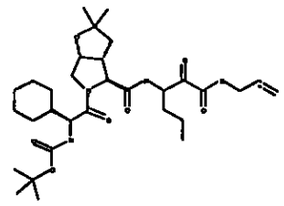
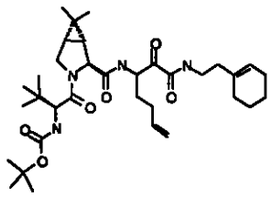
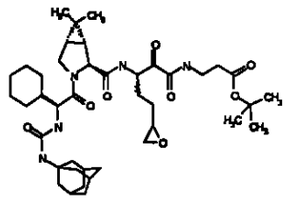
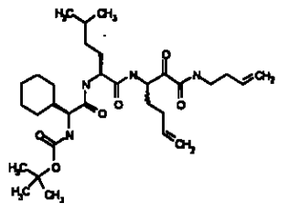
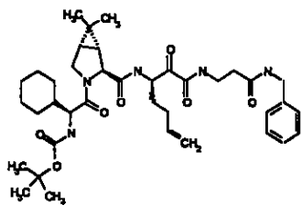
1957 1776 1959

	587	A
	641	A
	659	A
	674	A
	615	B
	641	B

1958 1960

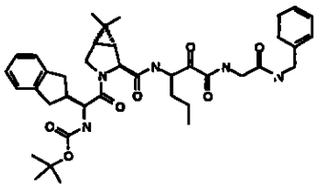
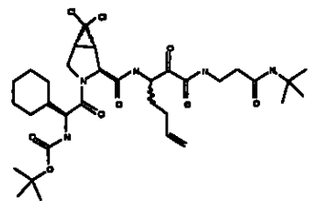
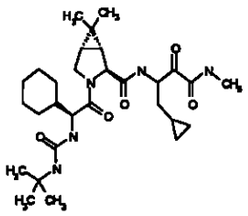
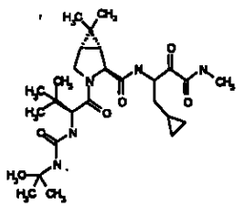
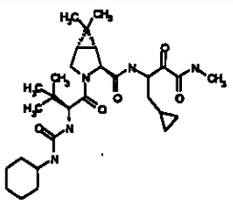
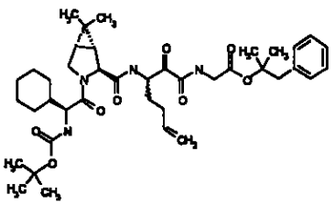
	641	B
	627	A
	665	A
	614	A
	737	B
	666	A

1959 1961

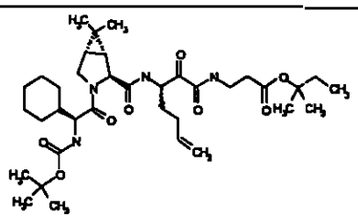
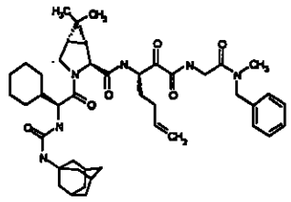
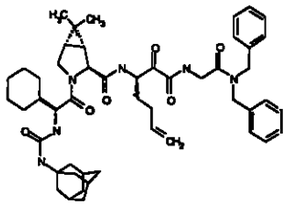
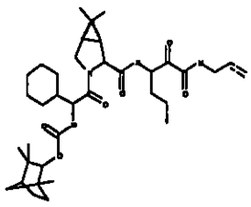
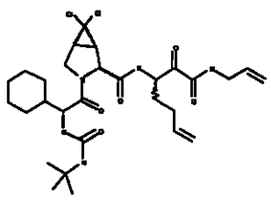
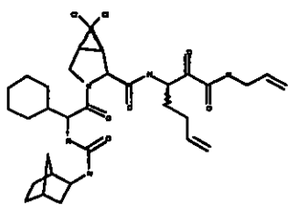
	660	A
	591	C
	615	C
	754	B
	577	C
	694	A

1960

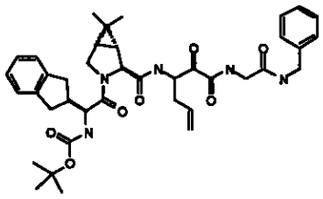
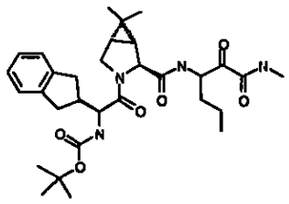
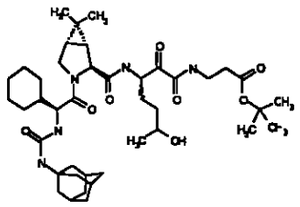
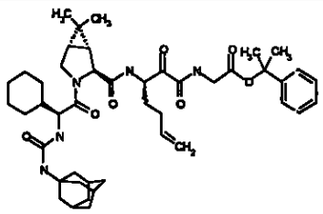
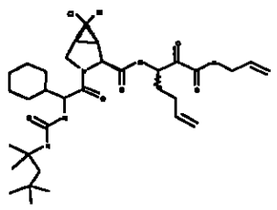
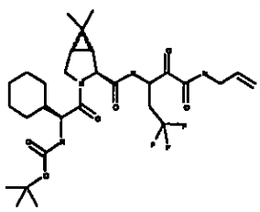
1962

	702	A
	701	A
	546	B
	520	B
	546	B
	723	B

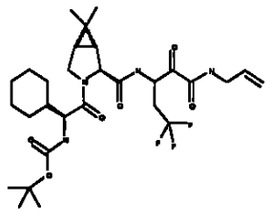
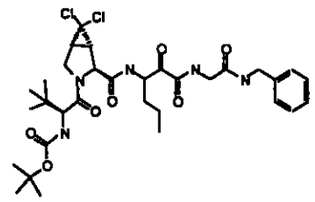
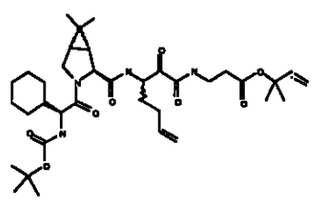
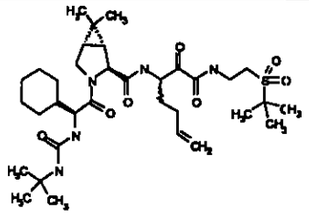
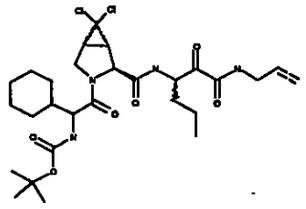
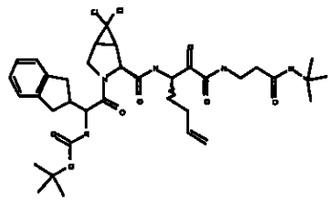
1961 6D 1963

	675	A
	771	B
	847	C
	641	A
	613	A
	651	C

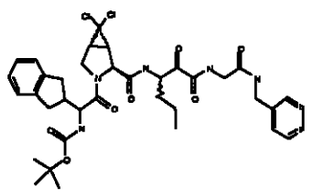
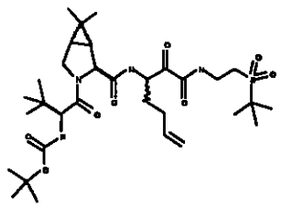
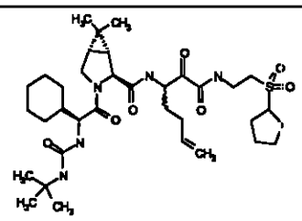
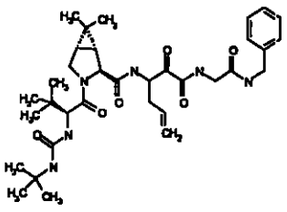
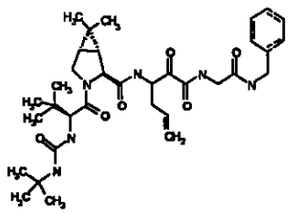
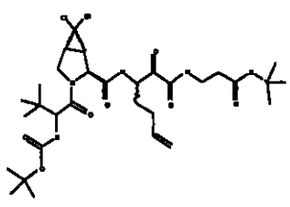
1962 1964

	700	A
	569	A
	756	B
	786	A
	669	B
	601	A

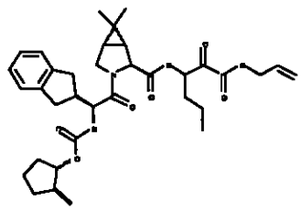
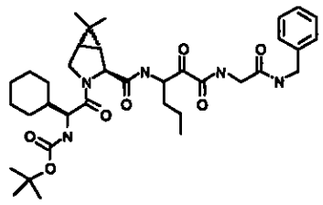
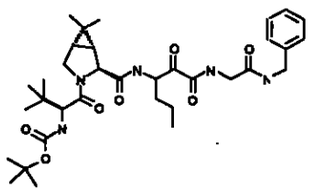
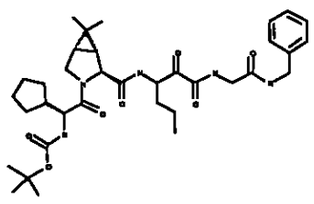
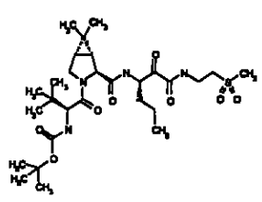
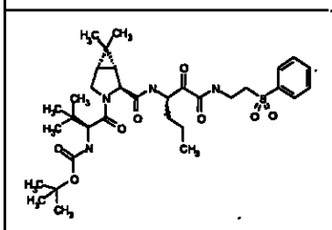
1963
1965

	601	B
	683	A
	673	A
	680	A
	602	A
	735	A

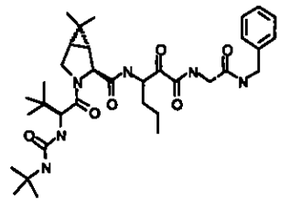
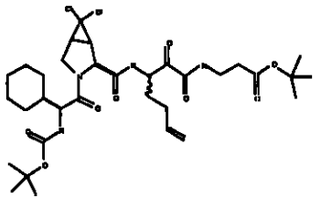
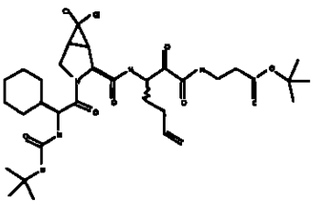
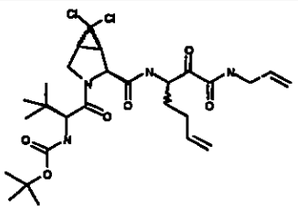
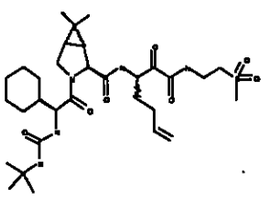
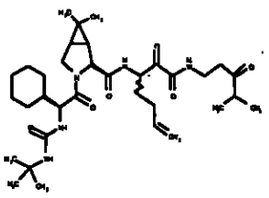
1964 1966

	743	A
	655	B
	692	A
	639	A
	639	A
	675	A

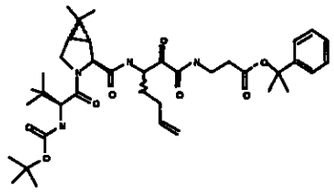
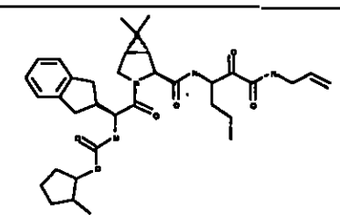
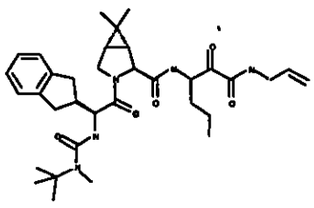
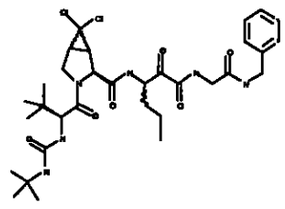
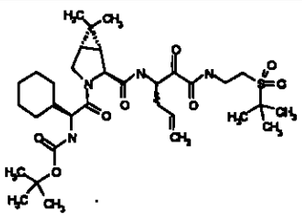
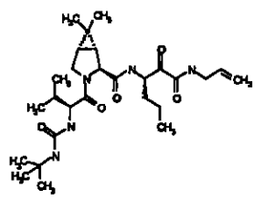
1925
1967

	621	A
	668	A
	642	A
	654	A
	601	C
	663	B

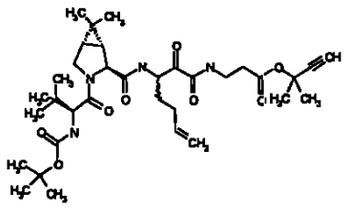
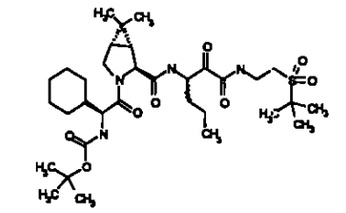
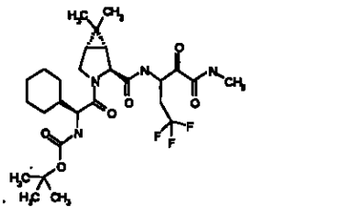
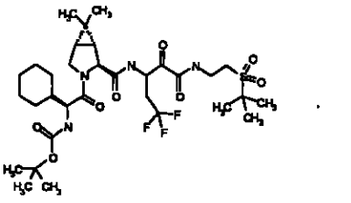
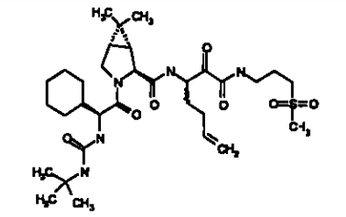
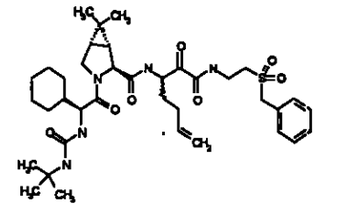
1966
1968

	641	A
	702	A
	701	A
	588	B
	638	A
	630	A

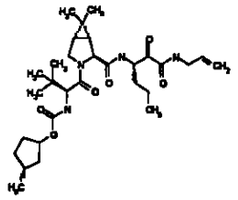
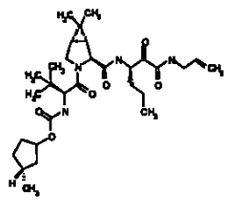
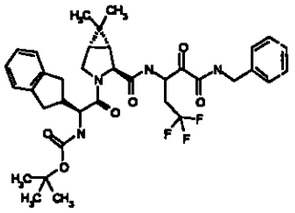
1967
1969586

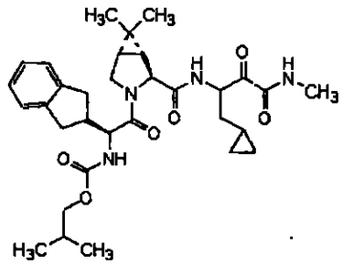
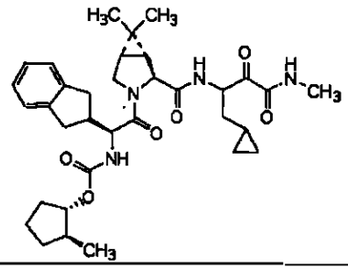
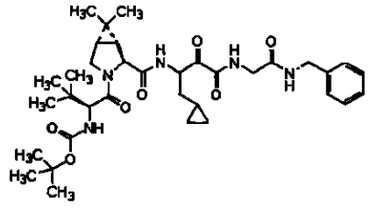
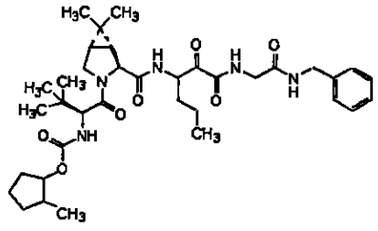
	697	A
	621	A
	608	B
	682	A
	667	B
	520	B

1488
190687

	645	B
	669	C
	575	A
	709	B
	652	B
	714	A

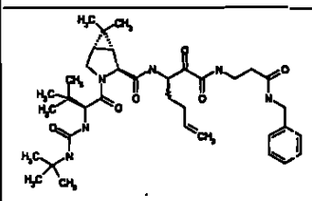
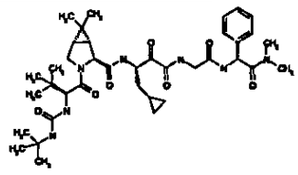
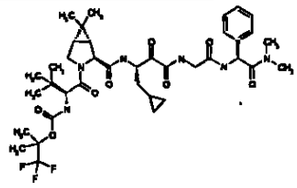
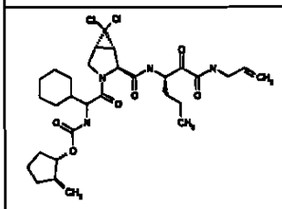
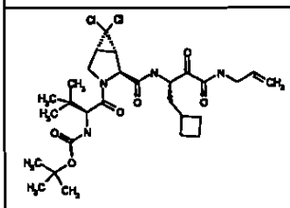
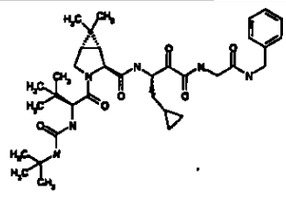
1969
1971 688

	561	B
	561	B
	685	B

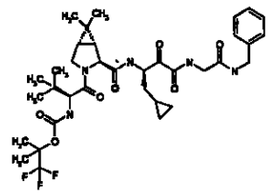
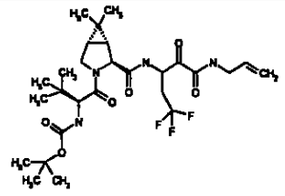
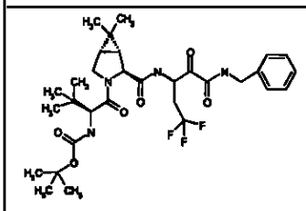
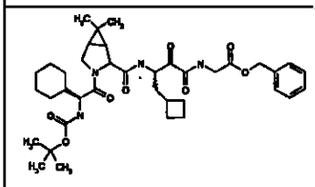
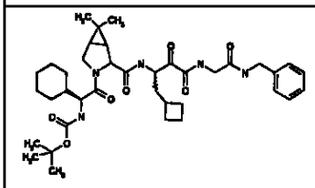
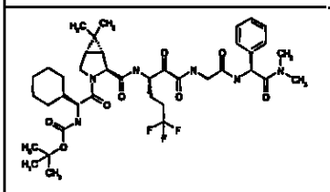
ESTRUCTURA	PM	Rango Ki*
	580	A
	606	A
	653	A
	667	A

1971
640
1973

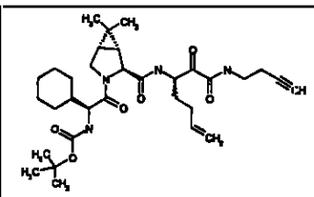
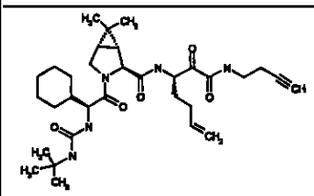
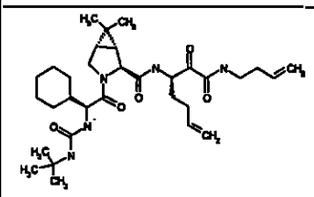
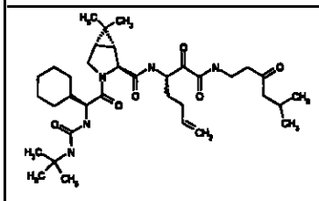
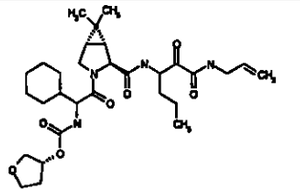
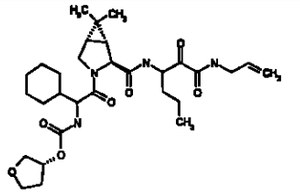
Tabla 6

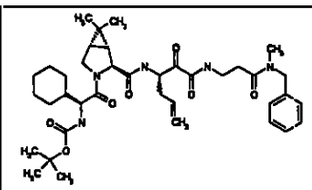
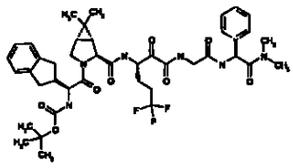
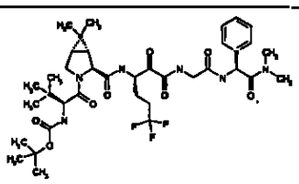
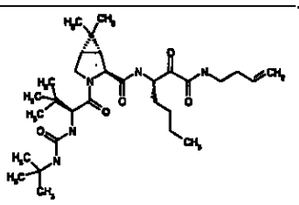
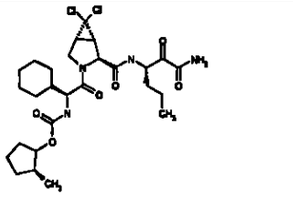
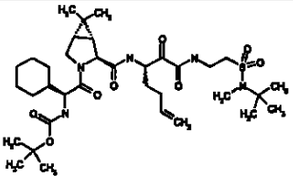
ESTRUCTURA	PM	KI*(nM)
	666,87	A
	723,92	A
	778,88	A
	627,61	A
	601,58	B
	652,84	A

1972 64
1974

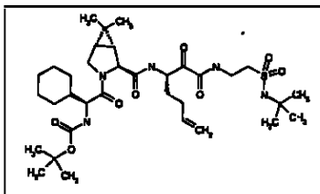
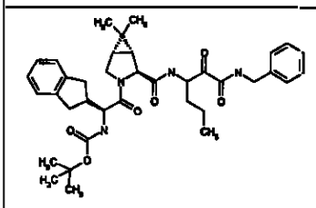
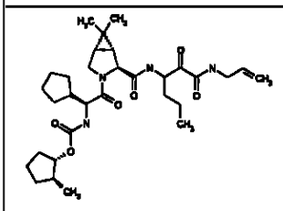
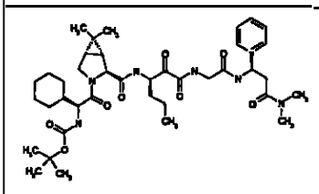
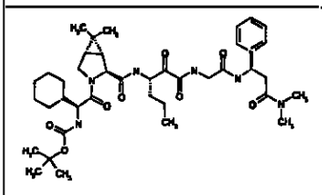
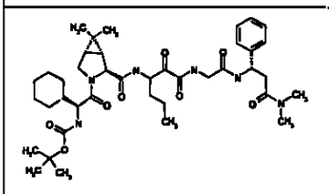
	707,80	A
	574,65	B
	624,71	B
	694,88	A
	693,89	B
	792,90	A

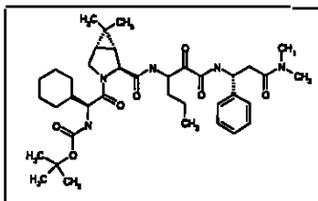
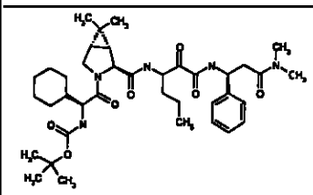
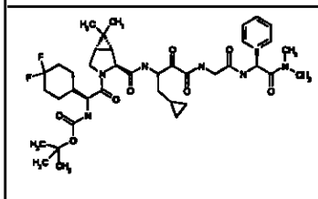
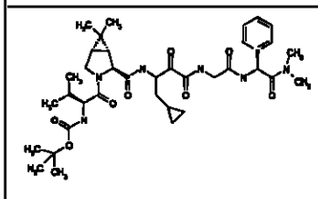
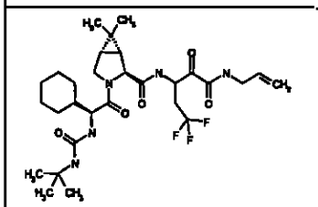
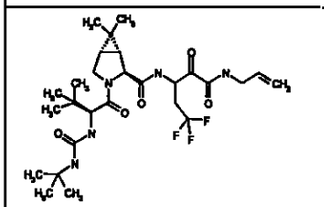
1973 692 1975

	584,76	A
	583,78	A
	585,79	A
	643,87	A
	574,72	B
	574,72	B

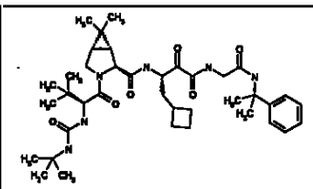
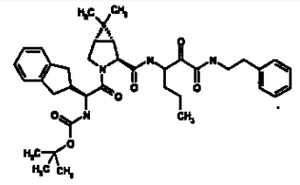
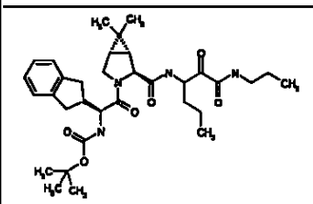
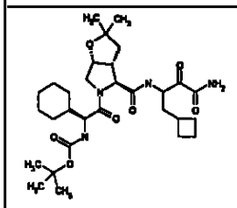
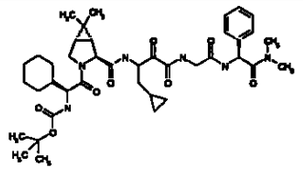
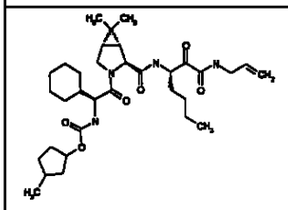
	693,89	B
	826,92	A
	766,87	A
	561,77	B
	587,55	A
	709,95	A

1975 CAH 1977

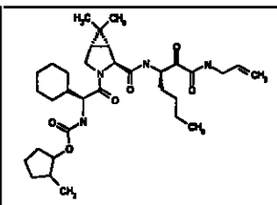
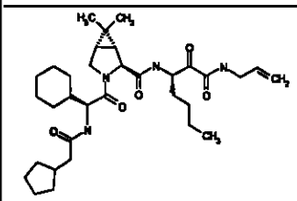
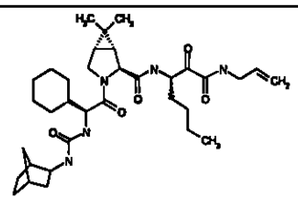
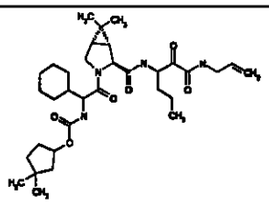
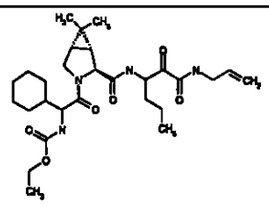
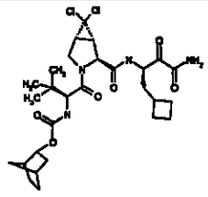
	695,93	B
	644,82	B
	572,75	A
	752,96	A
	752,96	A
	752,96	A

	695,91	C
	695,91	B
	786,92	A
	710,88	A
	599,70	A
	573,66	B

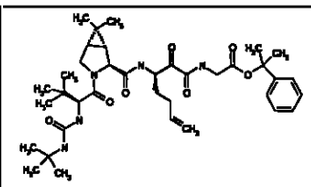
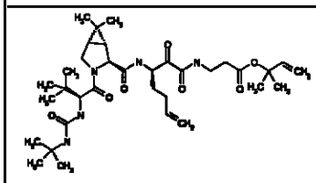
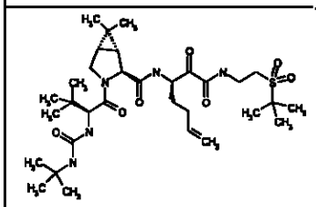
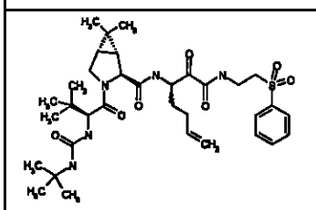
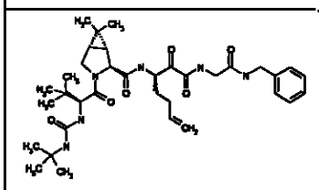
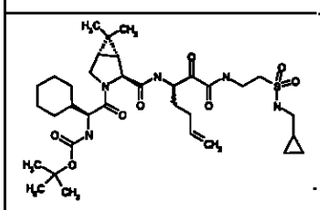
1977
1979 696

	694,92	B
	658,85	B
	596,77	B
	576,74	B
	750,94	A
	600,81	B

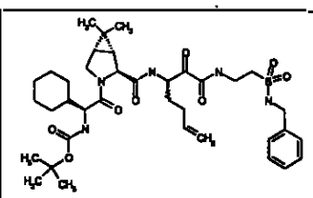
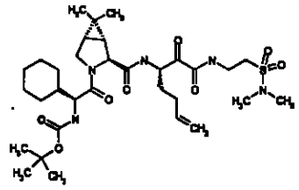
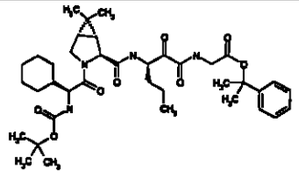
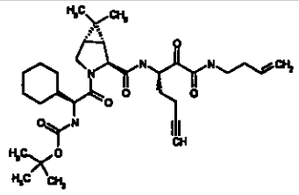
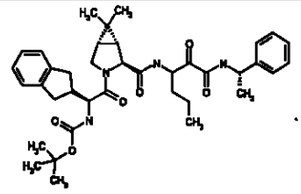
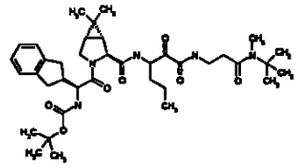
1978
1980

	600,81	B
	584,81	B
	611,83	A
	600,81	B
	532,69	B
	599,56	A

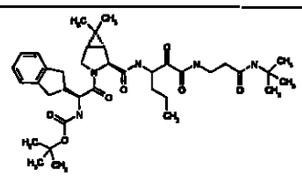
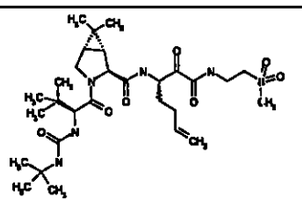
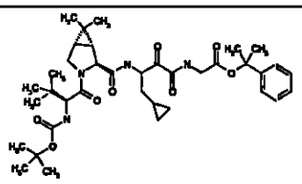
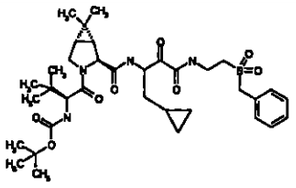
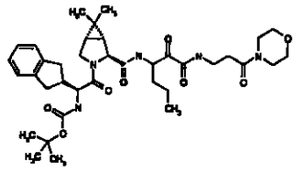
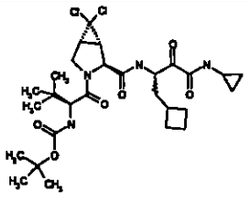
1979
1981-608

	681,88	A
	645,85	A
	653,89	B
	673,88	A
	652,84	A
	693,91	A

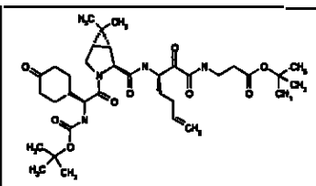
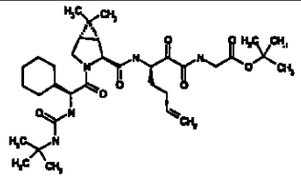
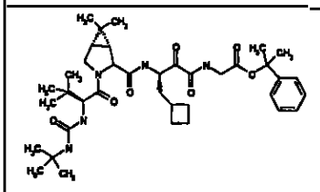
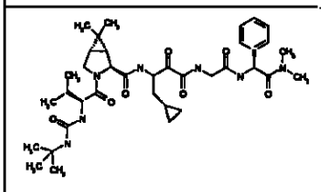
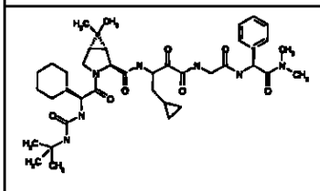
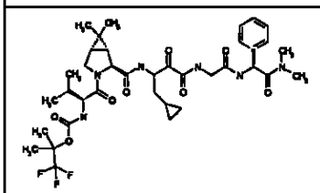
1980 1982

	729,94	A
	667,87	A
	696,89	A
	584,76	A
	658,85	A
	695,91	B

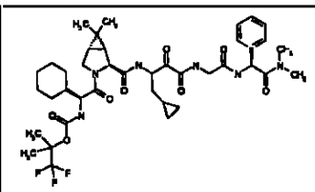
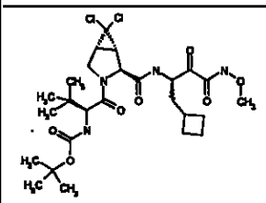
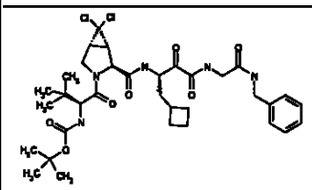
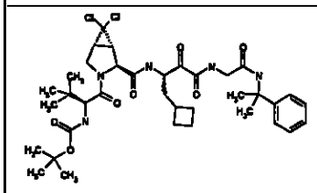
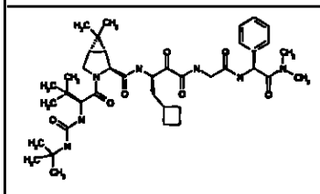
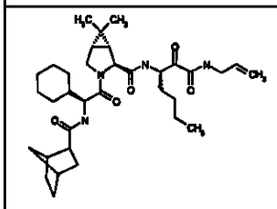
1981 2000 1983

	681,88	B
	611,81	B
	682,87	A
	688,89	A
	695,86	B
	601,58	B

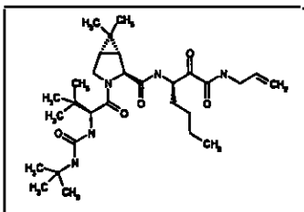
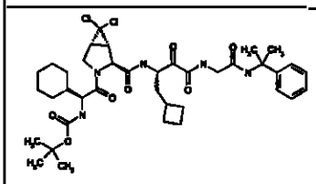
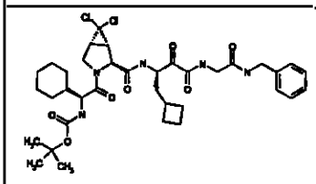
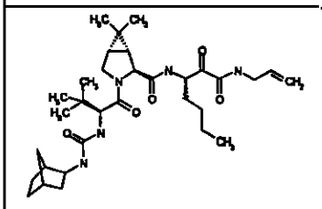
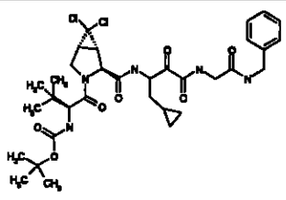
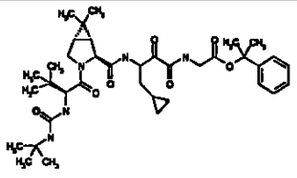
1982 1984

	674,84	A
	645,85	B
	695,91	A
	709,89	A
	749,96	A
	764,85	A

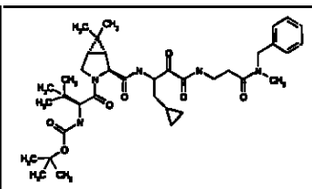
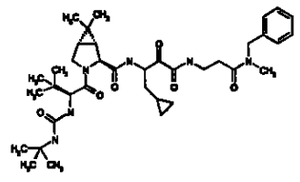
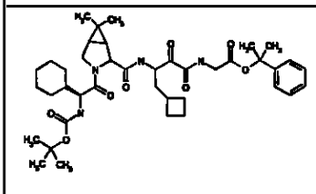
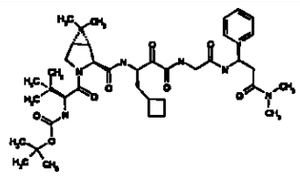
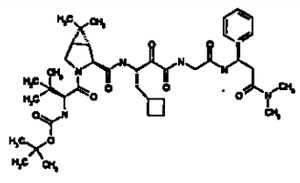
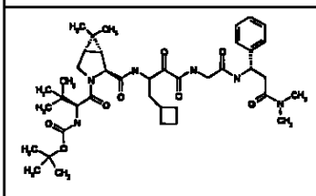
1983

	804,92	A
	591,54	A
	708,69	C
	736,74	C
	737,95	A
	596,82	B

1984

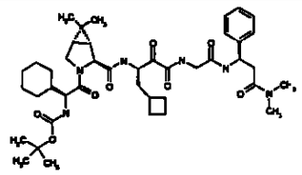
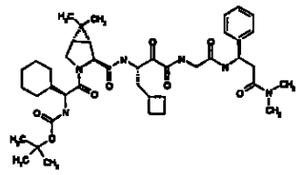
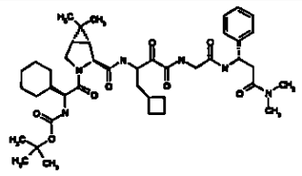
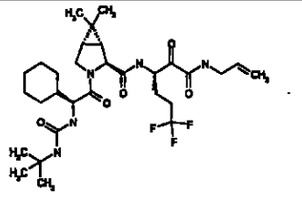
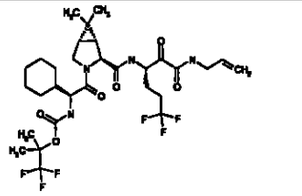
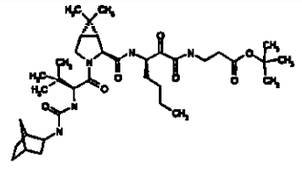
	547,74	B
	762,78	C
	734,73	A
	585,79	B
	694,66	A
	681,88	A

1985 1987

	681,88	B
	680,90	B
	722,93	C
	752,96	A
	752,96	A
	752,96	A

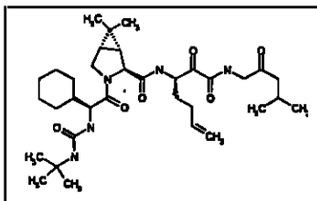
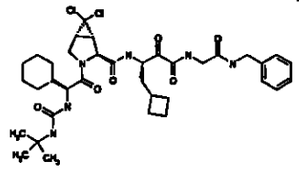
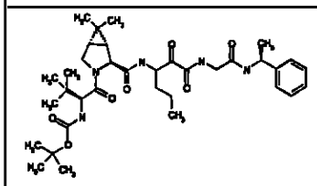
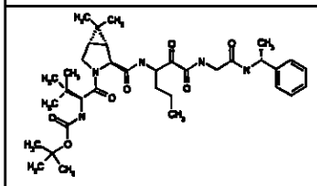
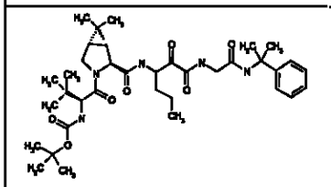
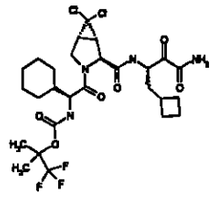
1980

1988

	779,00	A
	779,00	A
	779,00	A
	613,73	C
	668,68	A
	673,90	B

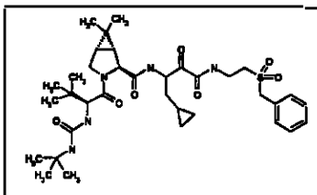
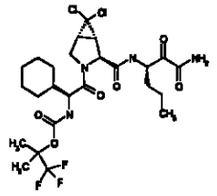
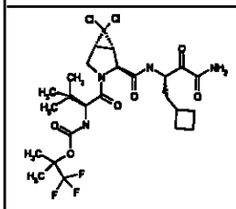
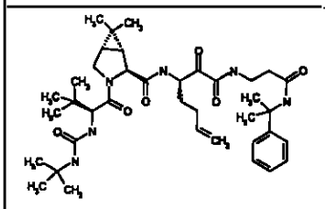
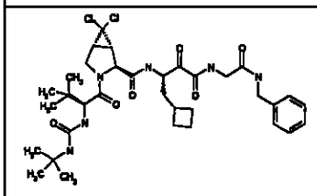
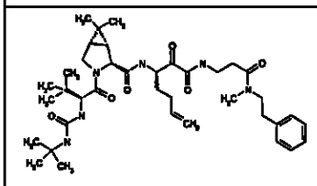
1987

1989

	629,85	B
	733,74	B
	655,84	B
	655,84	B
	669,87	B
	641,52	B

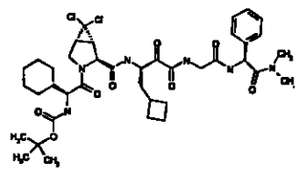
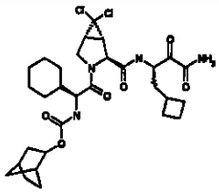
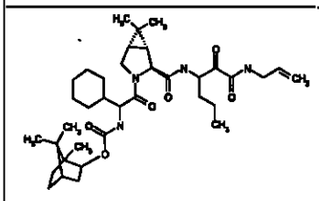
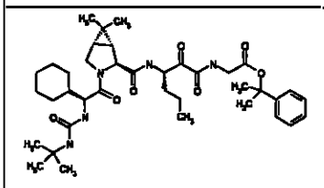
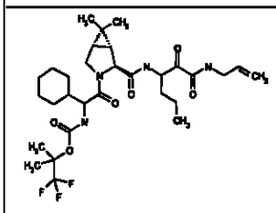
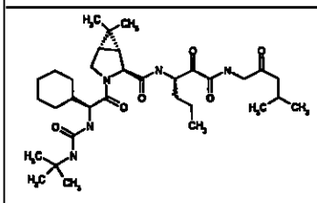
1988

1990

	687,91	A
	615,48	A
	615,48	A
	694,92	B
	707,70	A
	694,92	A

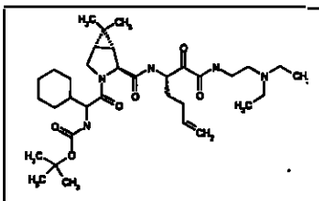
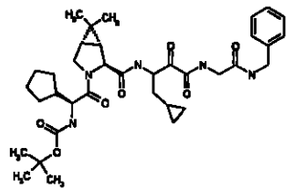
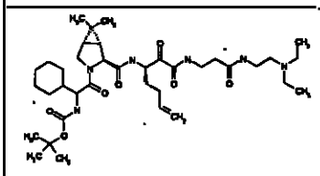
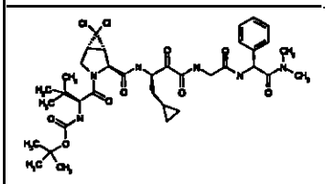
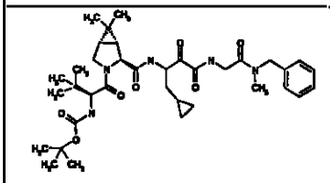
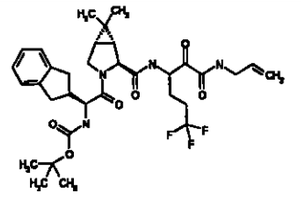
1989

1991

	805,81	A
	625,60	A
	640,87	B
	695,91	A
	614,71	B
	617,84	B

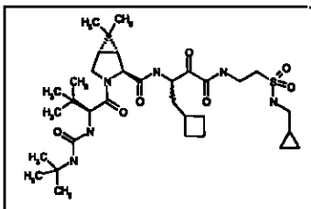
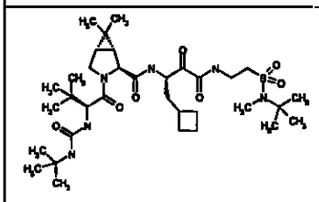
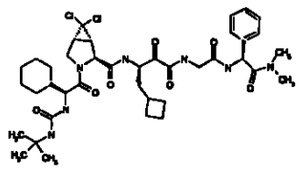
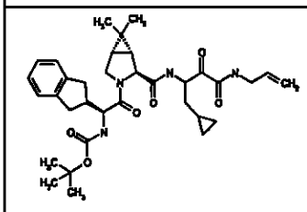
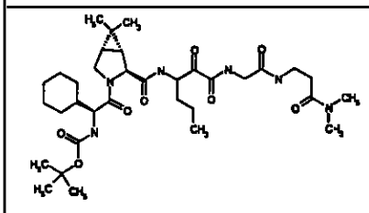
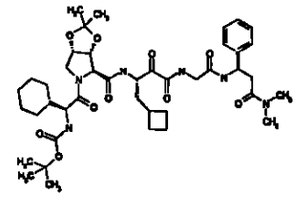
1990

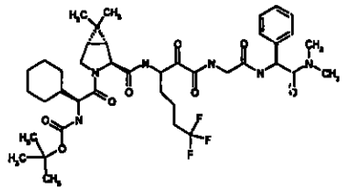
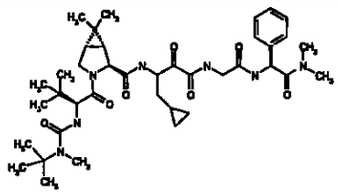
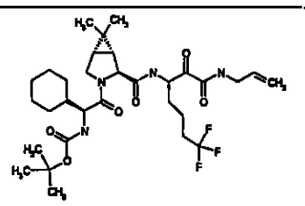
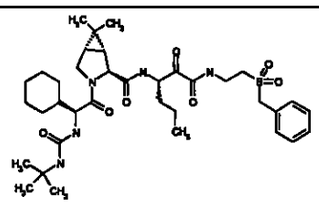
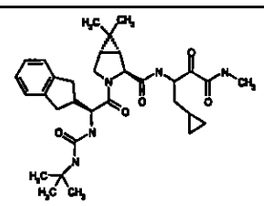
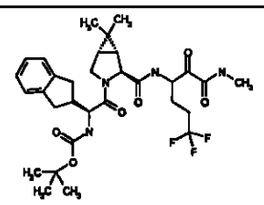
1992

	631,86	C
	665,84	A
	702,94	C
	765,74	A
	667,85	C
	648,73	A

1981

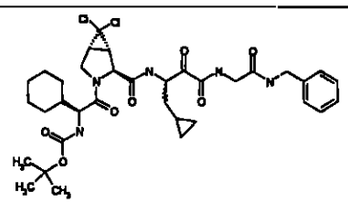
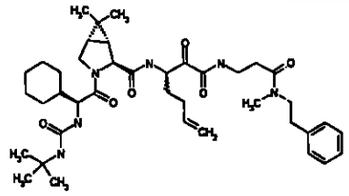
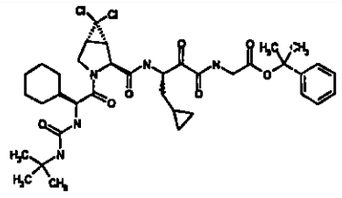
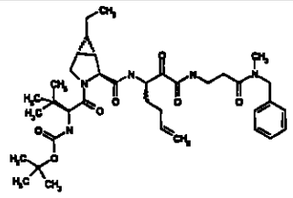
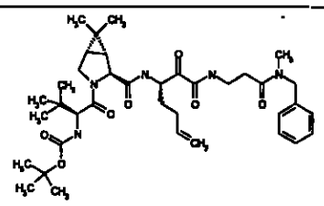
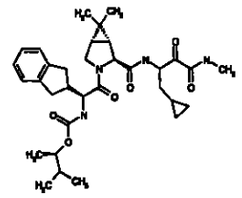
1993

	680,91	B
	696,96	C
	804,82	A
	606,77	B
	676,86	A
	811,00	A

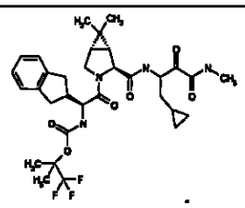
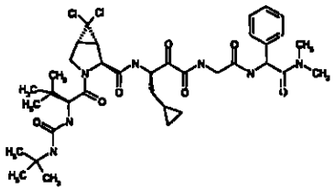
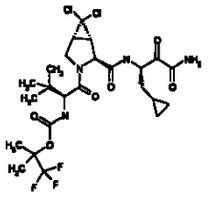
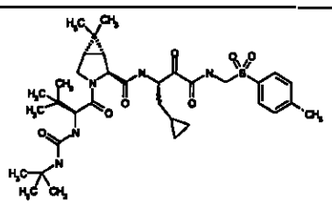
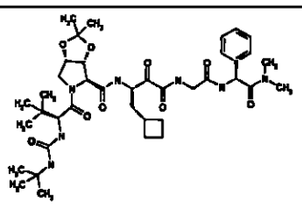
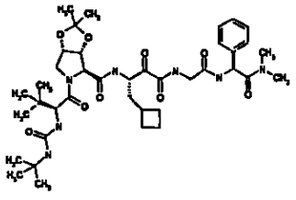
	806,93	A
	737,95	A
	628,74	B
	701,93	A
	579,75	B
	622,69	B

1993

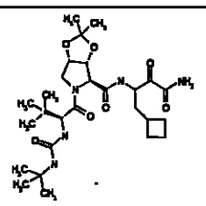
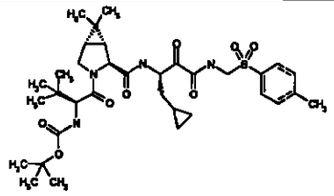
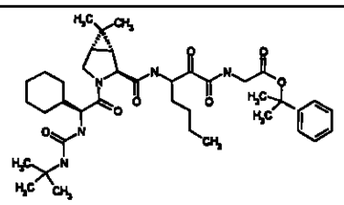
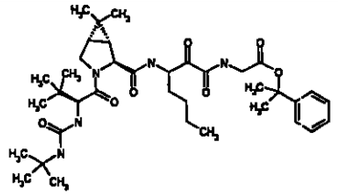
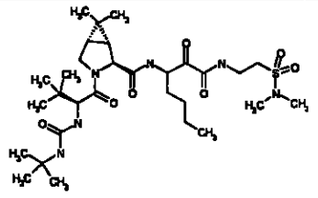
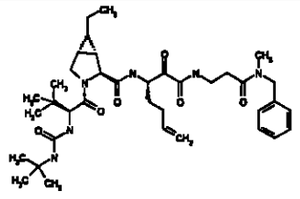
1995

	720,70	A
	720,96	A
	748,75	A
	681,88	B
	681,88	B
	594,76	A

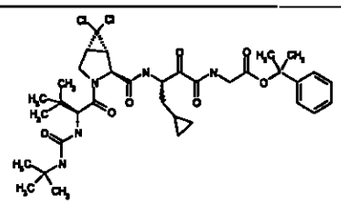
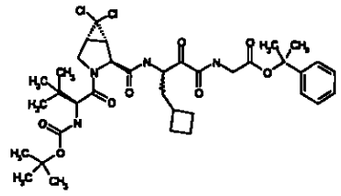
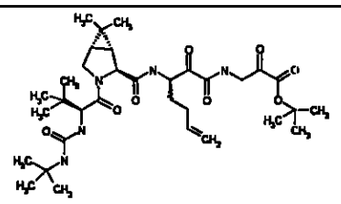
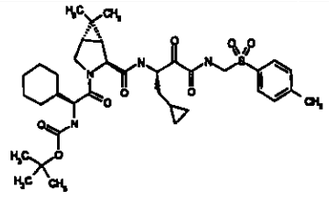
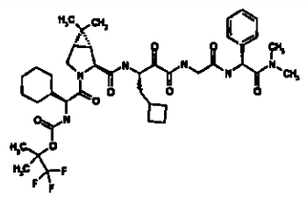
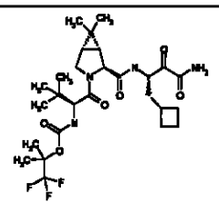
1994 273 1996

	634,70	A
	764,76	A
	601,46	A
	673,88	A
	769,95	B
	769,95	A

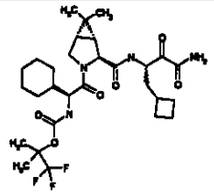
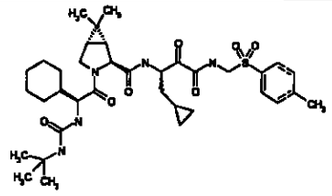
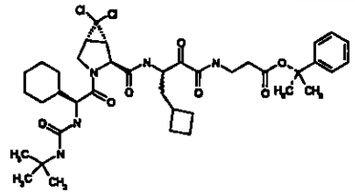
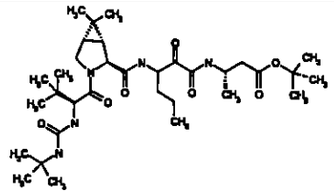
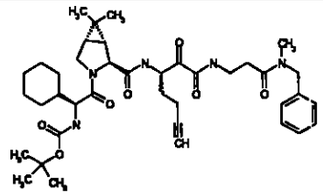
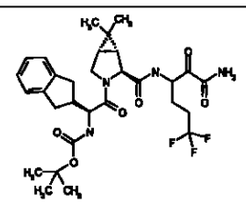
1995 2111 1997

	551,69	B
	674,86	B
	709,93	A
	683,90	B
	642,87	B
	680,90	B

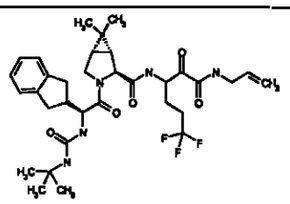
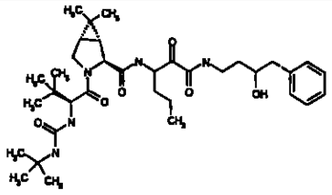
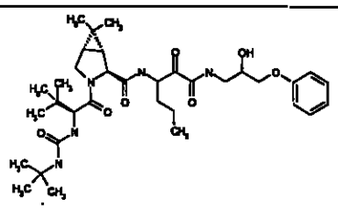
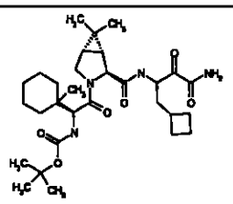
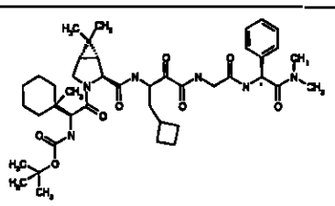
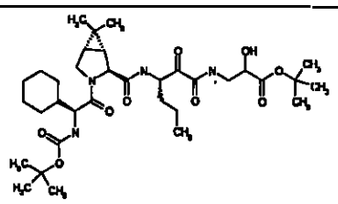
1996 1998

	722,72	A
	737,73	B
	647,82	B
	700,90	A
	818,94	A
	574,65	B

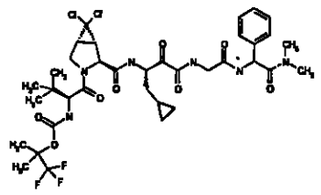
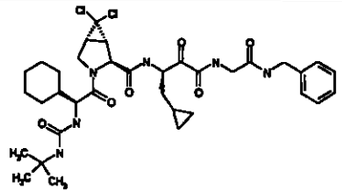
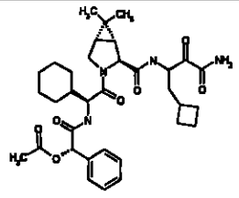
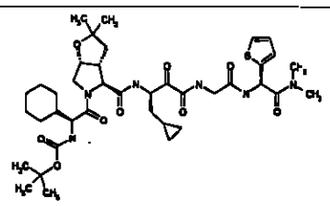
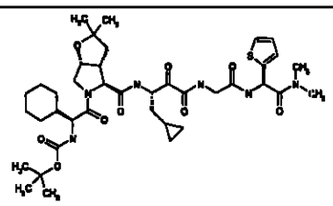
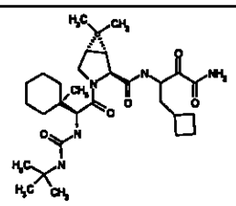
1997 246 1999

	600,68	A
	699,92	B
	776,81	B
	635,85	A
	705,90	A
	608,66	A

1998

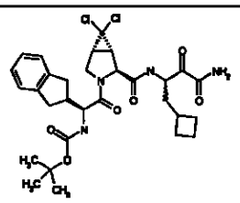
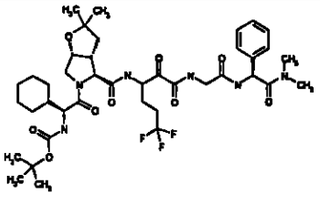
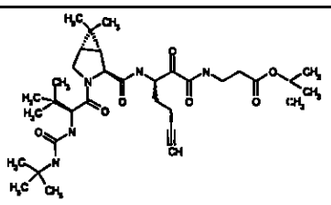
	647,74	A
	641,86	B
	643,83	B
	560,74	B
	779,00	A
	664,85	A

1998 2001

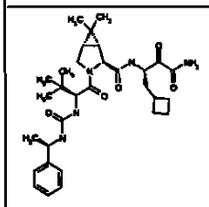
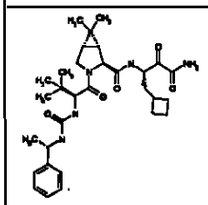
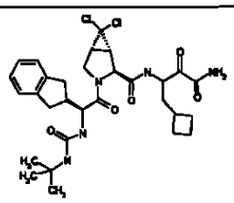
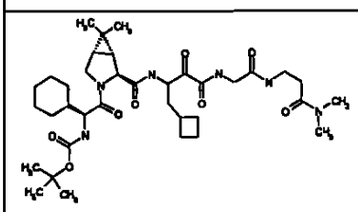
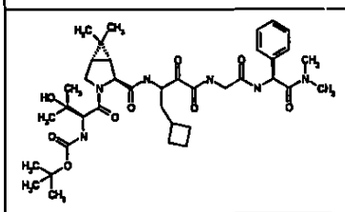
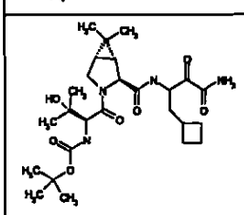
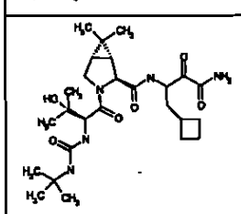
	819,71	A
	719,72	A
	622,77	A
	787,00	A
	787,00	A
	559,76	A

2000

2002

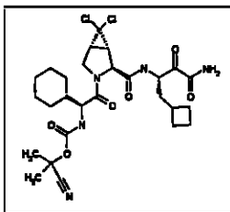
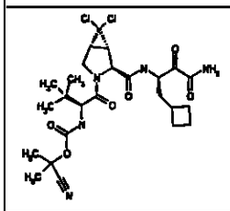
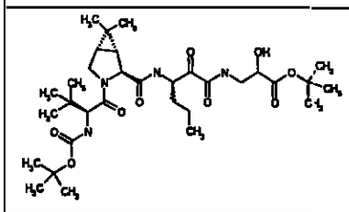
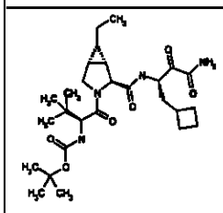
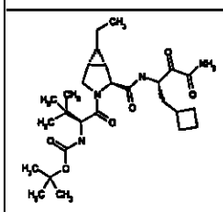
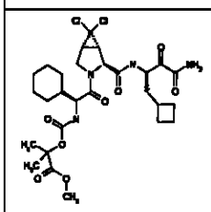
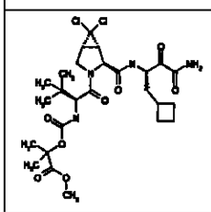
	621,57	A
	822,93	A
	631,82	A

2001 2003

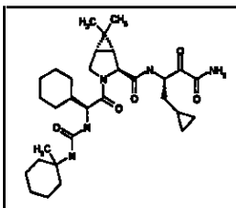
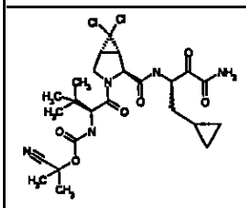
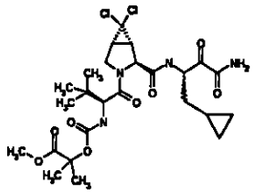
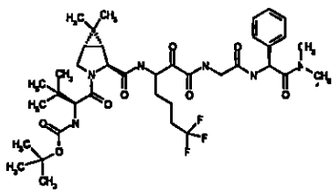
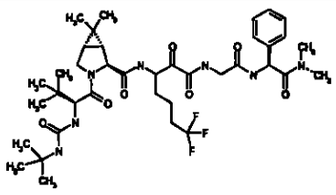
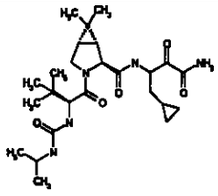
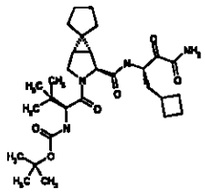
ESTRUCTURA	PM	Ki* (nM)
	567,74	B
	567,74	A
	620,58	A
	702,90	A
	740,91	A
	522,65	B
	521,66	B

2002

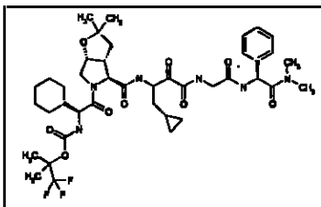
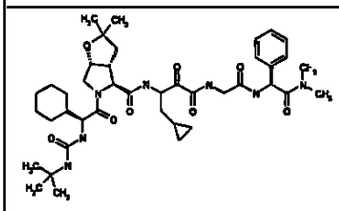
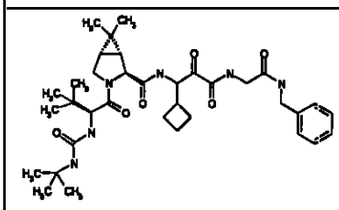
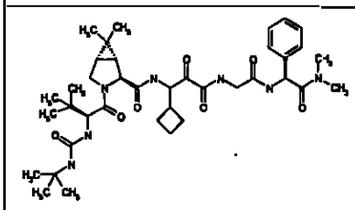
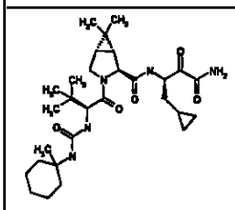
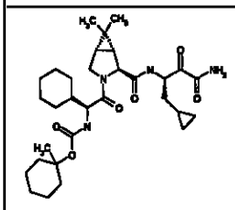
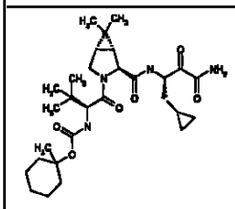
224
2004

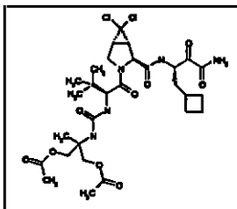
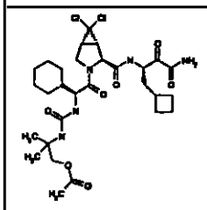
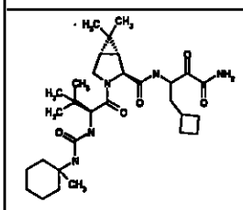
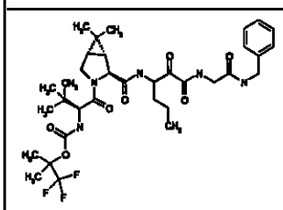
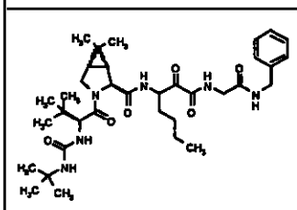
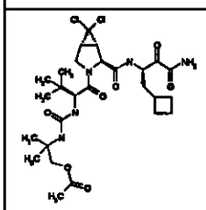
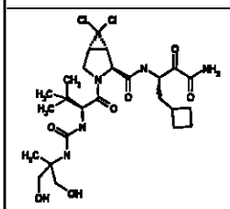
	598,53	B
	572,49	B
	638,81	B
	520,68	C
	520,68	B
	631,56	B
	605,52	B

2083 271 2005

	571,77	A
	558,47	A
	591,49	A
	780,89	A
	779,91	A
	491,64	B
	546,71	B

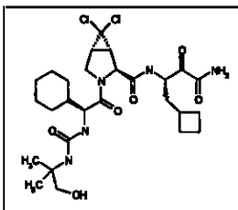
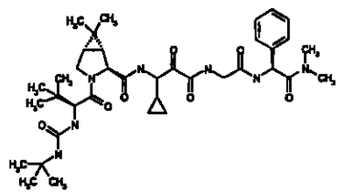
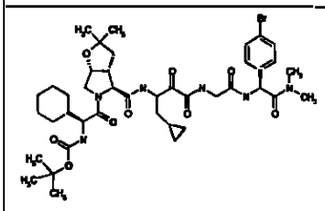
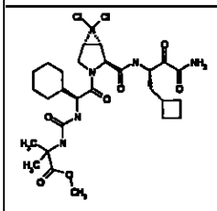
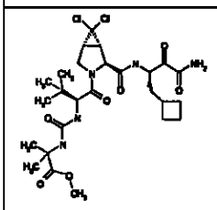
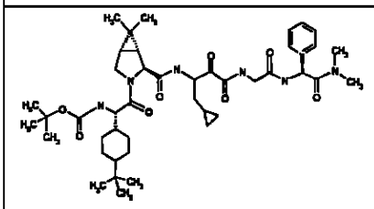
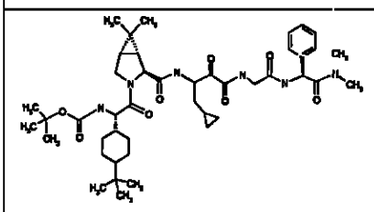
2004

	834,94	A
	779,99	A
	652,84	A
	723,92	A
	545,73	A
	572,75	A
	546,71	A

	676,60	B
	644,60	B
	559,76	A
	695,79	A
	654,86	A
	618,56	B
	592,53	B

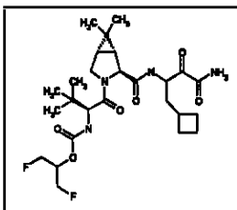
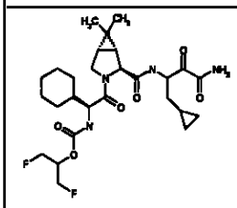
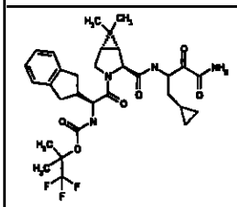
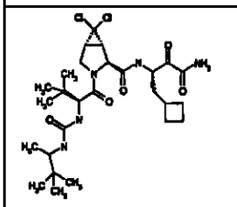
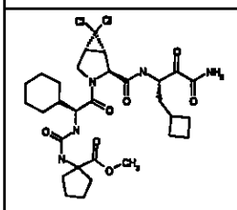
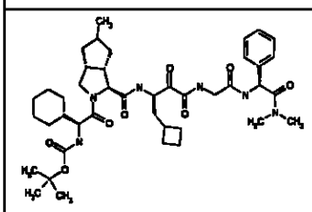
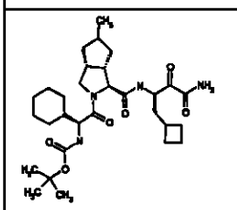
2006

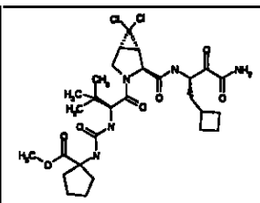
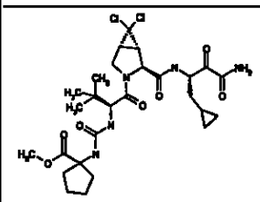
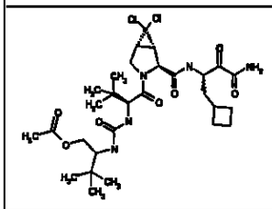
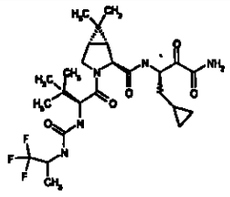
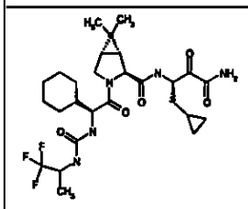
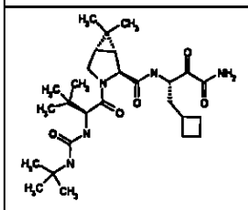
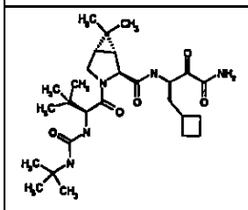
224
2008

	602,56	B
	709,89	A
	859,87	A
	630,57	A
	604,54	A
	807,05	A
	807,05	A

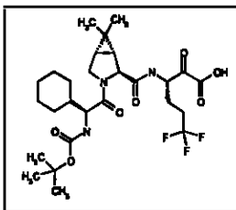
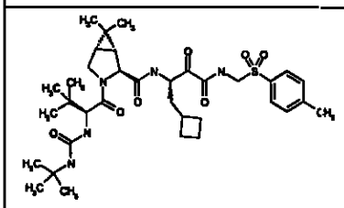
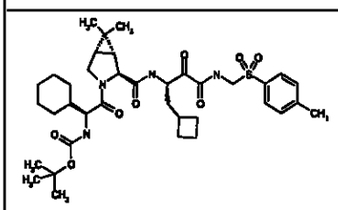
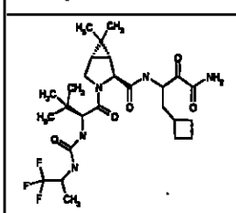
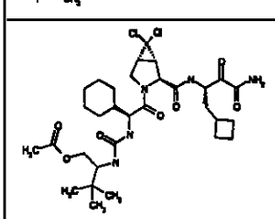
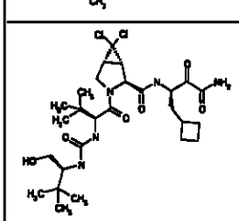
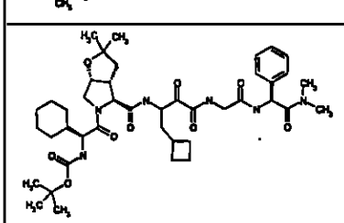
2007

2009

	542,63	B
	554,64	A
	620,68	A
	588,58	A
	656,61	B
	779,00	A
	560,74	B

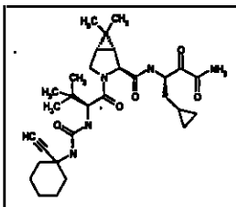
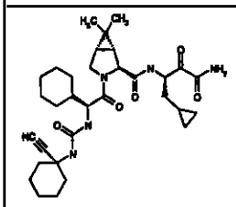
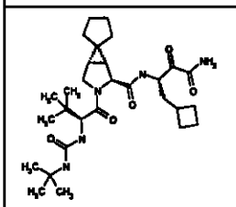
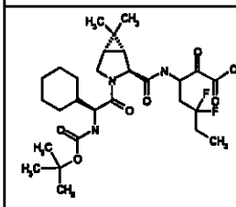
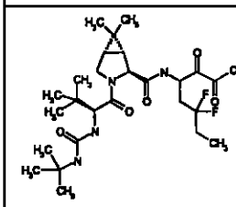
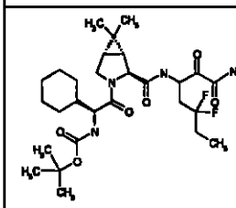
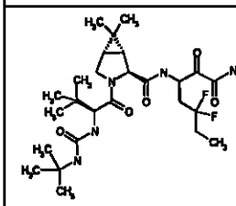
	630,57	B
	616,55	B
	646,62	A
	545,61	B
	571,65	B
	519,69	A
	519,69	B

2009 2011

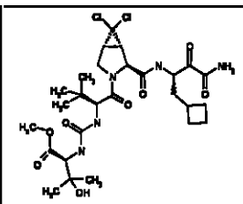
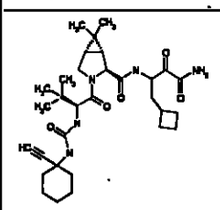
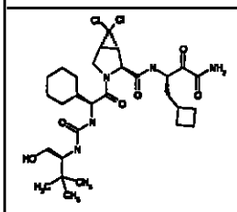
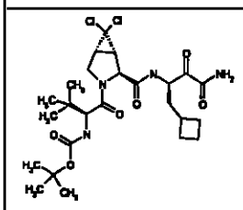
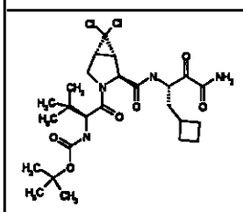
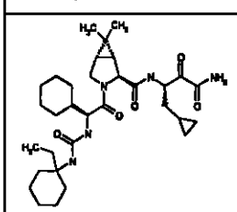
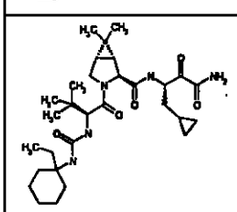
	575,63	A
	687,91	B
	714,93	B
	559,63	A
	672,66	A
	604,58	B
	795,00	A

2010

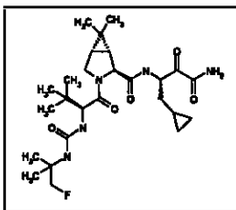
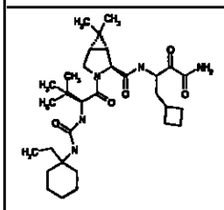
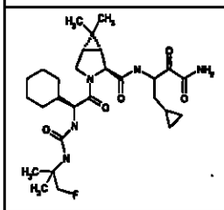
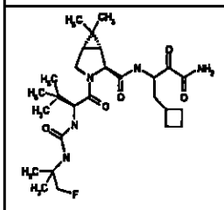
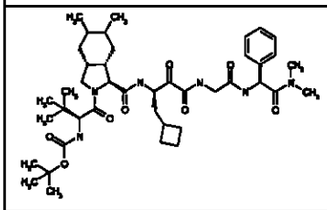
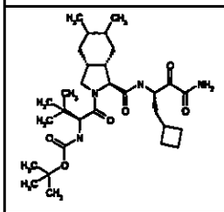
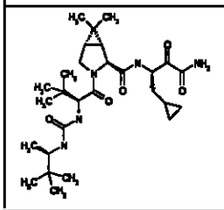
2012

	555,72	A
	581,76	A
	545,73	B
	571,67	B
	544,65	B
	570,68	B
	543,66	B

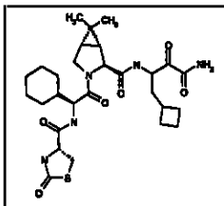
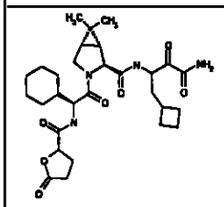
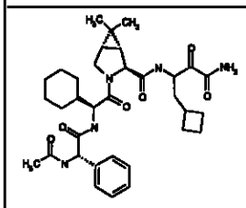
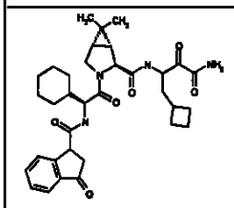
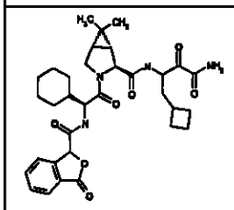
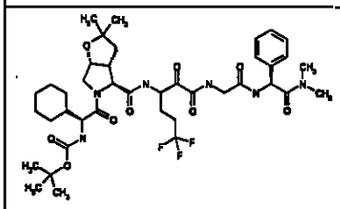
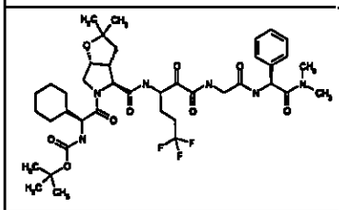
2011 2013

	634,56	B
	569,75	A
	630,62	B
	561,51	C
	561,51	A
	585,79	A
	559,76	A

2012 2014

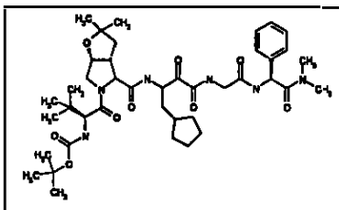
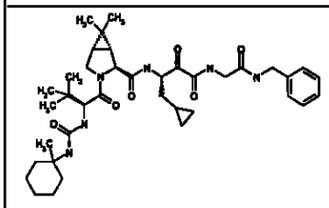
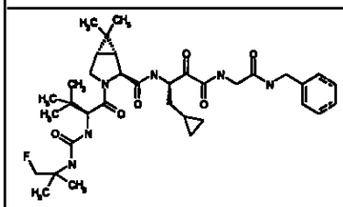
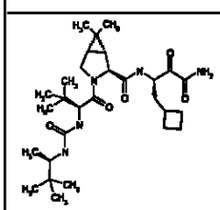
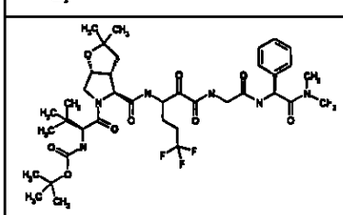
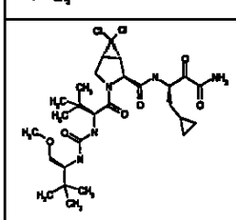
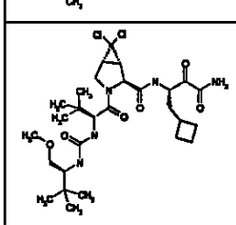
	523,65	A
	573,78	A
	549,69	A
	537,68	A
	781,01	A
	562,76	B
	533,72	A

2013

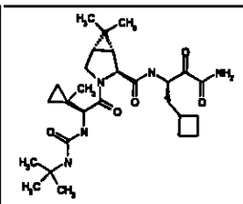
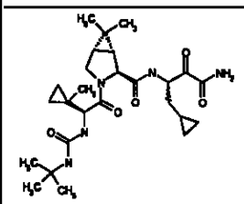
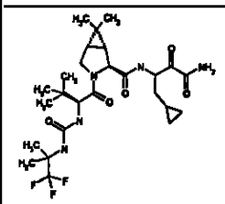
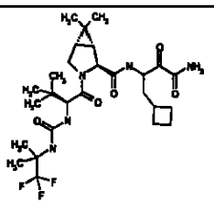
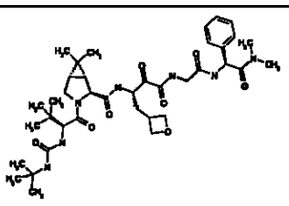
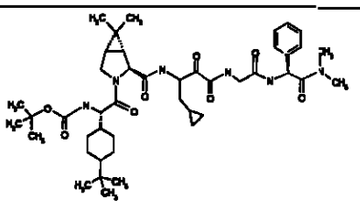
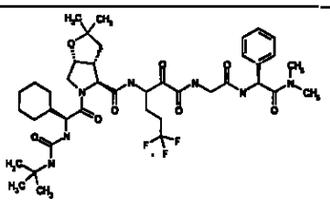
	575,73	A
	558,68	A
	621,78	A
	604,75	B
	606,73	A
	822,93	A
	822,93	A

2014

2016

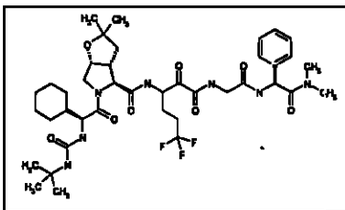
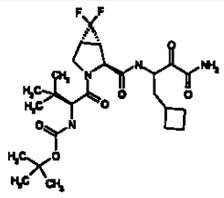
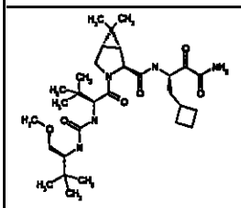
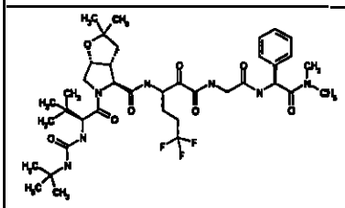
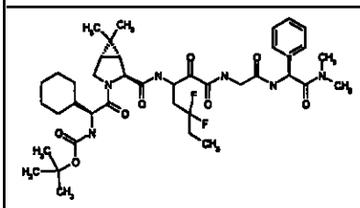
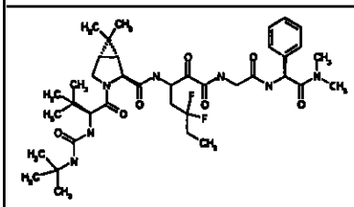
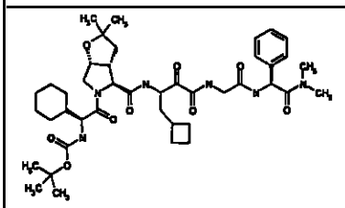
	782,99	A
	692,91	A
	670,83	A
	547,74	A
	796,89	A
	604,58	A
	618,61	A

2015 233 2017

	517,67	B
	503,65	B
	559,63	A
	573,66	A
	739,92	A
	807,05	A
	821,95	A

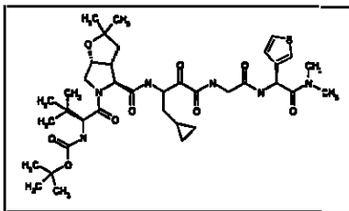
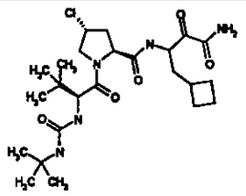
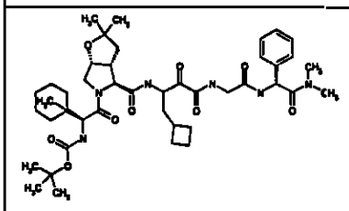
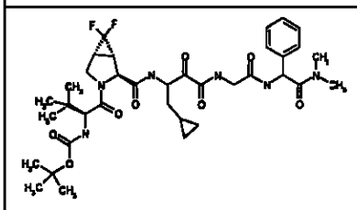
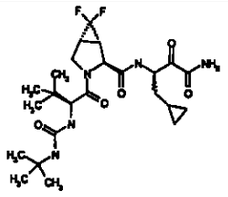
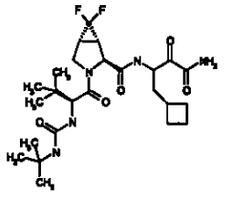
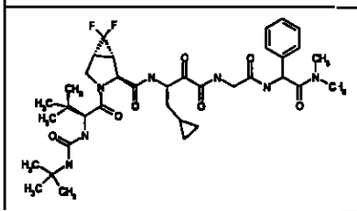
2016

234
2018

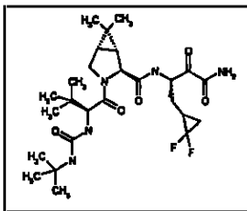
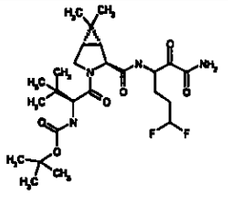
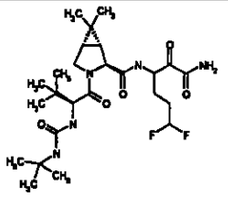
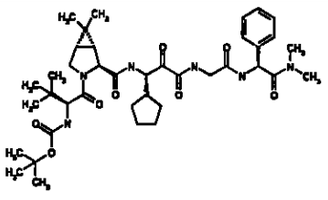
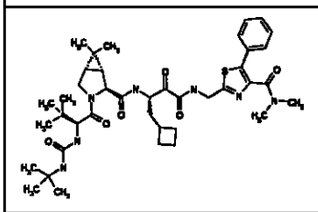
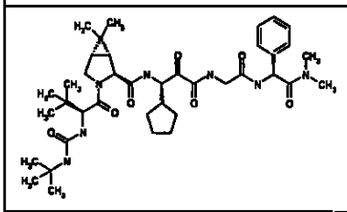
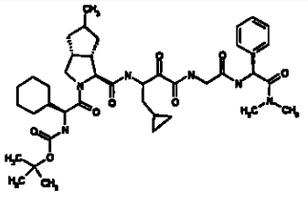
	821,95	A
	528,60	B
	577,77	B
	795,91	A
	788,94	A
	761,92	A
	795,00	A

2017

2019

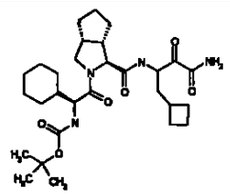
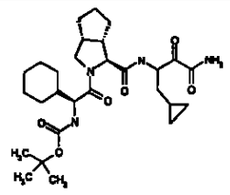
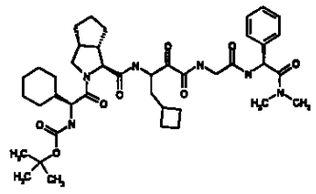
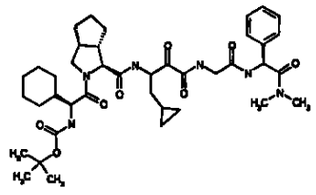
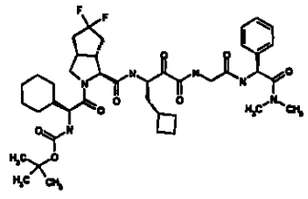
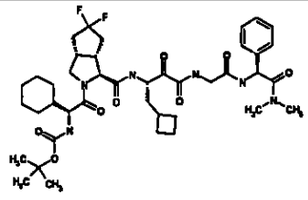
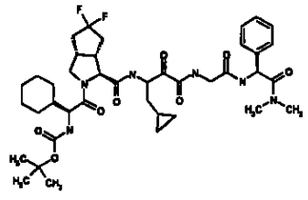
	760,96	A
	514,07	B
	809,02	A
	732,83	A
	513,59	B
	527,62	B
	731,85	A

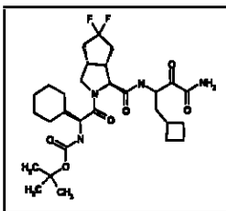
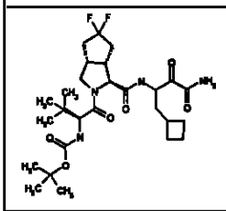
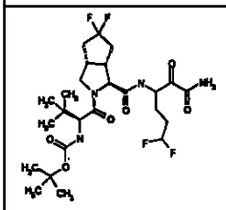
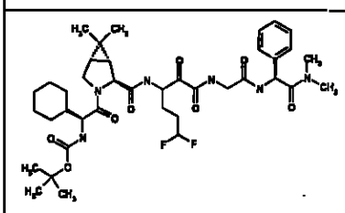
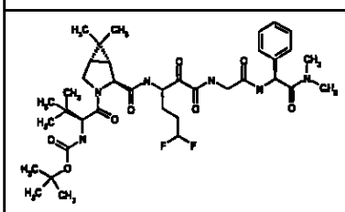
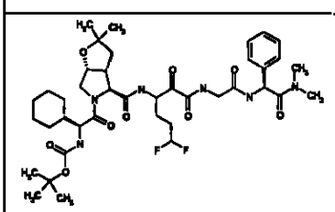
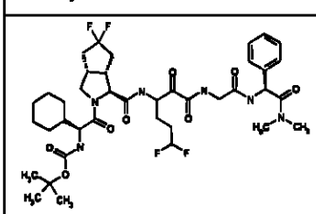
2018

	541,64	A
	530,62	B
	529,63	B
	738,93	A
	764,01	B
	737,95	A
	764,97	A

2019

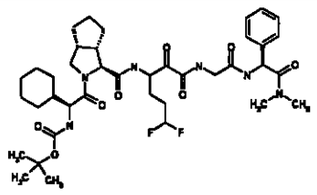
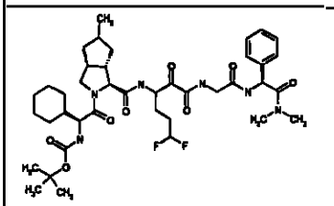
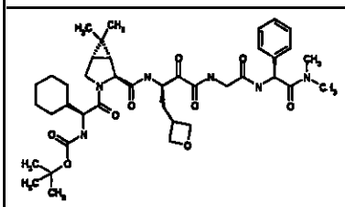
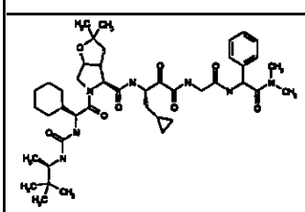
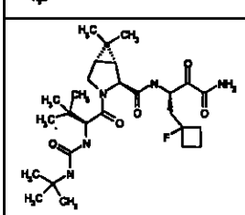
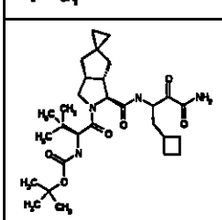
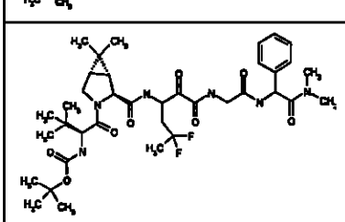
2021

	546,71	B
	532,69	B
	764,97	A
	750,94	A
	800,95	A
	800,95	A
	786,92	A

	582,69	B
	556,66	B
	566,60	B
	774,91	A
	748,88	A
	804,94	A
	810,89	A

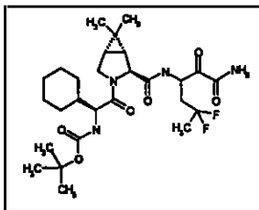
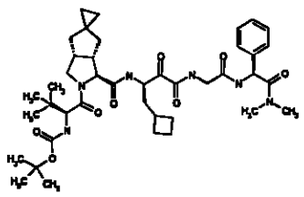
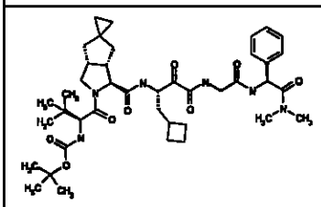
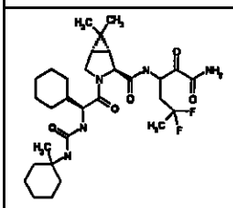
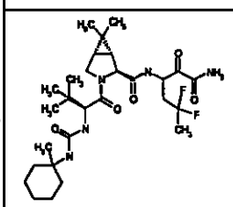
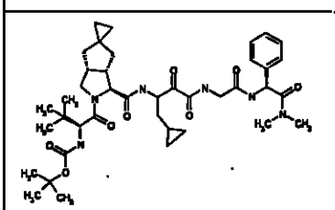
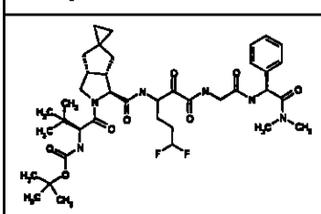
2021

2023

	774,91	A
	788,94	A
	766,94	A
	808,04	A
	537,68	B
	546,71	B
	748,88	B

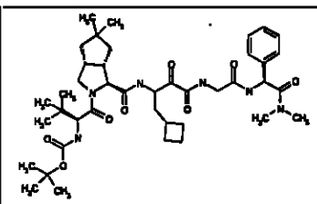
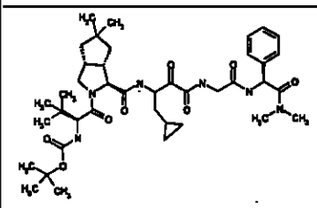
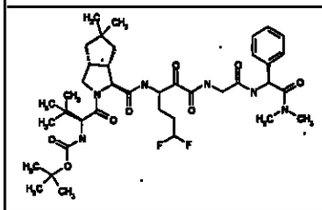
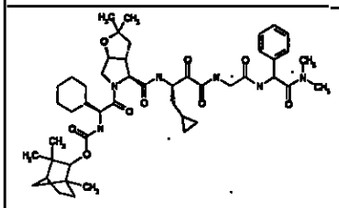
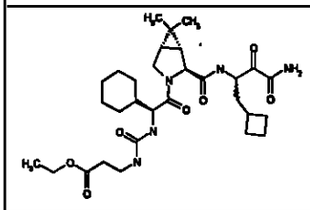
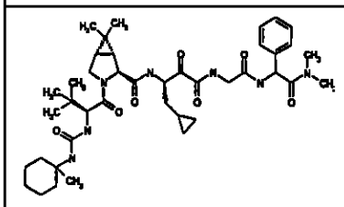
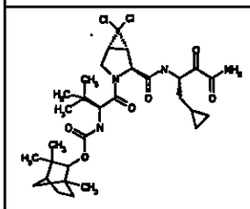
2022

2024

	556,66	B
	764,97	B
	764,97	A
	595,74	B
	569,70	A
	750,94	A
	774,91	A

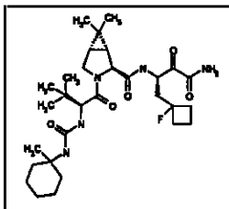
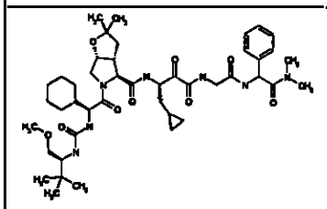
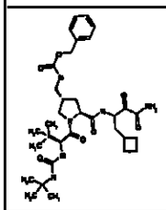
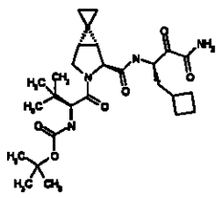
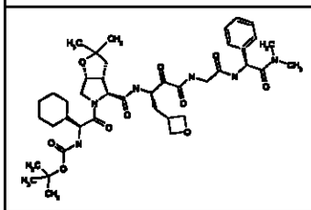
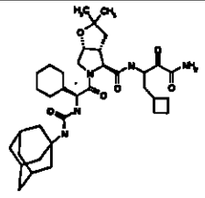
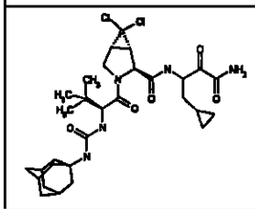
2023

2025

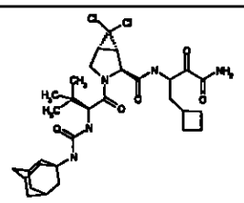
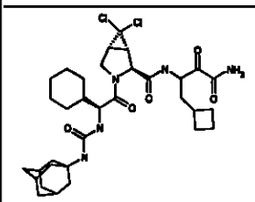
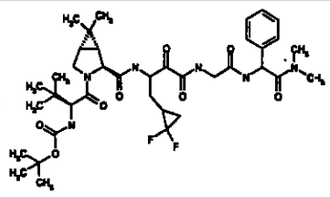
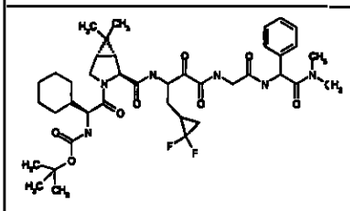
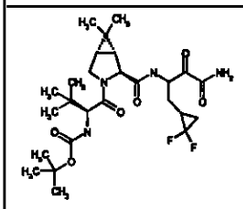
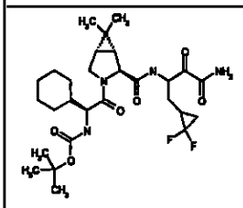
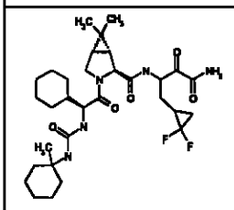
	766,99	A
	752,96	A
	776,93	A
	861,10	A
	589,74	A
	763,99	A
	627,61	A

2024

2026

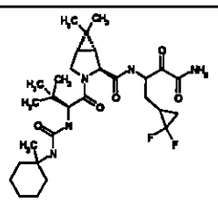
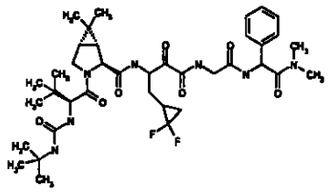
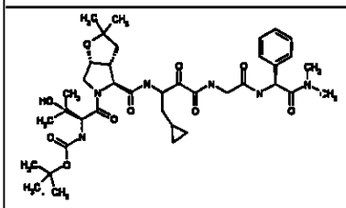
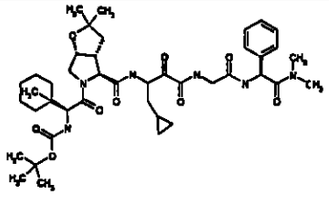
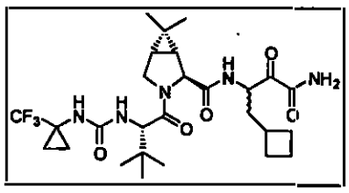
	577,75	A
	838,07	A
	642,80	B
	518,66	B
	796,97	A
	653,87	B
	624,61	A

2025

	638,64	A
	664,68	A
	760,89	A
	786,92	A
	542,63	A
	568,67	A
	607,75	A

2026

2028

	581,71	A
	759,90	A
	756,90	A
	795,00	A
	571,63	A

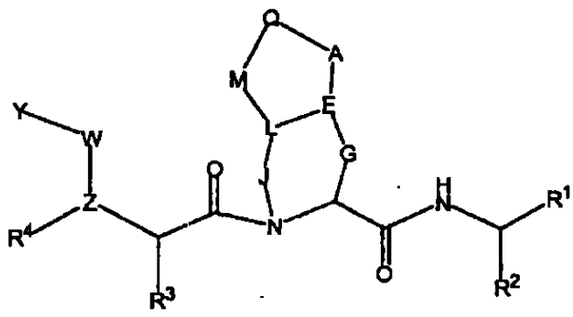
2027

2029

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Un compuesto, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra en la Fórmula I:



Fórmula I

donde:

Y se selecciona del grupo formado por alquilo, alquil-arilo, heteroalquilo, heteroarilo, aril-heteroarilo, alquil-heteroarilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquil-ariloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino, con la salvedad de que Y puede estar sustituido en forma opcional con X^{11} o X^{12};

X^{11} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, o heteroarilalquilo, con la salvedad de que X^{11} puede estar sustituido adicionalmente en forma opcional con X^{12};

X^{12} es hidroxi, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarboniloxi, alquilureido, arilureido, halógeno, ciano, o nitro, con la salvedad de que dicho alquilo, alcoxi, y arilo pueden estar sustituidos adicionalmente en forma opcional con restos seleccionados en forma independiente de X^{12};

R^1 es $-C(O)R^5$

R^5 es H, -OH, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$,

Z se selecciona de O, N, C(H) o C(R);

W puede estar presente o ausente, y si W está presente, W se selecciona de C(=O), C(=S), C(=N-CN), o $S(O_2)$;

Q puede estar presente o ausente, y cuando Q está presente, Q es C(H), N, P, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, O, NR, S, o SO_2; y cuando Q está ausente, M puede estar presente o ausente; cuando Q y M están ausentes, A está ligado directamente a L;

A es O, CH_2, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CRR')_p$, N(R), S, $S(O_2)$ o un enlace;

E es CH, N, CR, o un enlace doble hacia A, L o G;

G puede estar presente o ausente, y cuando G está presente, G es $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, o $(CRR')_p$; y cuando G está ausente, J está presente y E está conectado directamente al átomo de carbono en la Fórmula I como está ligado G;

J puede estar presente o ausente, y cuando J está presente, J es $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, o $(CRR')_p$, $S(O_2)$, N(H), N(R) u O; y cuando J está ausente, G está presente y E está ligado directamente a N como se muestra en la Formula I ligado a J;

L puede estar presente o ausente, y cuando L está presente, L es C(H), C(R), O, S o N(R); y cuando L está ausente, entonces M puede estar presente o

2029

ausente; y si M está presente y L está ausente, entonces M está ligado directa e independientemente a E, y J está ligado directa e independientemente a E;

M puede estar presente o ausente, y cuando M está presente, M es O, NR, S, $S(O_2)$, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ $(CHR\text{-}CHR')_p$, o $(CRR')_p$;

p es un número desde 0 hasta 6; y

R, R', R^2, R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo formado por H; alquilo de C_1-C_{10}; alquenilo de C_2-C_{10}; cicloalquilo de C_3-C_8; heterocicloalquilo de C_3-C_8, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, urea, cetona, aldehído, ciano, nitro, halógeno; (cicloalquil)alquilo y (heterocicloalquil)alquilo, donde dicho cicloalquilo está formado por tres hasta ocho átomos de carbono, y desde cero hasta seis átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo, y dicho alquilo tiene desde uno hasta seis átomos de carbono; arilo; heteroarilo; alquil-arilo; y alquil-heteroarilo;

donde dichos restos alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden estar sustituidos opcionalmente y en forma apropiada por medios químicos, donde dicho término "sustituido" se refiere a una sustitución opcional y apropiada químicamente con uno o más restos seleccionados del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterocíclico, halógeno, hidroxi, tio, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, urea, cetona, aldehído, ciano, nitro, sulfonamido, sulfóxido, sulfona, sulfonil urea, hidrazida, y hidroxamato;

además donde dicha unidad N-C-G-E-L-J-N en la Fórmula I representa tanto una estructura anular cíclica de cinco miembros como una estructura anular cíclica de seis miembros con la salvedad de que cuando dicha unidad N-C-G-E-L-J-N

2030

2032

representa una estructura anular cíclica de cinco miembros, o cuando la estructura anular bicíclica en la Fórmula I que comprende N, C, G, E, L, J, N, A, Q, y M representa una estructura anular cíclica de cinco miembros, entonces dicha estructura anular cíclica de cinco miembros carece de un grupo carbonilo como parte del anillo cíclico.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en la cual R^1 es $-C(O)C(O)NR^9R^{10}$;

R9 es H;

R^{10} es H, $-R^{14}$, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)OR^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)NR^{12}R^{13}$, $-[CH(R^{1'})]_pS(O_2)R^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pS(O_2)NR^{12}R^{13}$, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)R^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)NR^{12}R^{13}$, o $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})$ (R'), donde R^{14} es H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquil-arilo, alquil-heteroarilo, aril-alquilo, alquenilo, alquinilo o heteroaralquilo.

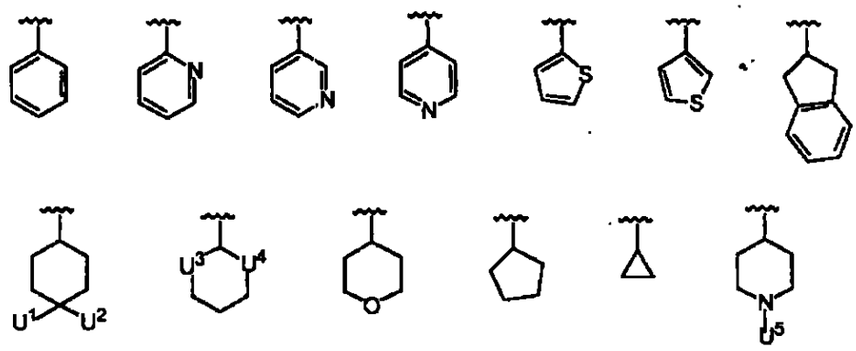
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el cual R^{10} es H, $-R^{14}$, $-CH(R^{1'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})S(O_2)R^{11}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})S(O_2)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)R^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)NR^{12}R^{13}$, o $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})$ (R'), donde $R^{1'}$ es H o alquilo, y $R^{2'}$ es fenilo, fenilo sustituido, fenilo sustituido con un heteroátomo, tiofenilo, cicloalquilo, piperidilo o piridilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el cual $R^{1'}$ es H.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el cual R^{11} es H, metilo, etilo, alilo, *ter*-butilo, bencilo, α-metilbencilo, α,α-dimetilbencilo, 1-metilciclopropilo o 1-metilciclopentilo;

R' es hidroximetilo o $-CH_2C(O)NR^{12}R^{13}$

$R^{2'}$ se selecciona en forma independiente, del grupo formado por:



donde

U^1 y U^2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de H, F, CH_2COOH, CH_2COOMe, CH_2CONH_2, $CH_2CONHMe$, CH_2CONMe_2, azido, amino, hidroxilo, amino sustituido e hidroxilo sustituido;

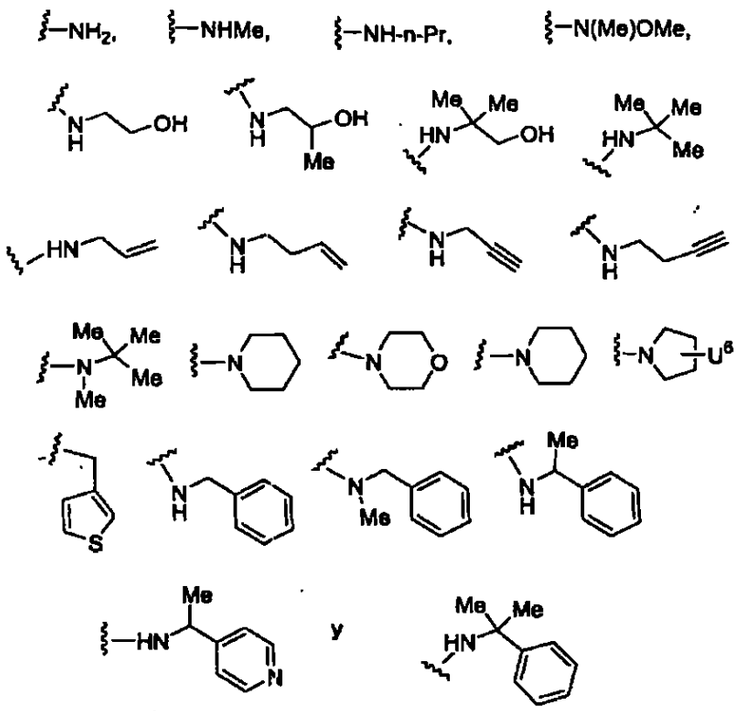
U^3 y U^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O y S;

U^5 se selecciona del grupo formado por los restos formados por alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroalquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo o una de sus combinaciones;

y $NR^{12}R^{13}$ se selecciona del grupo formado por:

2032

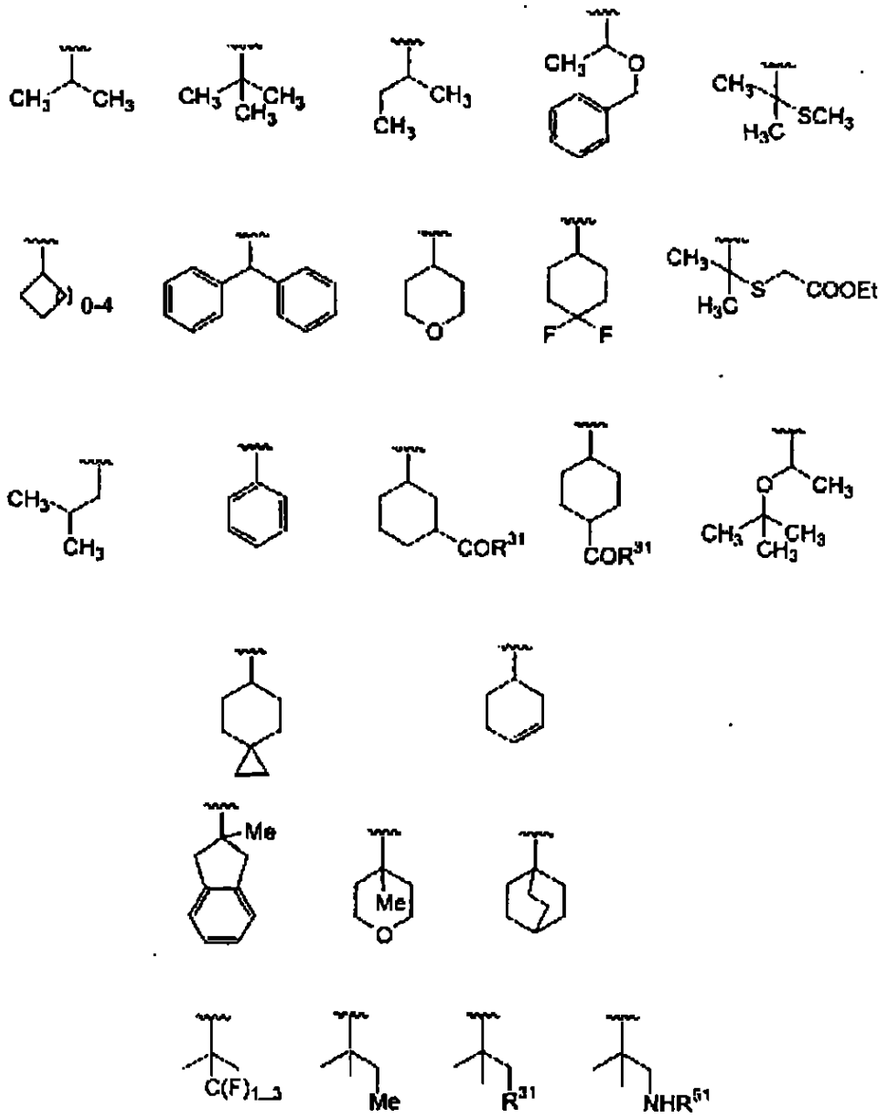
2034



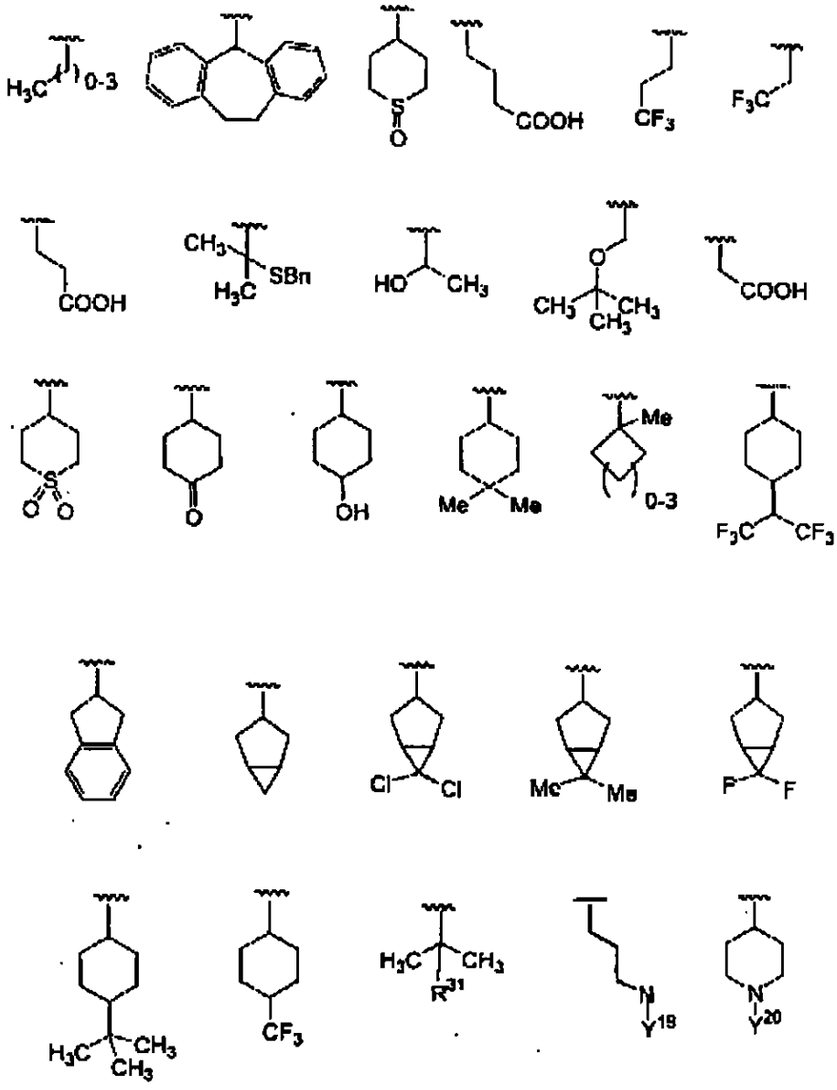
donde U^6 es H, OH, o CH_2OH; y

R^{14} se selecciona del grupo formado por: H, Me, Et, *n*-propilo, metoxi, ciclopropilo, *n*-butilo, 1-but-3-inilo, bencilo, α-metilbencilo, fenetilo, alilo, 1-but-3-enilo, OMe y ciclopropilmetilo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el cual R^3 se selecciona del grupo formado por:

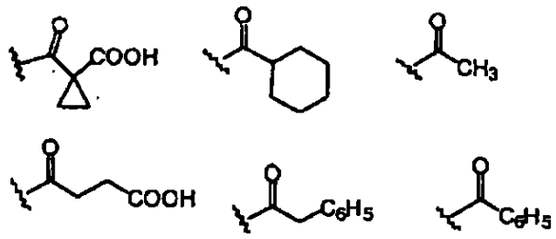


donde R^{51} = H, -$COCH_3$, -COOtBu o -CONHtBu;

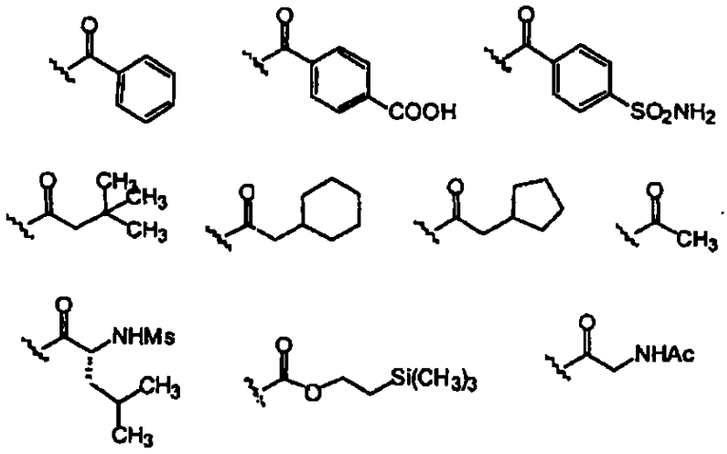


donde R^{31} = OH u OH-alquilo;

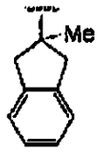
Y^{19} se selecciona de los siguientes restos:



y Y^{20} se selecciona de los siguientes restos:



7. El compuesto de la reivindicación 6, en el cual R^3 es:

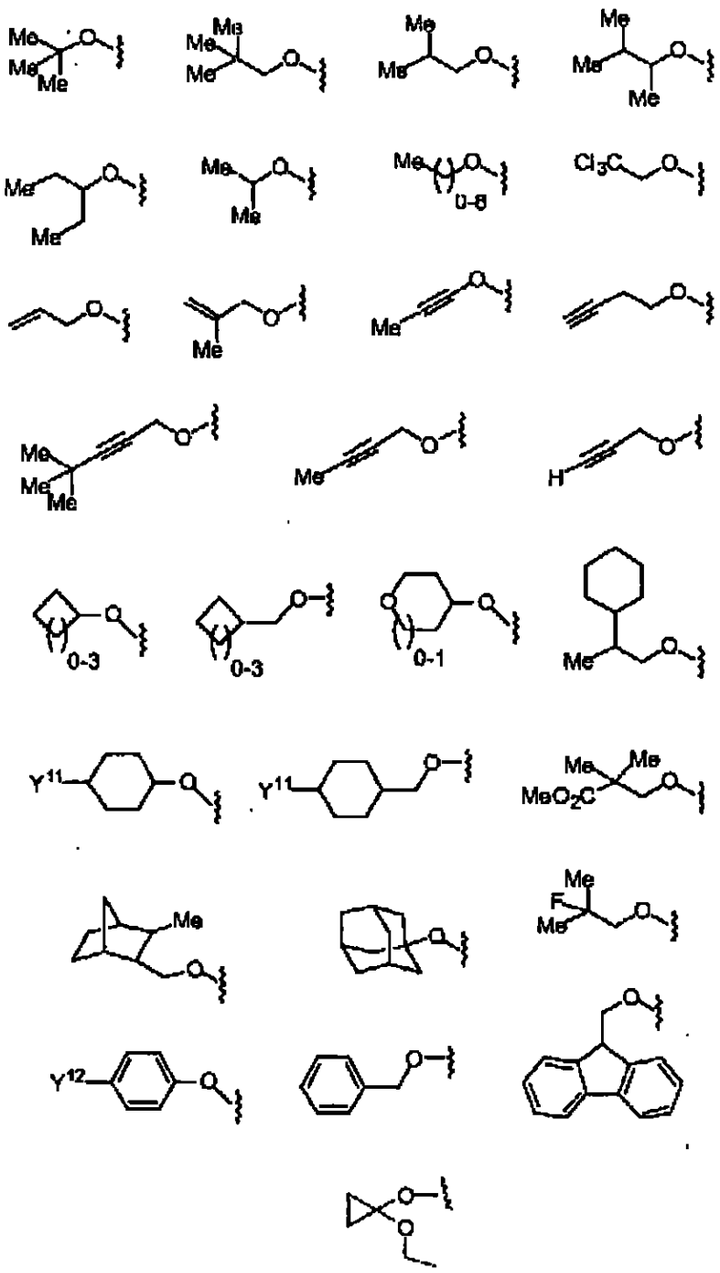


8. El compuesto de la reivindicación 6, en el cual Z es N y R^4 es H.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el cual W es C=O.

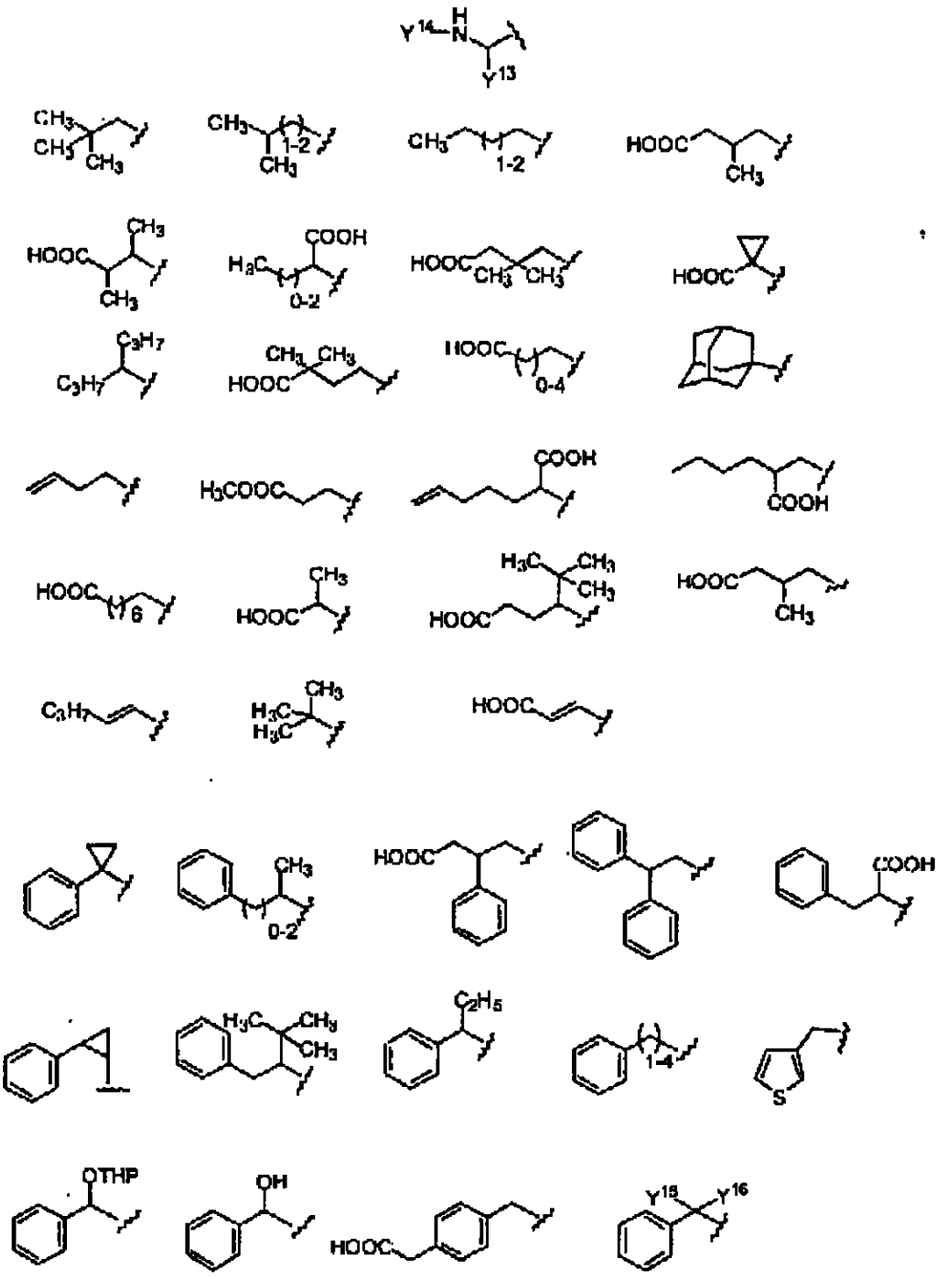
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el cual Y se selecciona de los siguientes restos:

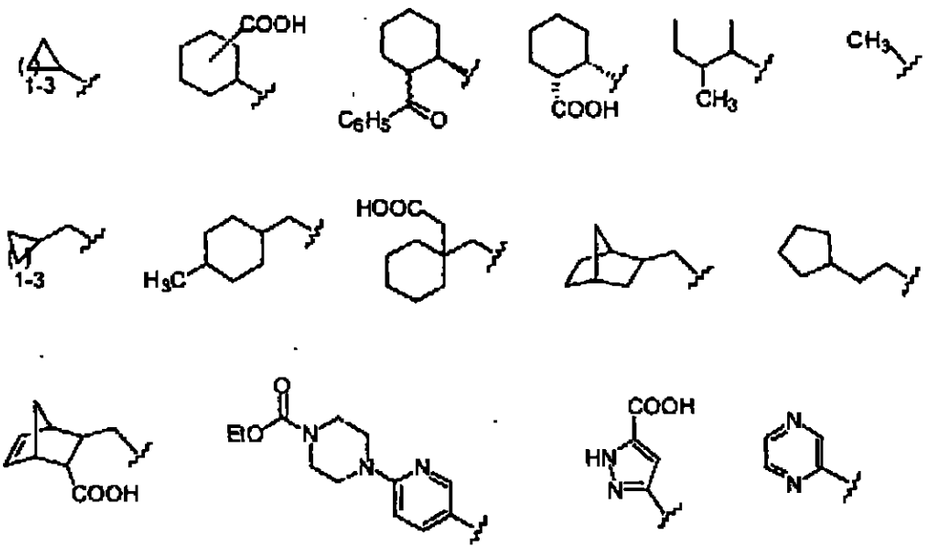
2036

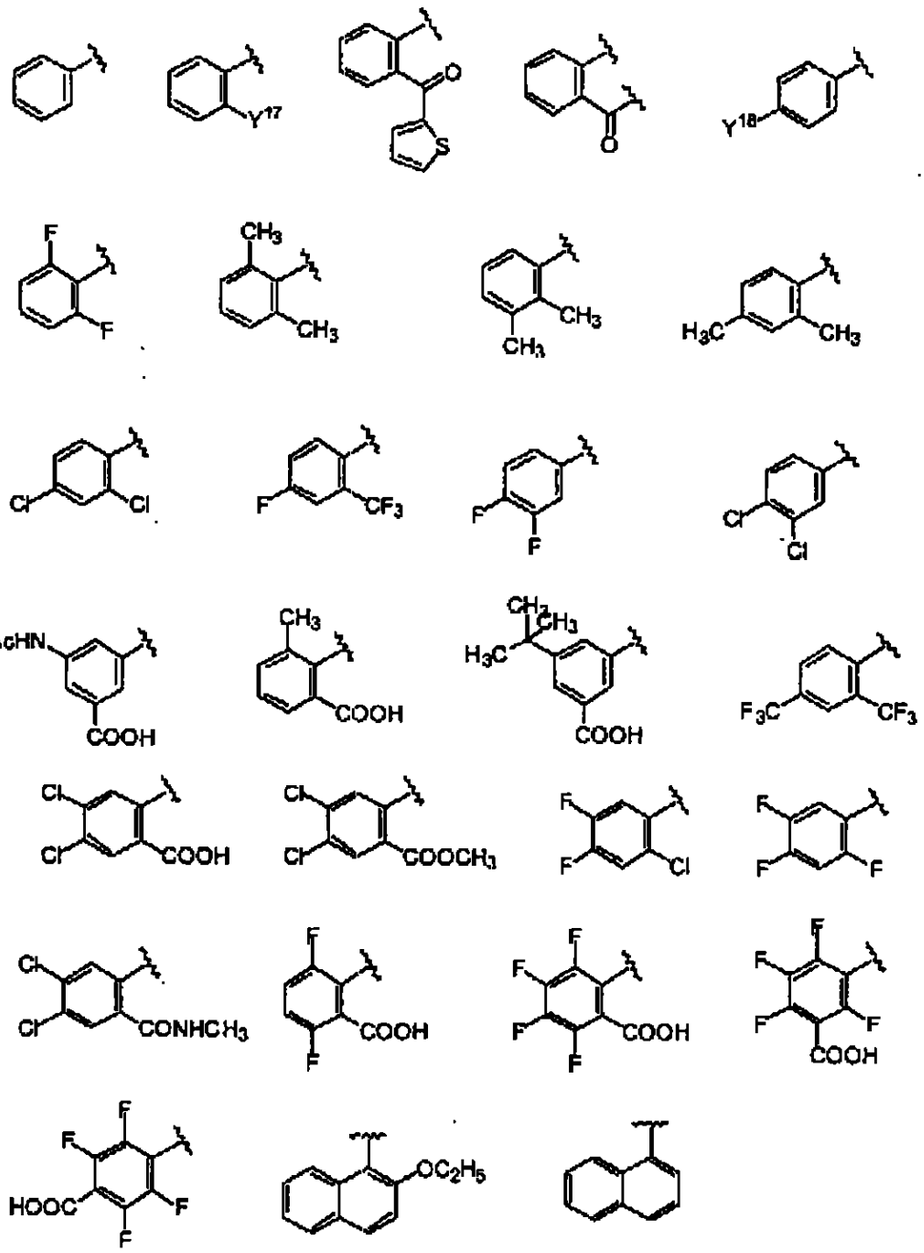

Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
0-6
Cl3C
Me
Me
Me
Me
Me
Me
H
0-3
0-3
0-1
Me
Y11
Y11
Me
Me
MeO2C
Me
Me
F
Me
Y12

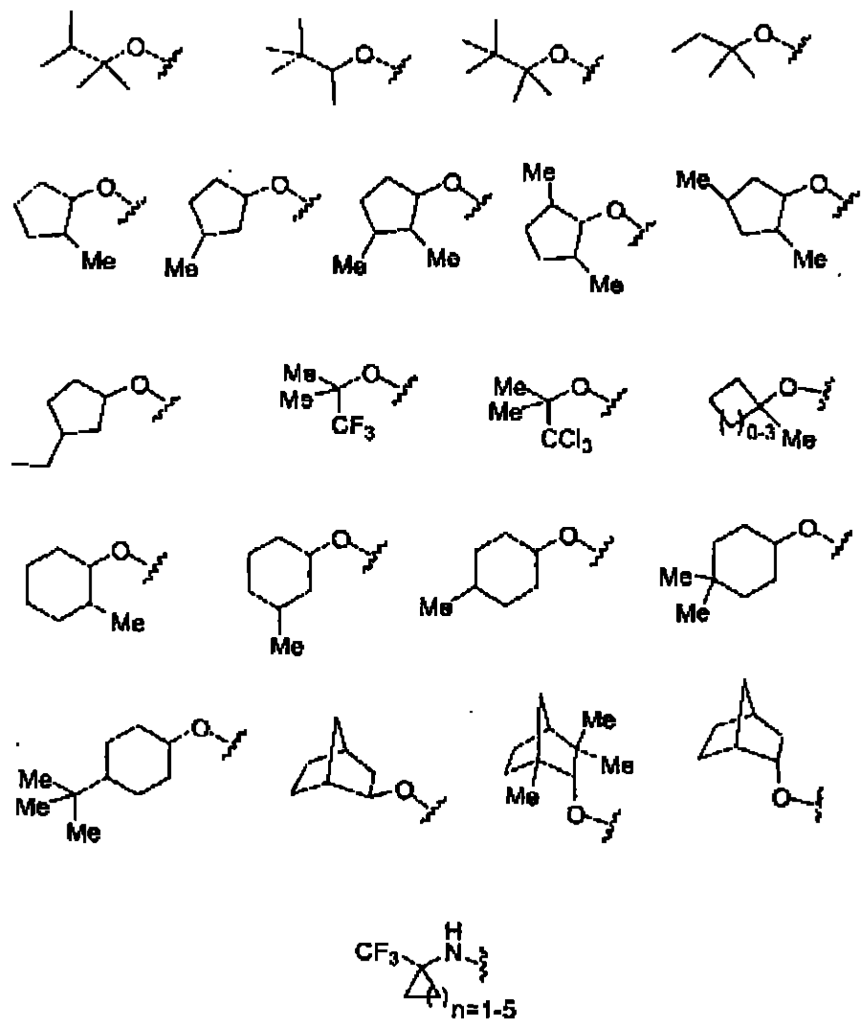
2037

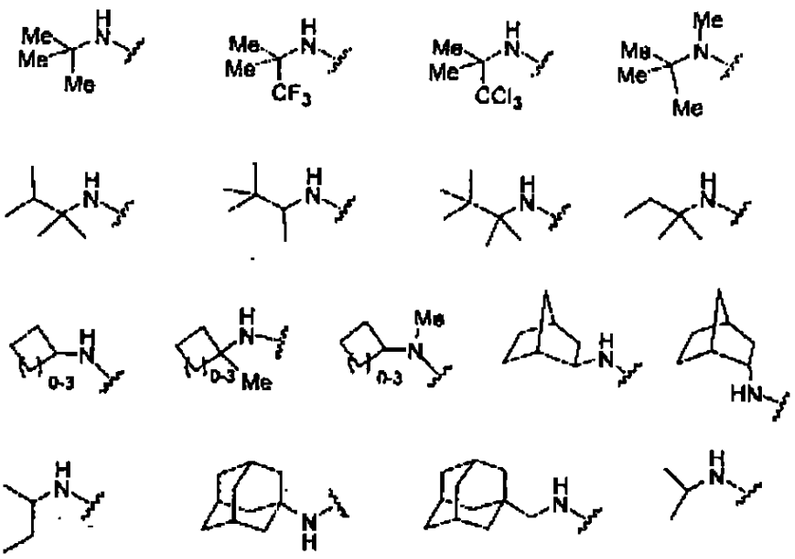
2039




1-3
COOH
C6H5
O
COOH
CH3
CH3
1-3
H3C
HOOC
COOH
EtO
N
N
N
COOH
HN
N
N
N


Y17
O
S
O
Y18
F
F
CH3
CH3
CH3
CH3
H3C
CH3
Cl
Cl
F
CF3
F
F
Cl
Cl
AcHN
COOH
CH3
COOH
CH3
H3C
CH3
COOH
F3C
CF3
Cl
Cl
COOH
Cl
Cl
COOCH3
F
F
Cl
F
F
F
Cl
Cl
CONHCH3
F
F
COOH
F
F
F
F
F
COOH
F
F
F
F
HOOC
F
F
OC2H5

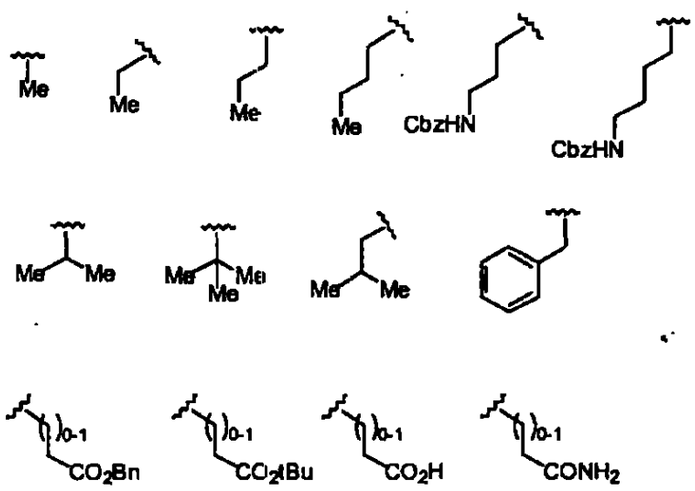

O
Me
CF3
CCl3
0-3
H
N
n=1-5



Y^{11} se selecciona de H, COOH, COOEt, OMe, Ph, OPh, NHMe, NHAc, NHPh, $CH(Me)_2$, 1-triazolilo, 1-imidazolilo, y $NHCH_2COOH$;

Y^{12} se selecciona de H, COOH, COOMe, OMe, F, Cl, o Br;

Y^{13} se selecciona de los siguientes restos:



Y^{14} se selecciona de $MeS(O)_2$, Ac, Boc, iBoc, Cbz, o Alloc;

2042 2044

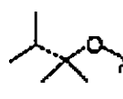
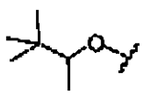
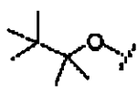
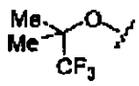
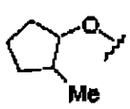
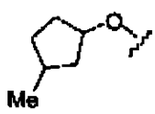
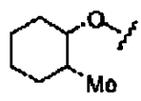
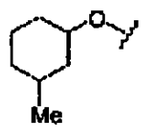
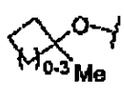
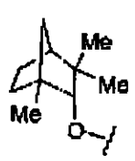
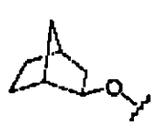
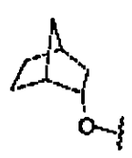
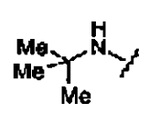
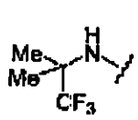
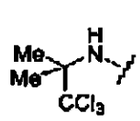
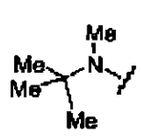
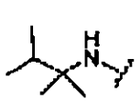
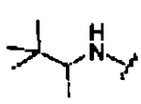
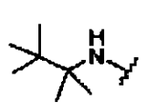
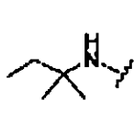
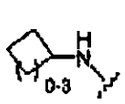
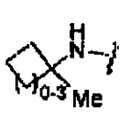
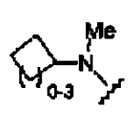
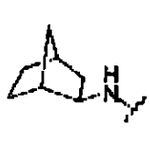
Y^{15} e Y^{16} se seleccionan en forma independiente de alquilo, arilo, heteroalquilo y heteroarilo;

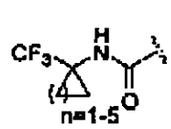
Y^{17} es $-CF_3$, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, -OH, $-C(O)OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_6H_5$, $-C_6H_5$, $-C(O)C_6H_5$, $-NH_2$, o -C(O)OH; e

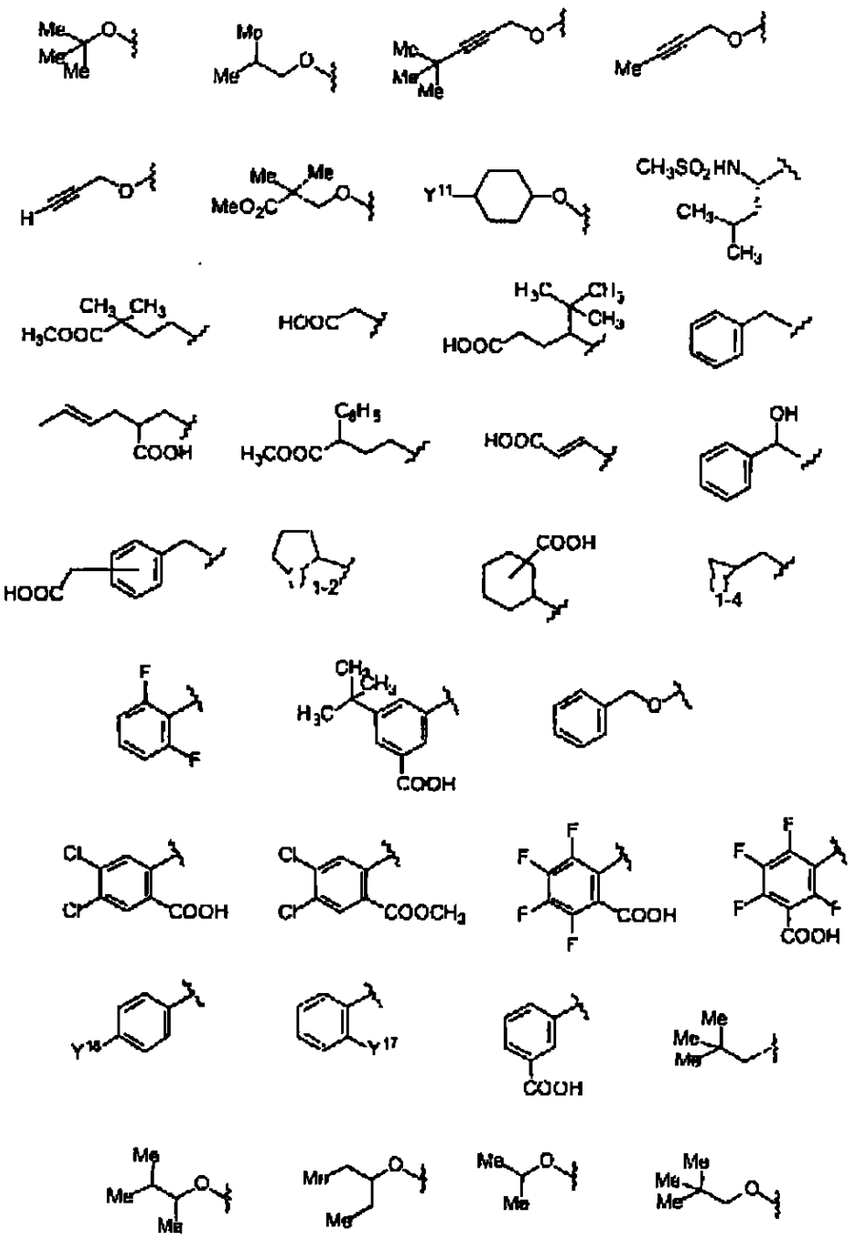
Y^{18} es $-C(O)OCH_3$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, F, $-OCH_3$, $-CH_2C(O)OH$, -C(O)OH, $-S(O_2)NH_2$, o $-NHCOCH_3$.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el cual Y se selecciona del grupo formado por:

2043 2044 2045





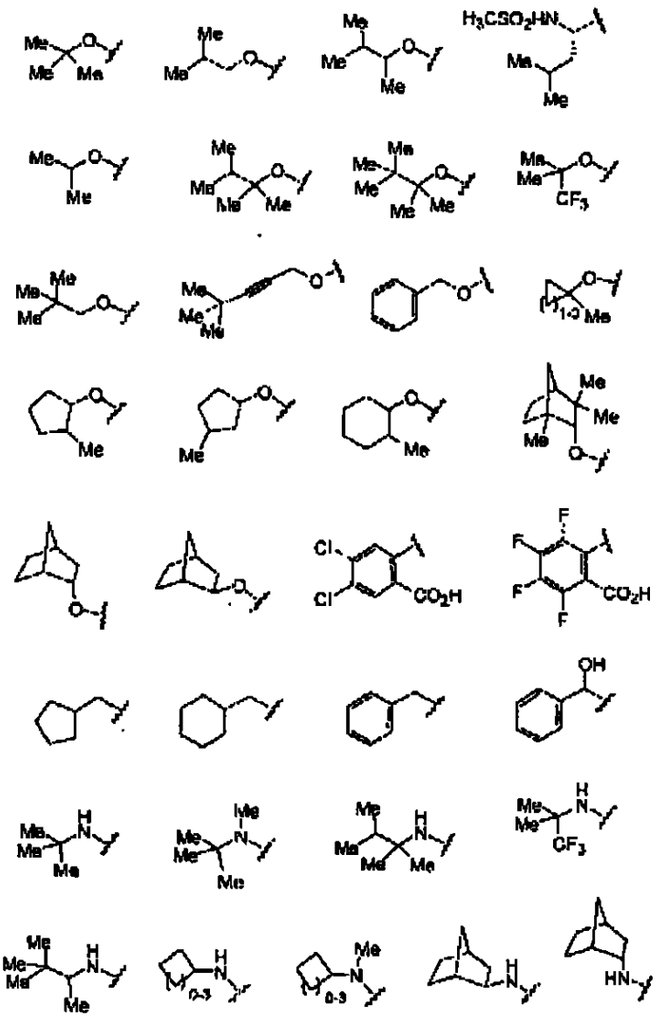
donde:

Y^{17} = CF_3, NO_2, $CONH_2$, OH, NH_2, o COOH;

Y^{18} = F, COOH.

2045

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el cual Y se selecciona del grupo formado por:

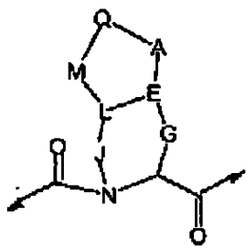


13. El compuesto de la reivindicación 12, en el cual L y M están ausentes, y J está directamente ligado a E.

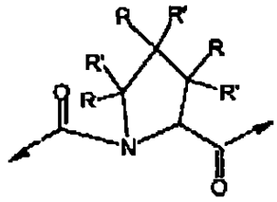
14. El compuesto de la reivindicación 12, en el cual L, J y M están ausentes y E está directamente ligado a N.

15. El compuesto de la reivindicación 12, en el cual G y M están ausentes.

16. El compuesto de la reivindicación 12, en el cual el resto:

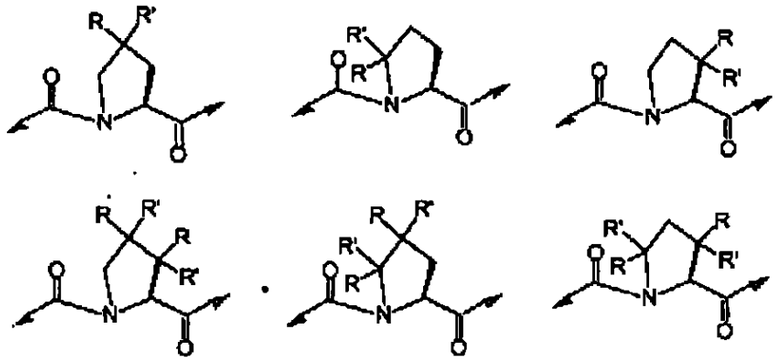


es

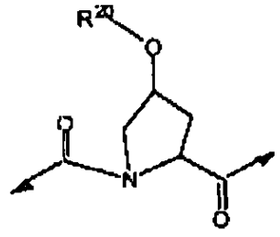


a

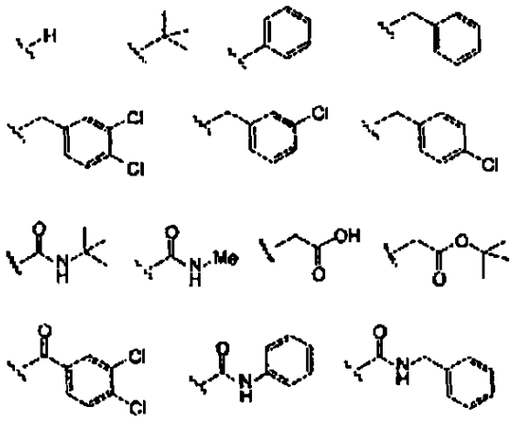
17. El compuesto de la reivindicación 16, en el cual la estructura a se selecciona de las siguientes estructuras:



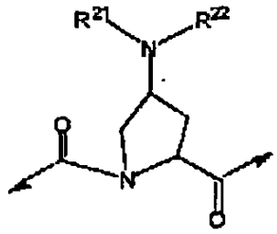
18. El compuesto de la reivindicación 16, en el cual la estructura a es:



donde R^{20} se selecciona de las siguientes estructuras:

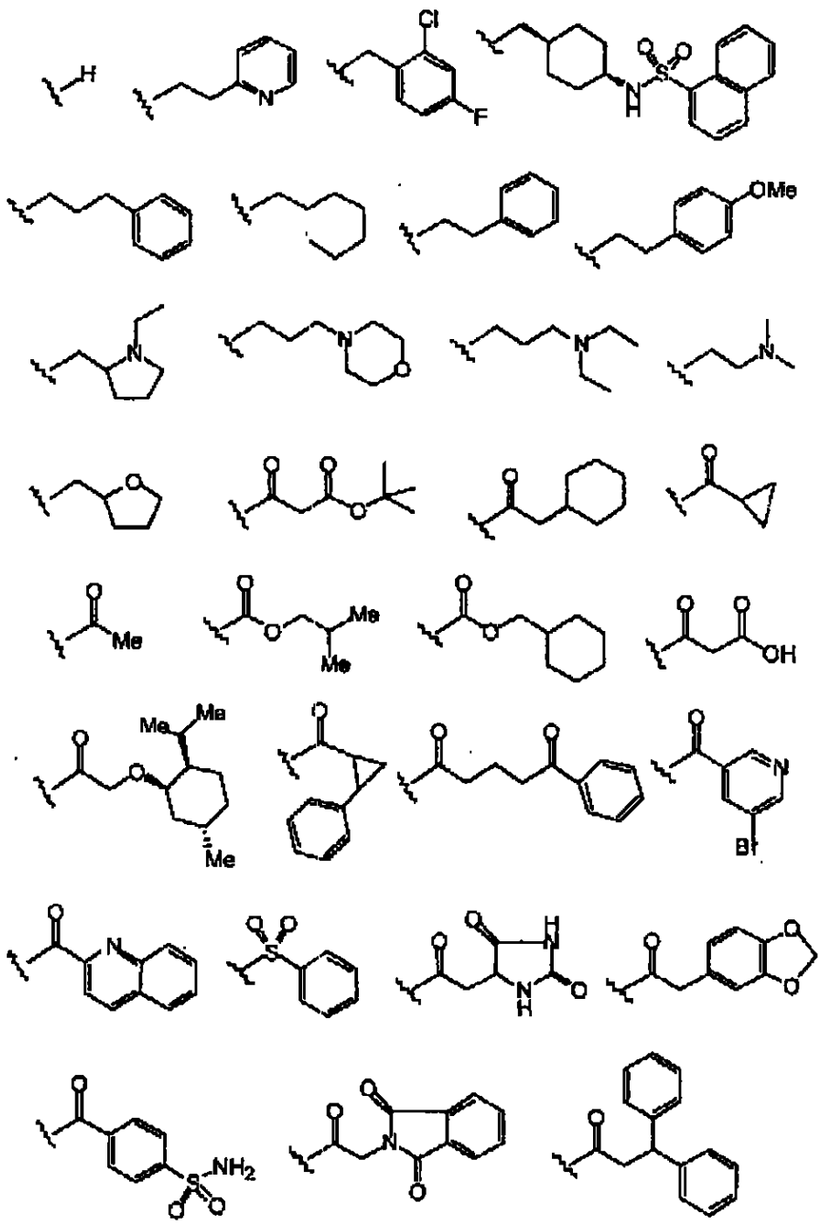


19. El compuesto de la reivindicación 16, en el cual la estructura a es:



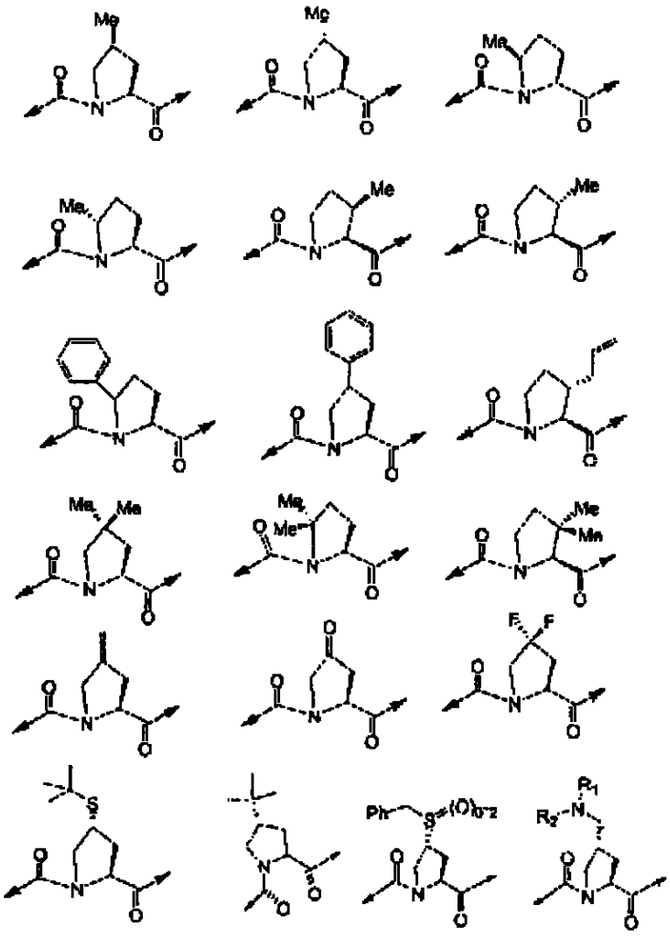
donde R^{21} y R^{22} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente del grupo formado por las siguientes estructuras:

2048 2050

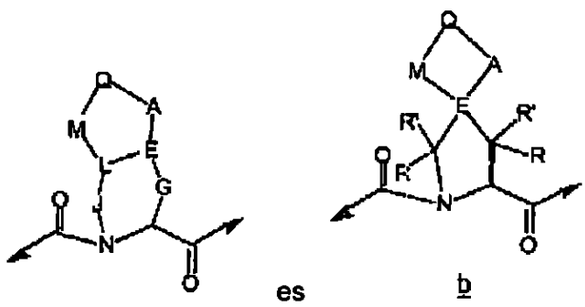


20. El compuesto de la reivindicación 16, en el cual la estructura a se selecciona del grupo formado por las siguientes estructuras:

2050 2051



21. El compuesto de la reivindicación 12, en el cual:



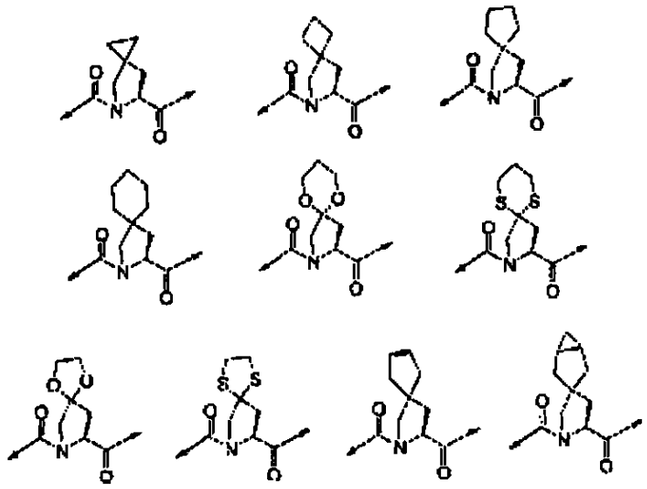
es b

donde Q puede estar presente o ausente y si Q está ausente, M, está directamente enlazado a A.

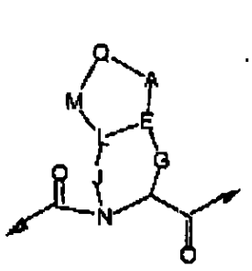
2050

2052

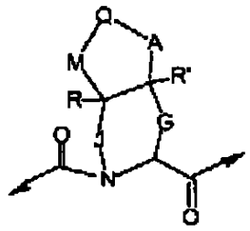
22. El compuesto de la reivindicación 21 en el cual la estructura b se selecciona de las siguientes estructuras:



23. El compuesto de la reivindicación 12, en el cual:



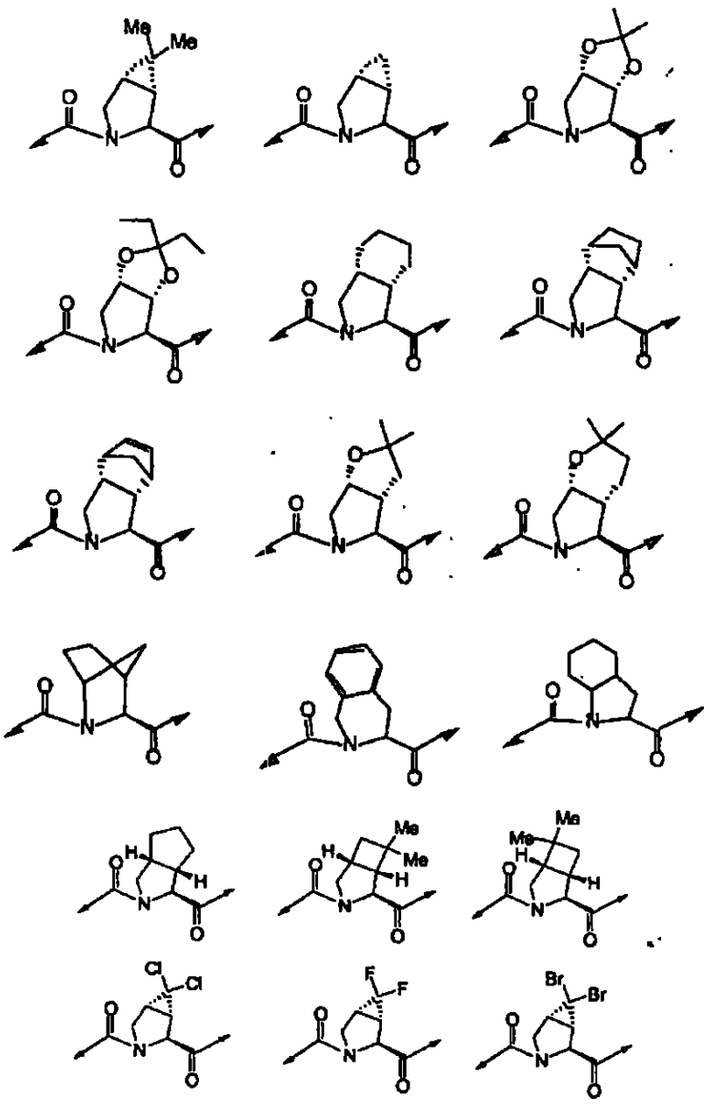
es

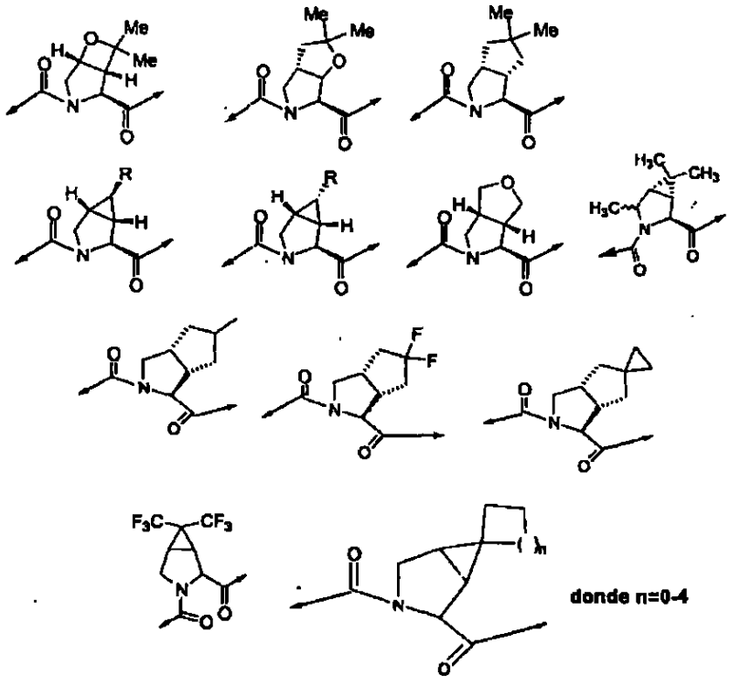


c

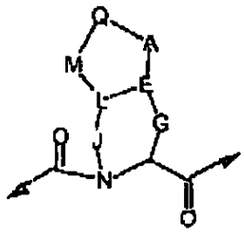
donde G y J pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo formado por $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$ y $(CRR')_p$; A y M se seleccionan en forma independiente del grupo formado por O, S, SO_2, NR, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, y $(CRR')_p$ y Q es CH_2, CHR, CRR', NH, NR, O, S, SO_2, NR $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ y $(CRR')_p$.

24. El compuesto de la reivindicación 23, en el cual la estructura c se selecciona de las siguientes estructuras:


Me
Me
O
N
O
Cl
Cl
F
F
Br
Br



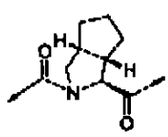
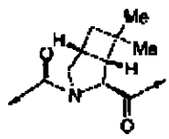
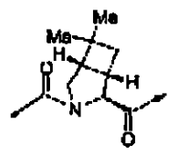
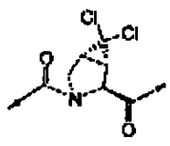
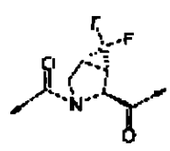
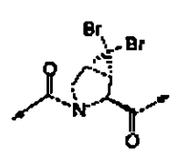
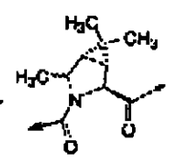
25. El compuesto de la reivindicación 12, en el cual



se selecciona de las siguientes estructuras:

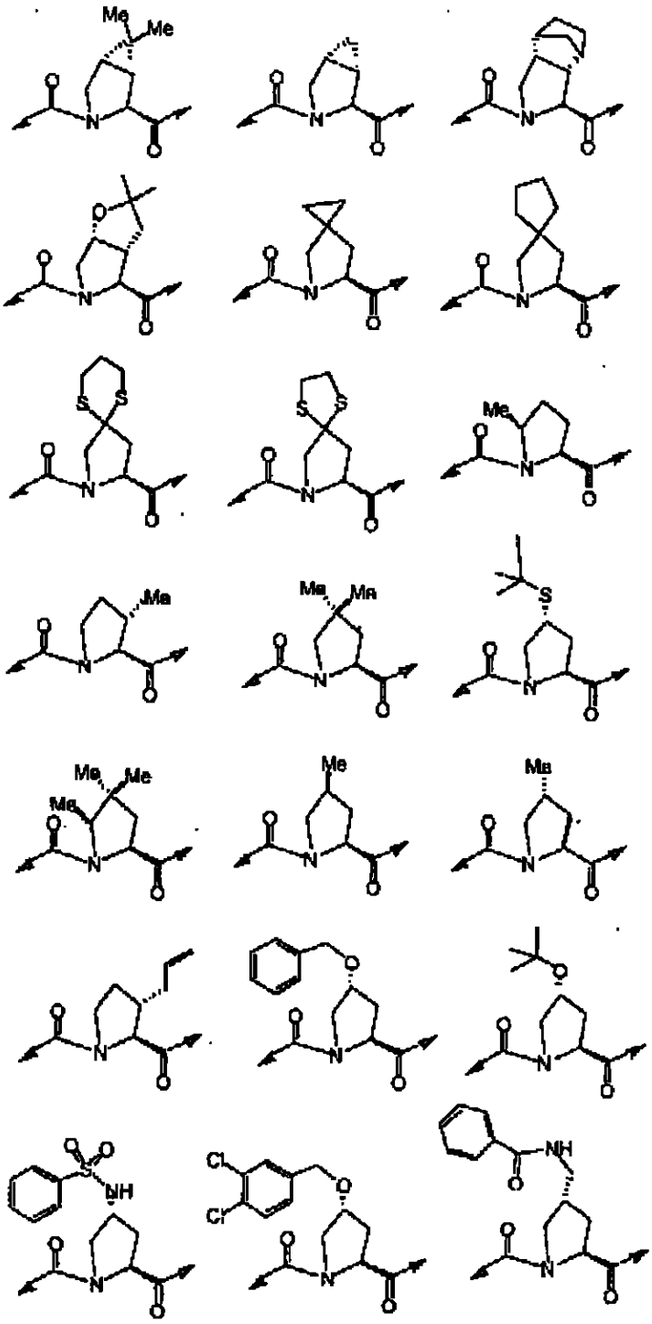
2855

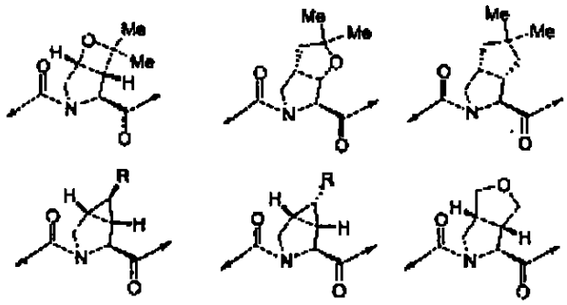
2055221

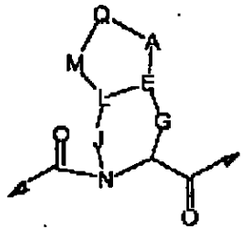
2054

2056

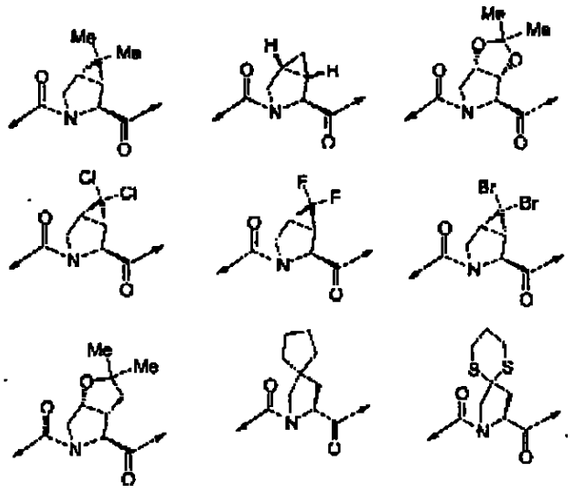




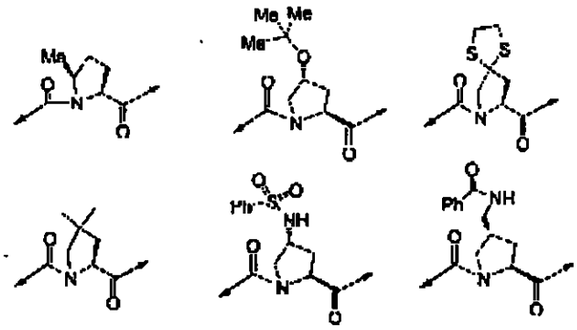
26. El compuesto de la reivindicación 25, en el cual:



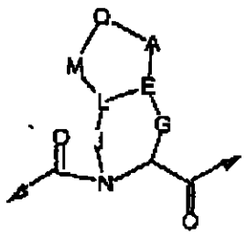
se selecciona de las siguientes estructuras:



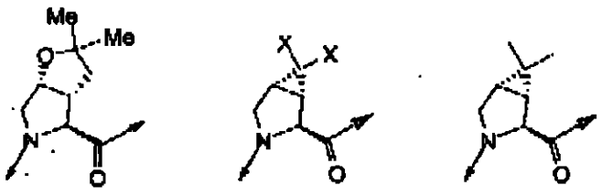
2055 2058



27. El compuesto de la reivindicación 25, en el cual:



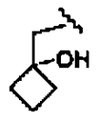
se selecciona de las siguientes estructuras:



X= F, Cl, Br

2057
2059-75

28. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual R^2 es el resto:



29. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo por lo menos un compuesto de la reivindicación 1.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, para uso en el tratamiento de trastornos asociados con el HCV.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, que comprende adicionalmente un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 31, que comprende adicionalmente por lo menos un agente antiviral.

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, que comprende adicionalmente un interferón.

34. La composición farmacéutica de la reivindicación 33, en la cual dicho agente antiviral es ribavirina y dicho interferón es α-interferón o interferón pegilado.

35. Un método de tratamiento de trastornos asociados con el HCV, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1.

36. El método de la reivindicación 35, en el cual dicha administración es oral o subcutánea.

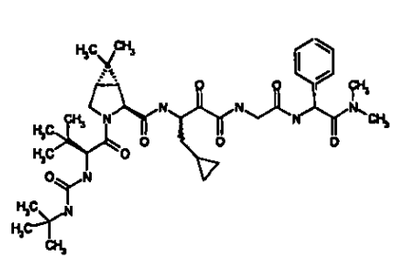
37. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos asociados con el HCV.

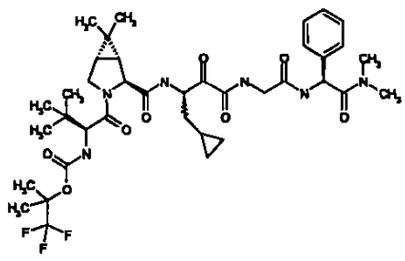
38. Un método para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos asociados con el HCV, dicho método comprende llevar

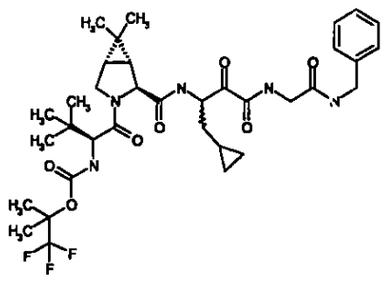
2053
2060

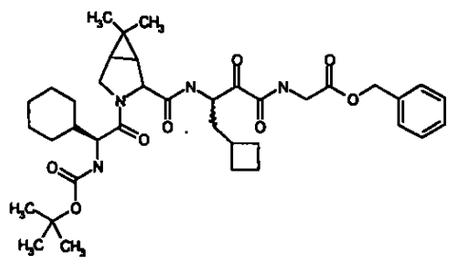
a contacto por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

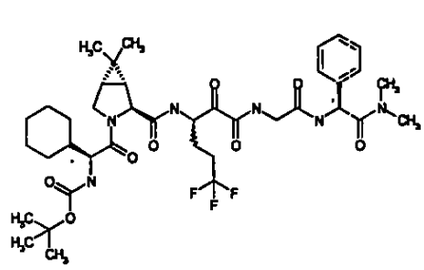
39. Un compuesto que muestra actividad de inhibición de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto se selecciona de los compuestos de las estructuras que se presentan a continuación:

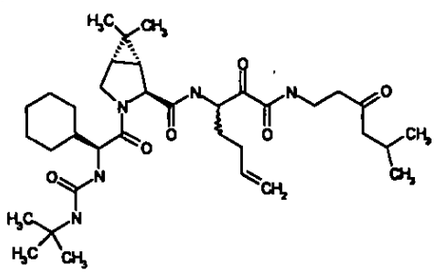


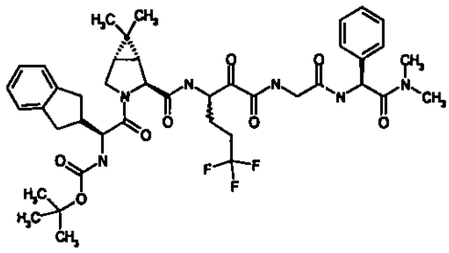


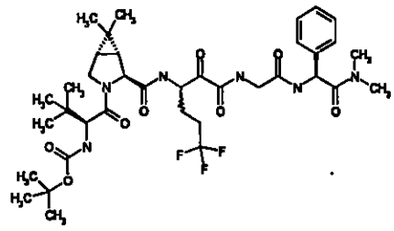


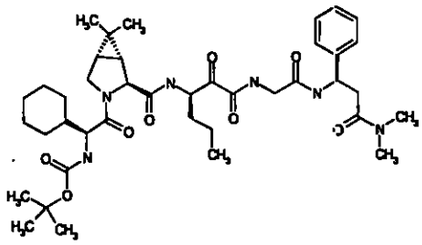


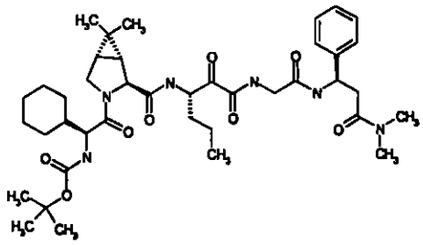


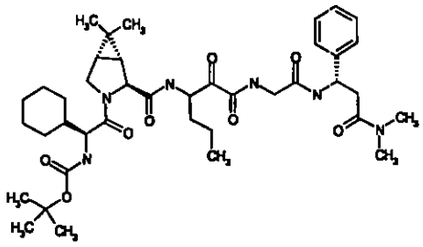


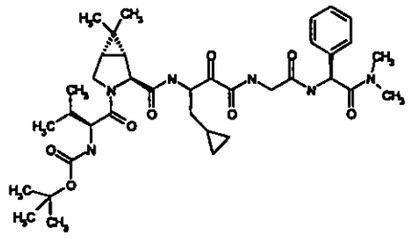


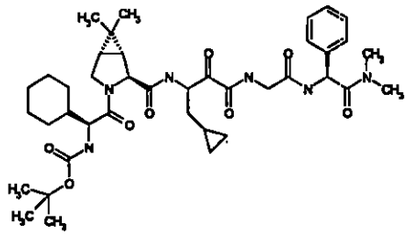


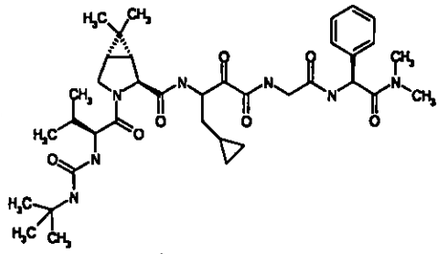


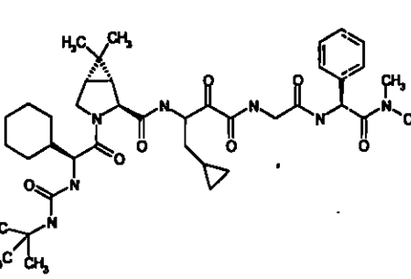


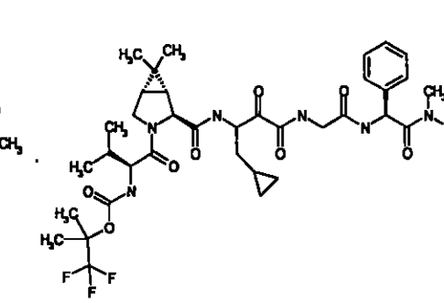




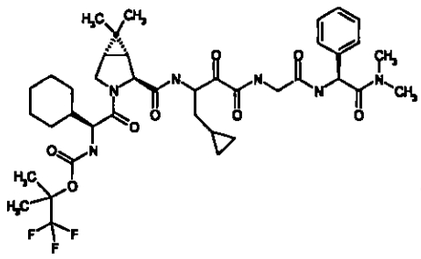


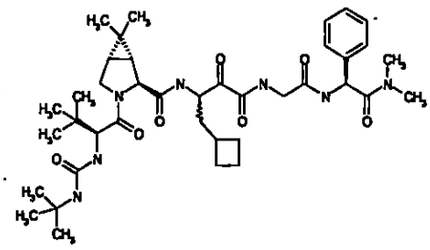


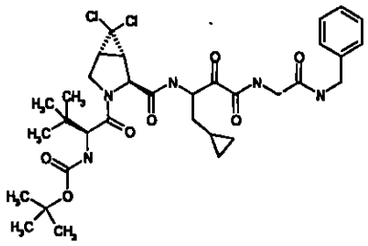


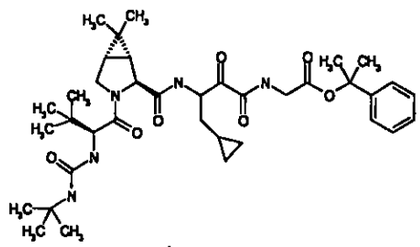


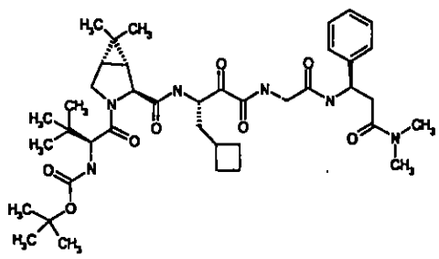


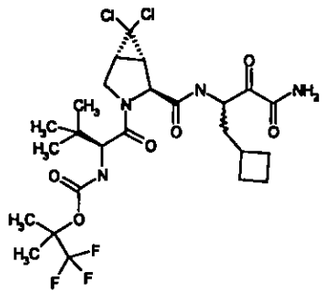


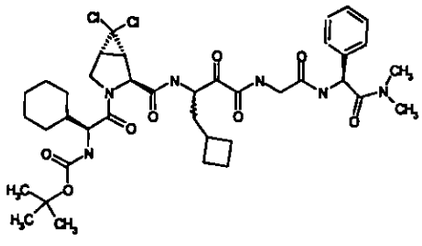


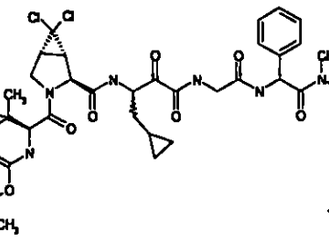


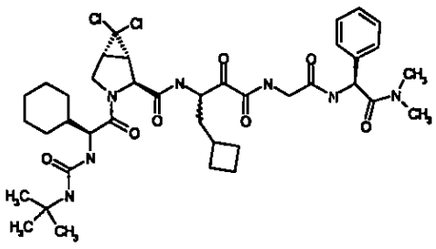


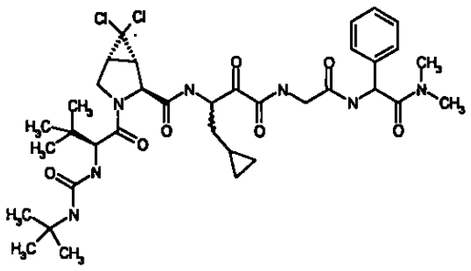


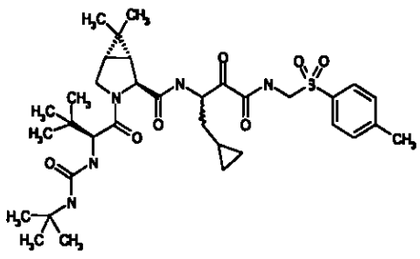


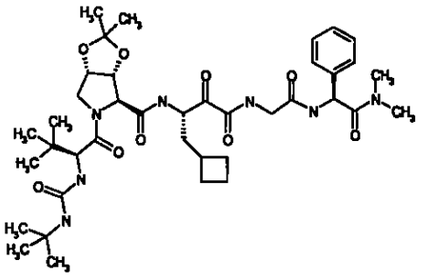


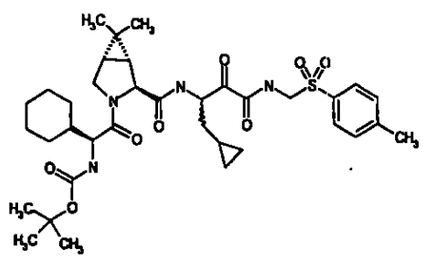


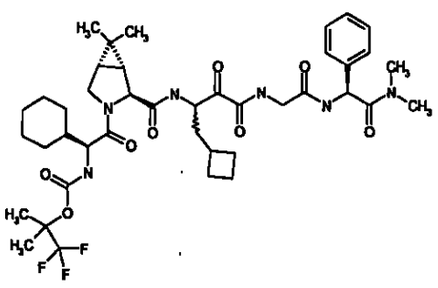


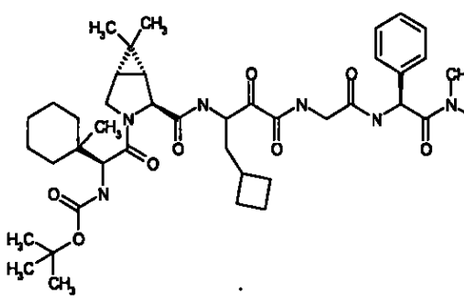


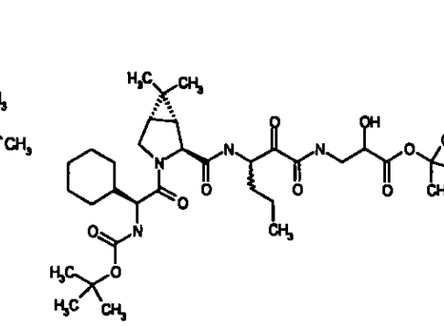


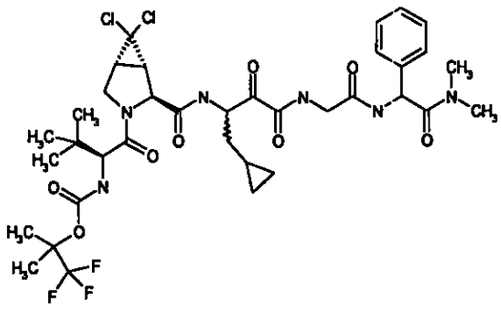


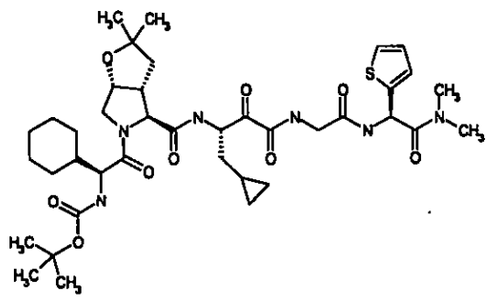


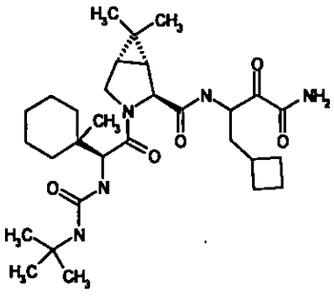


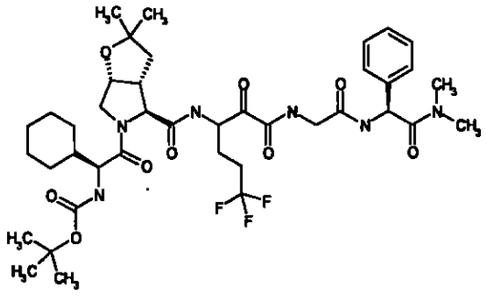


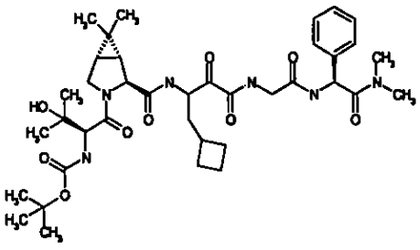


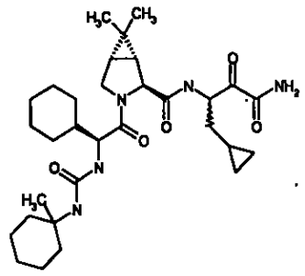


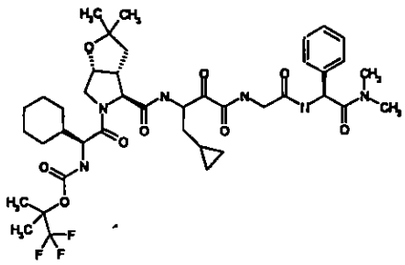


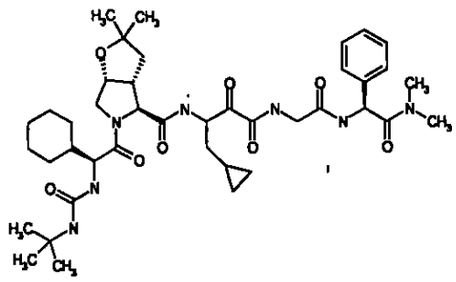


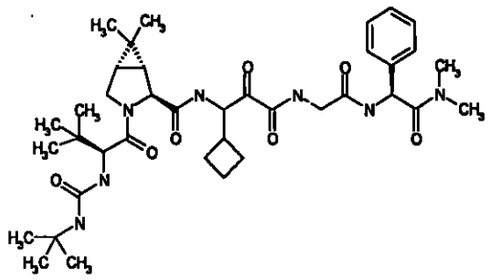


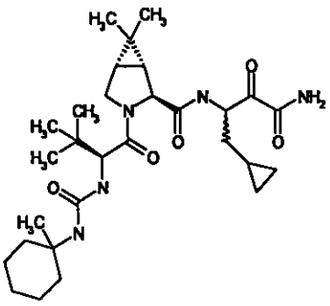


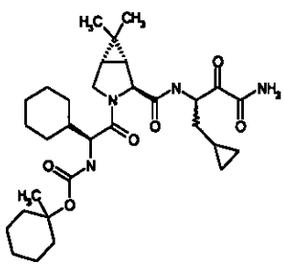


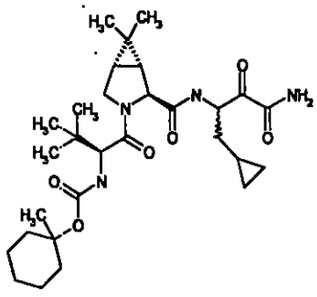


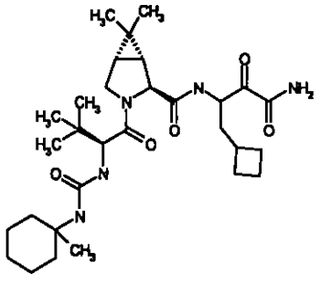


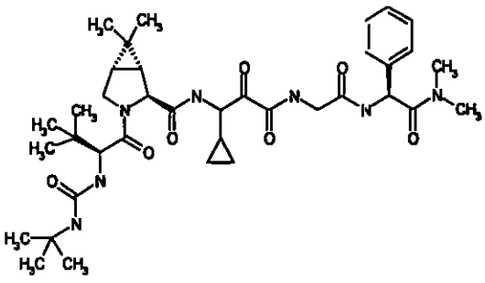


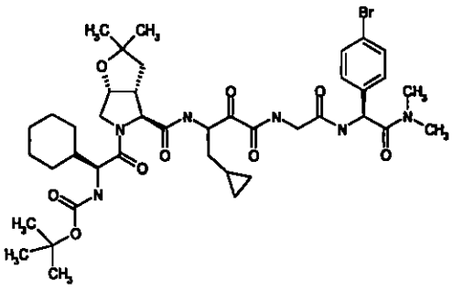


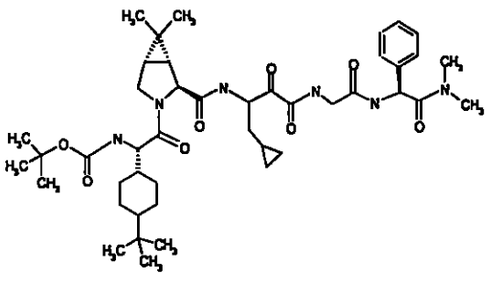


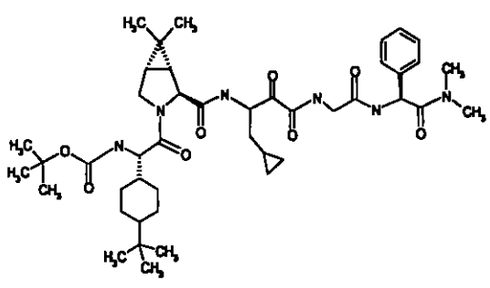


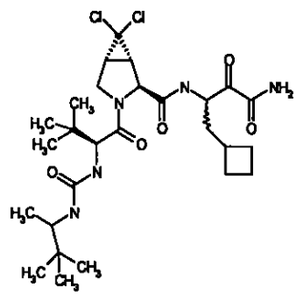


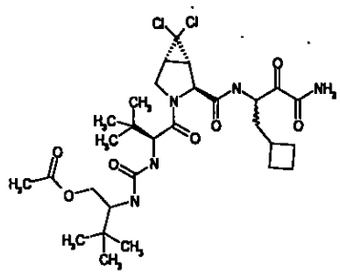


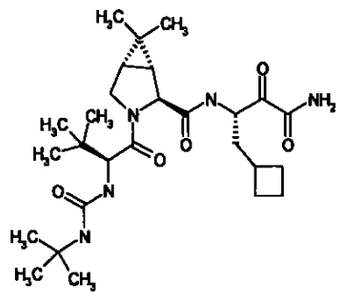


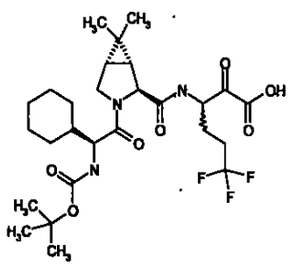


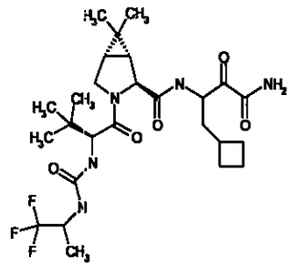


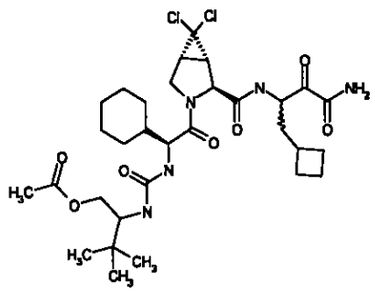


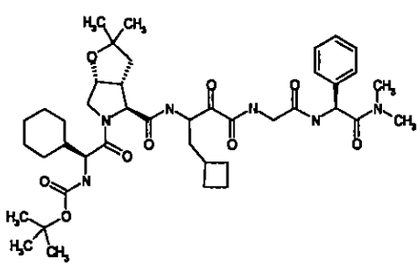


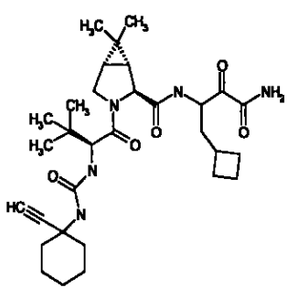


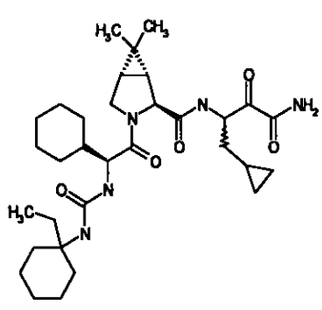


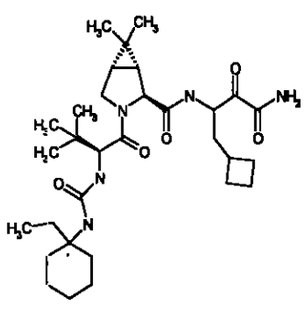


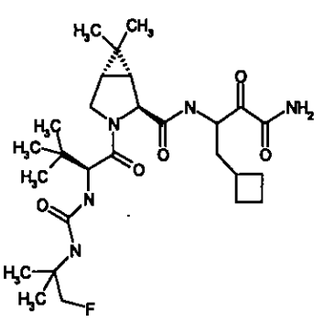


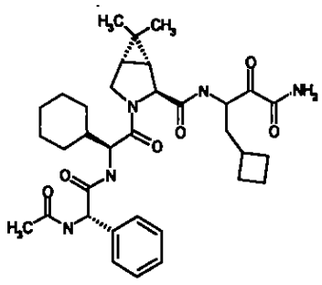


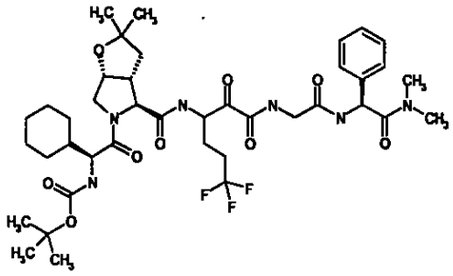


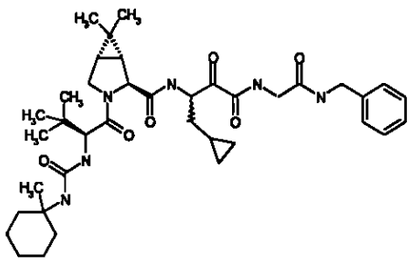


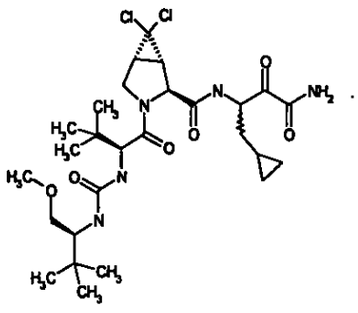


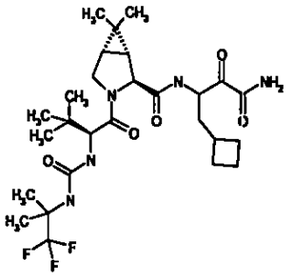


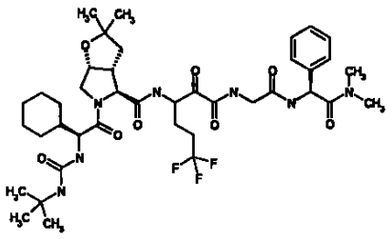


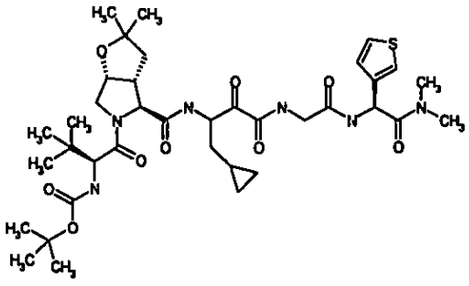


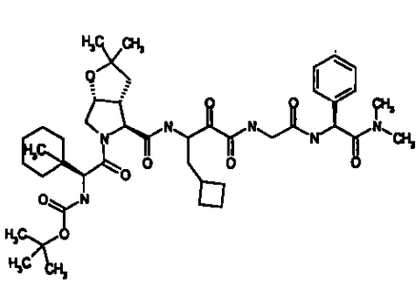


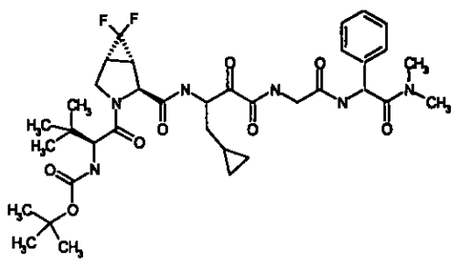


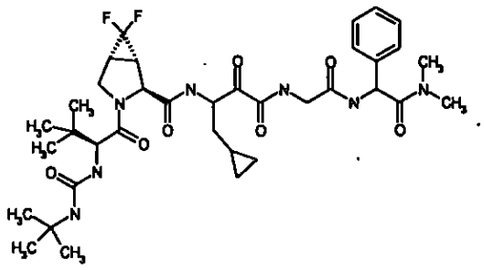


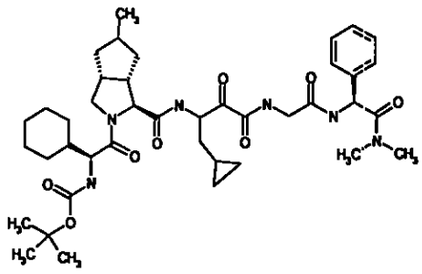


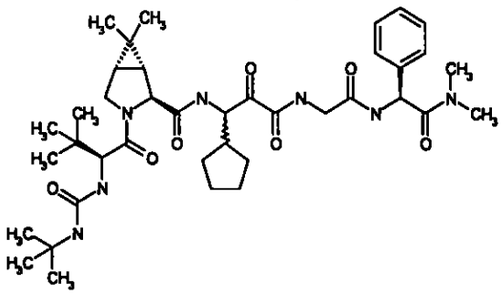


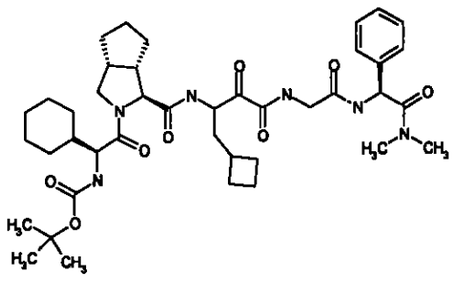


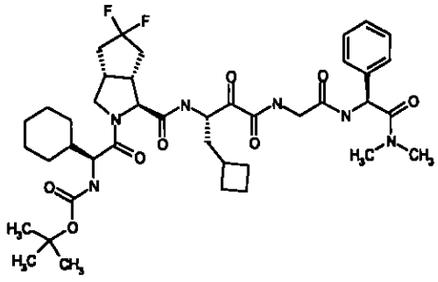


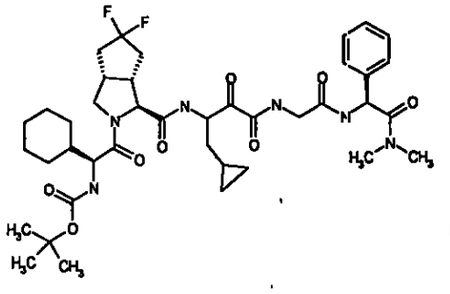


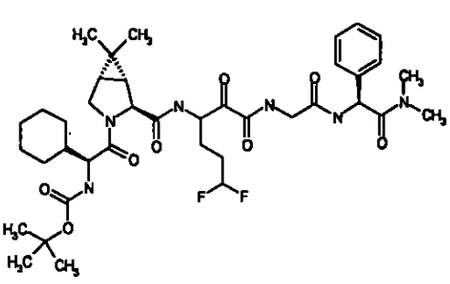


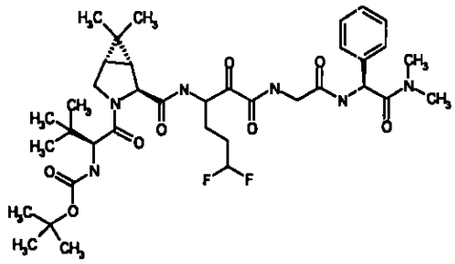


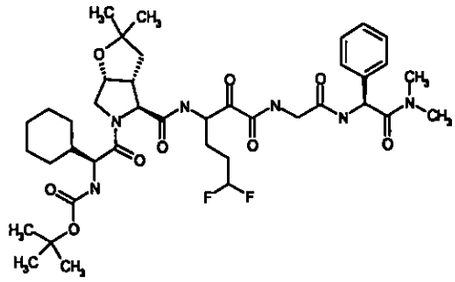


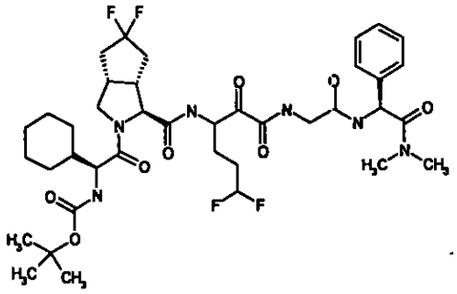


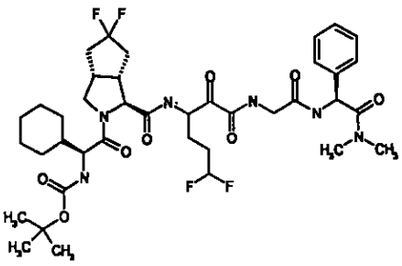


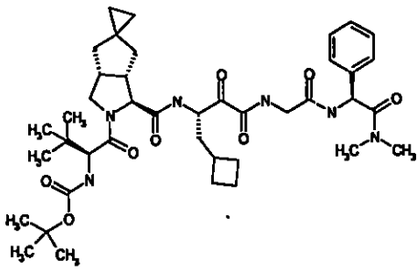


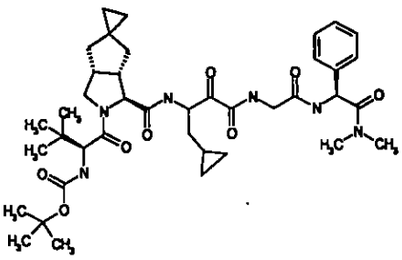


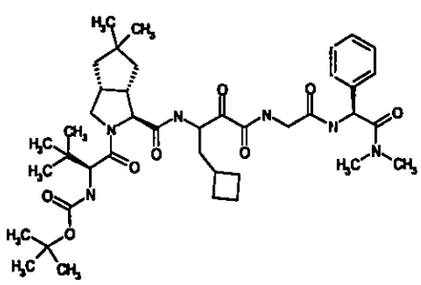


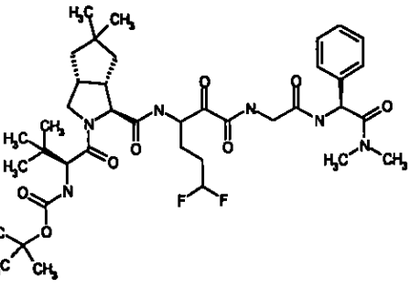


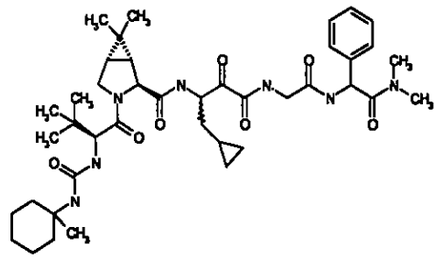


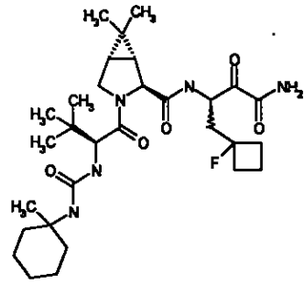


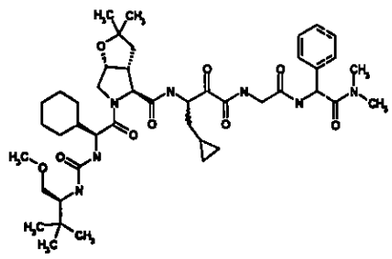


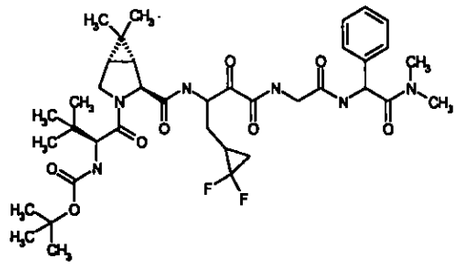


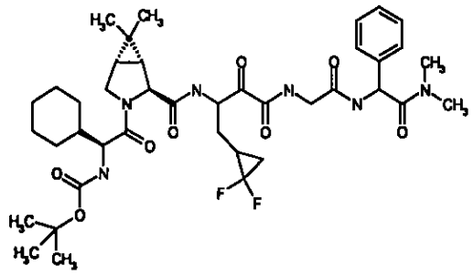


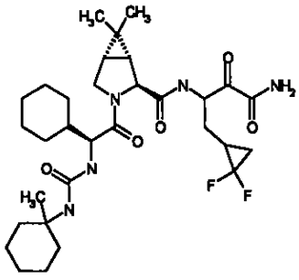


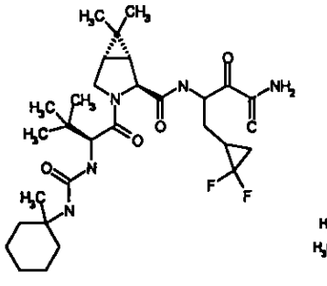


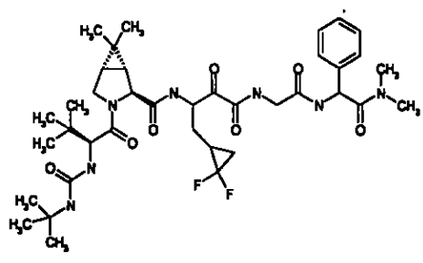


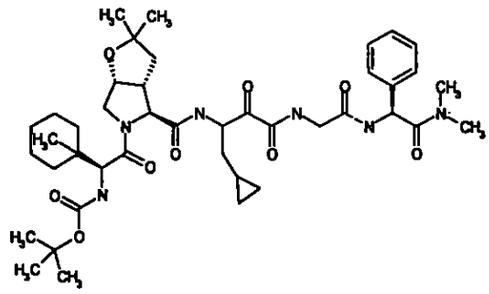




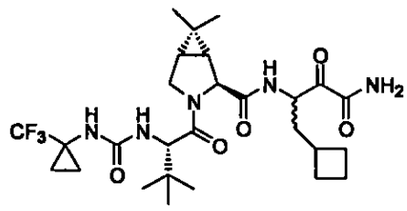








y



40. Una composición farmacéutica para tratar trastornos asociados con el HCV, dicha composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la reivindicación 39 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

41. La composición farmacéutica de la reivindicación 40, que contiene, adicionalmente un agente antiviral.

42. La composición farmacéutica de la reivindicación 41, que contiene, adicionalmente, un interferón o un conjugado PEG-interferón alfa.

43. La composición farmacéutica de la reivindicación 42, en la cual dicho agente antiviral es ribavirina y dicho interferón es α-interferón.

44. Un método de tratamiento de un trastorno asociado con el virus de la hepatitis C, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la reivindicación 39.

45. Un método para modular la actividad de la proteasa del virus de la hepatitis C (HCV), que comprende el contacto de la proteasa del HCV con uno o más compuestos de la reivindicación 39.

46. Un método de tratamiento, prevención o alivio de uno o más de los síntomas de la hepatitis C, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la reivindicación 39.

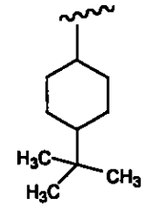
47. El método de la reivindicación 46, en el cual la proteasa del HCV es la proteasa NS3/NS4a.

48. El método de la reivindicación 46, en el cual el compuesto o los

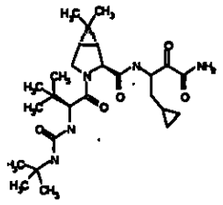
compuestos inhiben la proteasa NS3/NS4a del HCV.

49. Un método de modular el procesamiento del polipéptido del virus de la hepatitis C (HCV), que comprende el contacto de una composición que contiene el polipéptido del HCV en condiciones en las cuales el polipéptido se procesa con uno o más compuestos de la reivindicación 39.

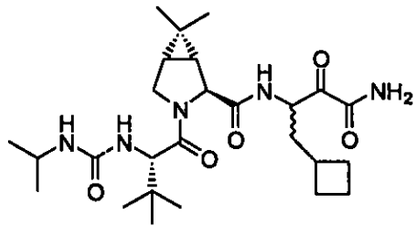
50. El compuesto de la reivindicación 6, en el cual R^3 es:



51. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:

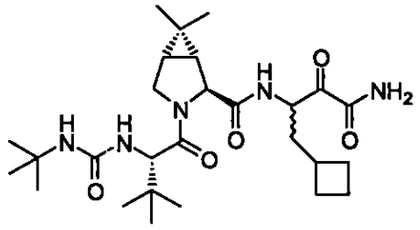


52. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:

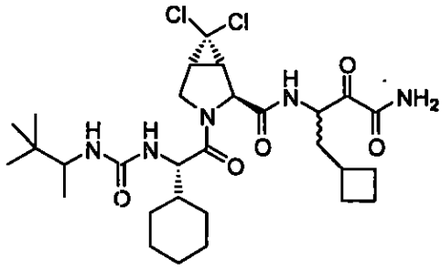


2071

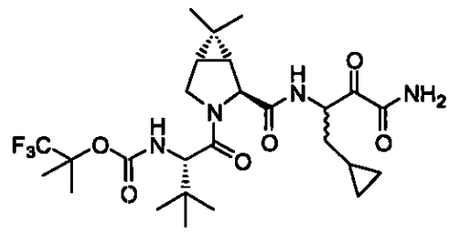
53. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:



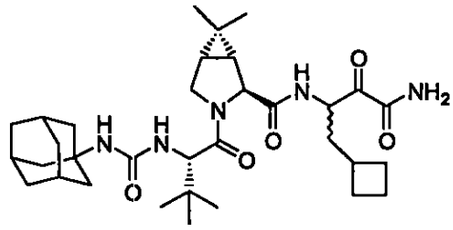
54. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:



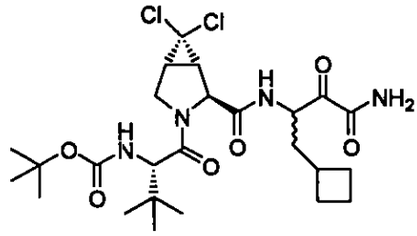
55. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:



56. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:



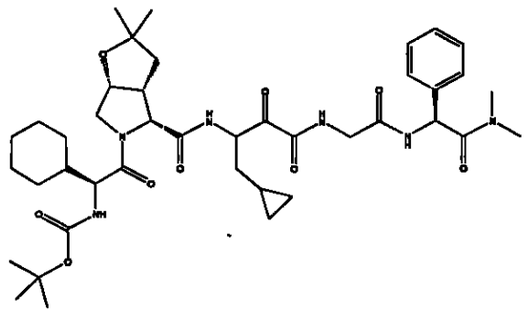
57. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:



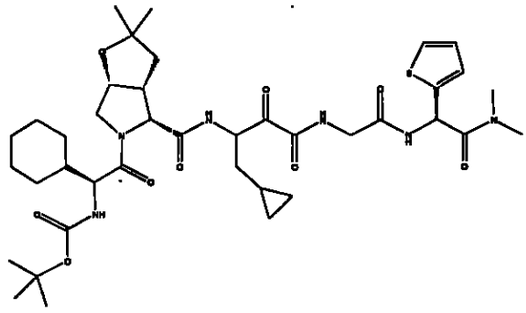
58. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene

2073 2025

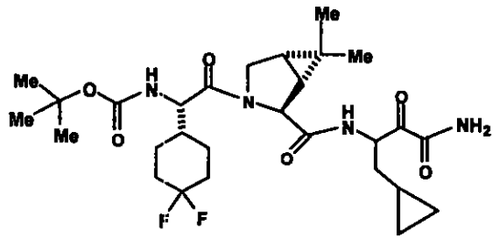
la estructura general que se muestra a continuación:



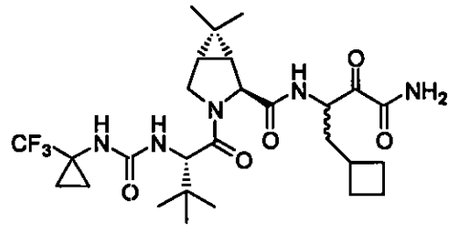
59. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:



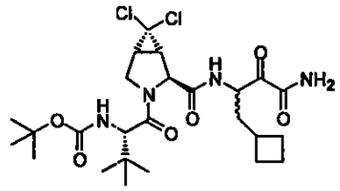
60. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:

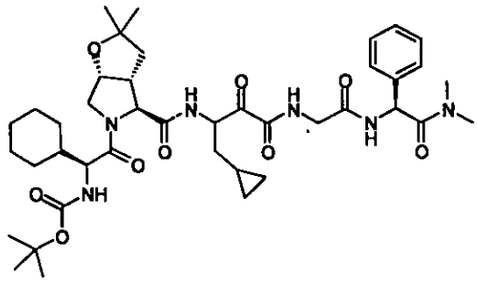


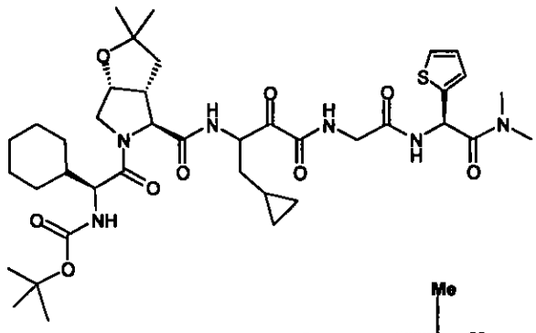
61. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:

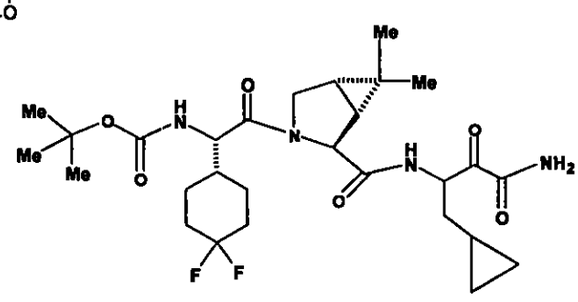


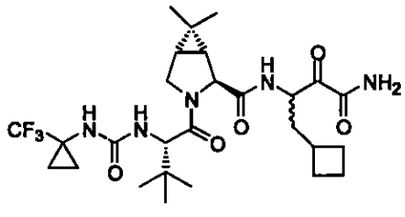
62. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto se selecciona de los siguientes:





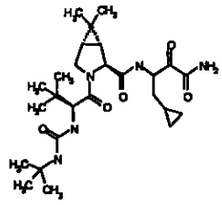


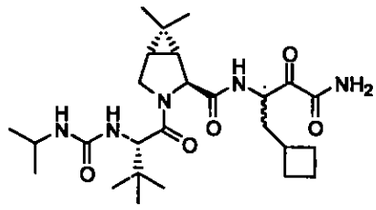


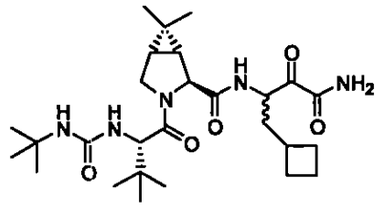


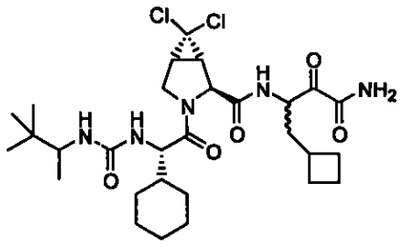
2076

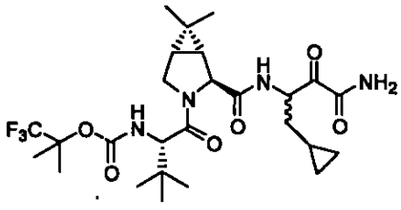
2076244

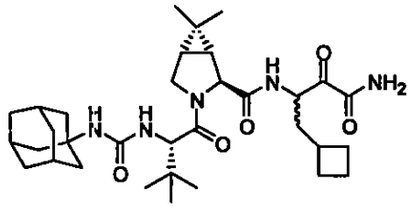










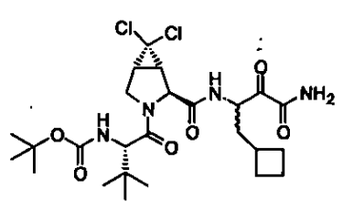


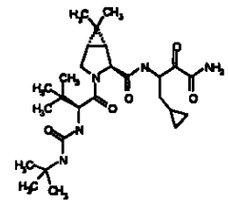
63. La composición farmacéutica de la reivindicación 62, que contiene adicionalmente un agente antiviral.

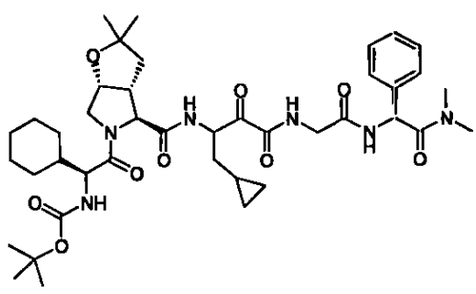
64. La composición farmacéutica de la reivindicación 63, que aún adicionalmente contiene un interferón o un conjugado PEG-interferón alfa.

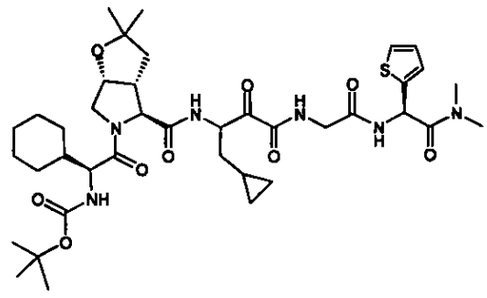
65. La composición farmacéutica de la reivindicación 64, en la cual dicho agente antiviral es ribavirina y dicho interferón es α-interferón.

66. Un método de tratamiento de trastornos asociados con el HCV, dicho método comprende la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento, una composición farmacéutica que comprende cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto se selecciona de los siguientes:

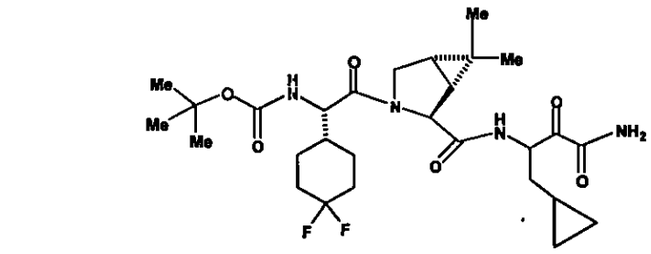


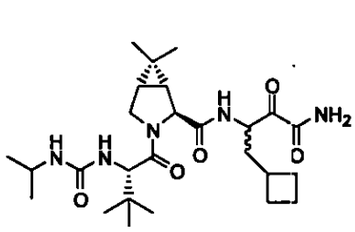


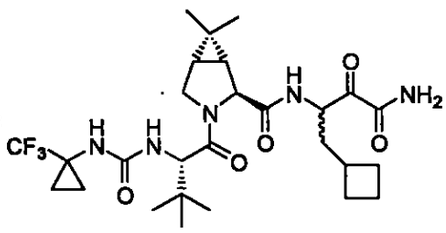


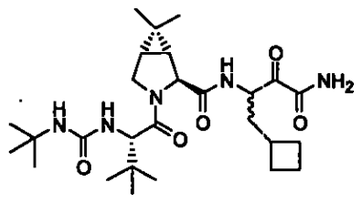


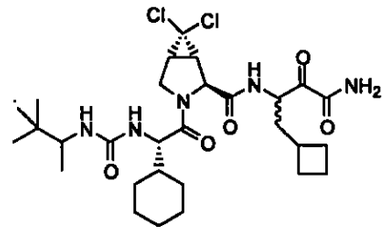
2078
2080

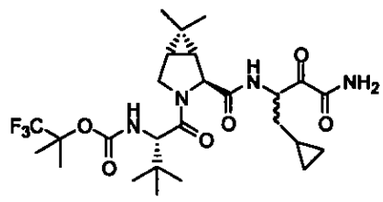


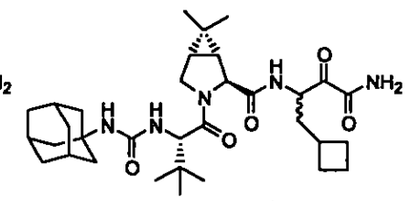
















p: SCHERING CORPORATION * CORVAS INTERNATIONAL, INC.

2075 2081

Resumen de la Invención

La presente invención describe nuevos compuestos que tienen actividad inhibidora de la proteasa del HCV como también métodos para preparar dichos compuestos. En otra realización, la invención describe composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como así también métodos para usarlos en el tratamiento de trastornos asociados con la proteasa del HCV.

04/89

OLARTE RAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO.
Radicacion : 04068146 00000003 Folios: 75
Fecha (AMD): 2004-10-08 17:25:29
Tramite : 911 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEME
Dependencia: 2020 DIVISION-DE-NUEVAS-CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE:

(1) [ ] Corrección de Error Material. [X] Modificación a una Solicitud.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: SCHERING CORPORATION y DENDREON CORPORATION.
Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530. y 3005 first Avenue Seattle WA 98121 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Kenilworth y Delaware Estados Unidos de América
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número

(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10. Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

(4) **Número de expediente:** 04.068.146

(5) **Descripción de la corrección o modificación solicitada** ME PERMITO AÑADIR LAS REIVINDICACIONES 67 A 106, Y MODIFICACION DE LA REIVINDICACION 1, AL MISMO TIEMPO LE INFORMO AL DESPACHO QUE TANTO LAS REIVIDNICACIONES ADICIONALES COMO LA MODIFICACION ESTAN PLENAMENTE SOPORTADAS EN EL CAPITULO DESCRIP TIVO. ACLARO AL DESPACHO QUE NO SE AÑADIO MATERIA NUEVA. (ADJUNTO CAPITO REIVINDICATORIO MODIFICADO)

(6) **Comprobante de pago No.** **74,853** **Fecha** **Septiembre 22, 2004**

(7) **Anexos**

[X] Comprobante de pago de la tasa.

[ ] Poderes, si fuere el caso.

[ ] Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

(8)

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

2081
2083

NIT : 900174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 74,853
FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2004

Radicacion : 04868146 00000003 Folios: 75
Fecha (AMD): 2004-10-08 17:25:29
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEME
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27051861	21/09/2004	1,977,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	87,000.00
		TOTAL : $	87,000.00

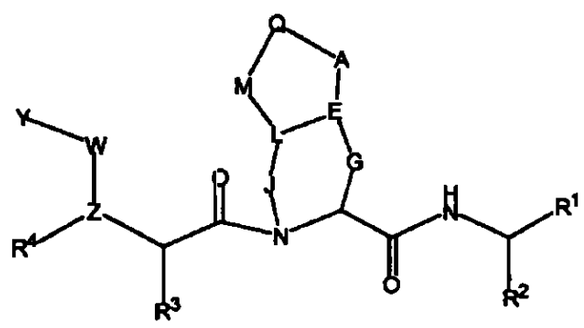
SON: OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un compuesto, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra en la Fórmula I:



Fórmula I

donde:

Y se selecciona del grupo formado por alquilo, alquil-arilo, heteroalquilo, heteroarilo, aril-heteroarilo, alquil-heteroarilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquil-ariloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino, con la salvedad de que Y puede estar sustituido en forma opcional con X^{11} o X^{12};

X^{11} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, o heteroarilalquilo, con la salvedad de que X^{11} puede estar sustituido adicionalmente en forma opcional con X^{12};

X^{12} es hidroxi, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarboniloxi, alquilureido, arilureido, halógeno, ciano, o nitro, con la salvedad de que dicho alquilo, alcoxi, y arilo pueden estar sustituidos

adicionalmente en forma opcional con restos seleccionados en forma independiente de X^{12};

R^1 es $-C(O)R_5$ o $-B(OR)_2$, donde R^5 es H, -OH, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, CF_3, $-C_2F_5$, $-C_3F_7$, $-CF_2R^6$, $-R^6$, o $-C(O)R^7$ donde R^7 es H, -OH, $-OR^8$, $-CHR^9R^{10}$, o $-NR^9R^{10}$, donde R^6, R^8, R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarialquilo, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)OR^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)NR^{12}R^{13}$, $[CH(R^{1'})]_pS(O_2)R^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)R^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pCH(OH)R^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})R'$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)N(H)CH(R^{5'})C(O)OR^{11}$ y $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)N(H)CH(R^{3'})C(O)N(H)CH(R^{4'})C(O)N(H)CH(R^{5'})C(O)NR^{12}R^{13}$,

donde $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13}, y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilo-arilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y heteroaralquilo;

Z se selecciona de O, N, C(H) o C(R);

W puede estar presente o ausente, y si W está presente, W se selecciona de C(=O), C(=S), C(=N-CN), o $S(O_2)$;

Q puede estar presente o ausente, y cuando Q está presente, Q es C(H), N, P, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, O, NR, S, o SO_2; y cuando Q está ausente, M puede estar presente o ausente; cuando Q y M están ausentes, A está ligado directamente a L;

A es O, CH_2, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CRR')_p$, N(R), S, o $S(O_2)$;

E es CH, N, CR, o un enlace doble hacia A, L o G;

G puede estar presente o ausente, y cuando G está presente, G es $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, o

$(CRR')_p$; y cuando G está ausente, J está presente y E está conectado directamente al átomo de carbono en la Fórmula I como está ligado G;

J puede estar presente o ausente, y cuando J está presente, J es $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, o $(CRR')_p$, $S(O_2)$, N(H), N(R) u O; y cuando J está ausente, G está presente y E está ligado directamente a N como se muestra en la Formula I ligado a J;

L puede estar presente o ausente, y cuando L está presente, L es C(H), C(R), O, S o N(R); y cuando L está ausente, entonces M puede estar presente o

ausente; y si M está presente y L está ausente, entonces M está ligado directa e independientemente a E, y J está ligado directa e independientemente a E;

M puede estar presente o ausente, y cuando M está presente, M es O, NR, S, $S(O_2)$, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ $(CHR\text{-}CHR')_p$, o $(CRR')_p$;

p es un número desde 0 hasta 6; y

R, R', R^2, R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo formado por H; alquilo de C_1-C_{10}; alquenilo de C_2-C_{10}; cicloalquilo de C_3-C_8; heterocicloalquilo de C_3-C_8, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, urea, cetona, aldehído, ciano, nitro, halógeno; (cicloalquil)alquilo y (heterocicloalquil)alquilo, donde dicho cicloalquilo está formado por tres hasta ocho átomos de carbono, y desde cero hasta seis átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo, y dicho alquilo tiene desde uno hasta seis átomos de carbono; arilo; heteroarilo; alquil-arilo; y alquil-heteroarilo;

donde dichos restos alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden estar sustituidos opcionalmente y en forma apropiada por medios químicos, donde dicho término "sustituido" se refiere a una sustitución opcional y apropiada químicamente con uno o más restos seleccionados del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterocíclico, halógeno, hidroxi, tio, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, urea, cetona, aldehído, ciano, nitro, sulfonamido, sulfóxido, sulfona, sulfonil urea, hidrazida, y hidroxamato;

además donde dicha unidad N-C-G-E-L-J-N en la Fórmula I representa tanto una estructura anular cíclica de cinco miembros como una estructura anular cíclica de seis miembros con la salvedad de que cuando dicha unidad N-C-G-E-L-J-N

representa una estructura anular cíclica de cinco miembros, o cuando la estructura anular bicíclica en la Fórmula I que comprende N, C, G, E, L, J, N, A, Q, y M representa una estructura anular cíclica de cinco miembros, entonces dicha estructura anular cíclica de cinco miembros carece de un grupo carbonilo como parte del anillo cíclico.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en la cual R^1 es $-C(O)C(O)NR^9R^{10}$;

R^9 es H;

R^{10} es H, $-R^{14}$, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)OR^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)NR^{12}R^{13}$, $-[CH(R^{1'})]_pS(O_2)R^{11}$, $-[CH(R^{1'})]_pS(O_2)NR^{12}R^{13}$, $-[CH(R^{1'})]_pC(O)R^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)NR^{12}R^{13}$, o $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})$ (R'), donde R^{14} es H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquil-arilo, alquil-heteroarilo, aril-alquilo, alquenilo, alquinilo o heteroaralquilo.

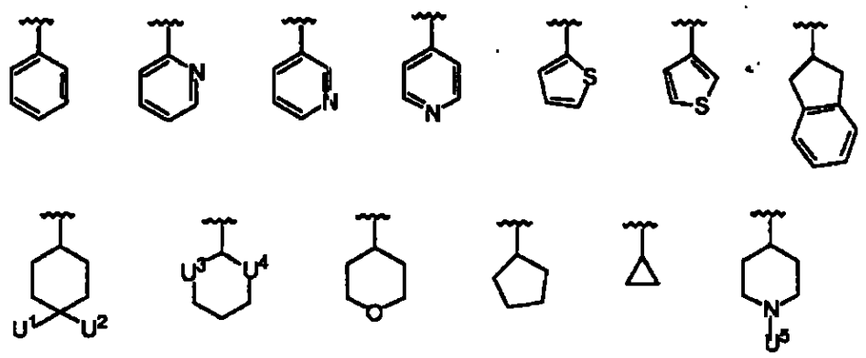
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el cual R^{10} es H, $-R^{14}$, $-CH(R^{1'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})S(O_2)R^{11}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})S(O_2)N\ R^{12}R^{13}$, $-CH(R^{1'})CH(R^{1'})C(O)R^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)OR^{11}$, $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})C(O)NR^{12}R^{13}$, o $-CH(R^{1'})C(O)N(H)CH(R^{2'})$ (R'), donde $R^{1'}$ es H o alquilo, y $R^{2'}$ es fenilo, fenilo sustituido, fenilo sustituido con un heteroátomo, tiofenilo, cicloalquilo, piperidilo o piridilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el cual $R^{1'}$ es H.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el cual R^{11} es H, metilo, etilo, alilo, *ter*-butilo, bencilo, α-metilbencilo, α,α-dimetilbencilo, 1-metilciclopropilo o 1-metilciclopentilo;

R' es hidroximetilo o $-CH_2C(O)NR^{12}R^{13}$

$R^{2'}$ se selecciona en forma independiente, del grupo formado por:



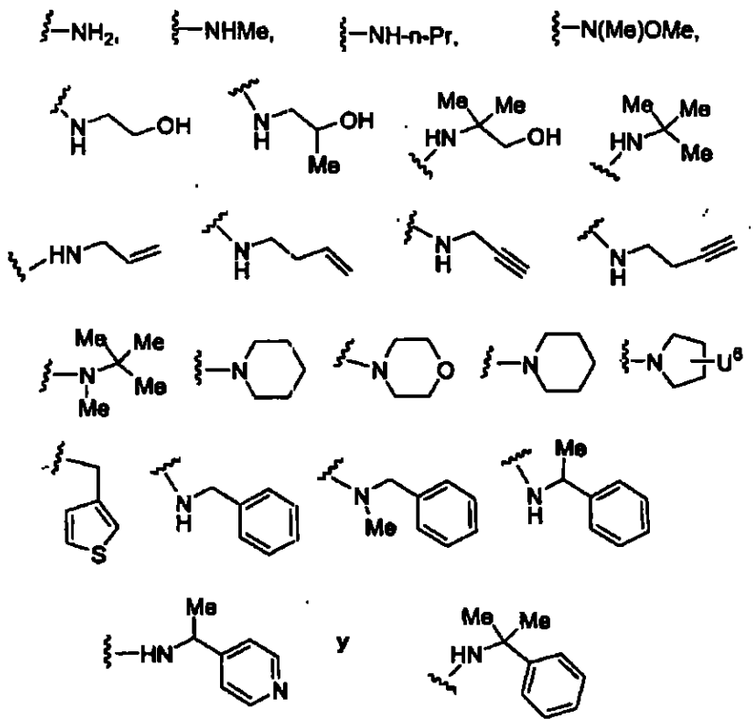
donde

U^1 y U^2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de H, F, CH_2COOH, CH_2COOMe, CH_2CONH_2, $CH_2CONHMe$, CH_2CONMe_2, azido, amino, hidroxilo, amino sustituido e hidroxilo sustituido;

U^3 y U^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O y S;

U^5 se selecciona del grupo formado por los restos formados por alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroalquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo o una de sus combinaciones;

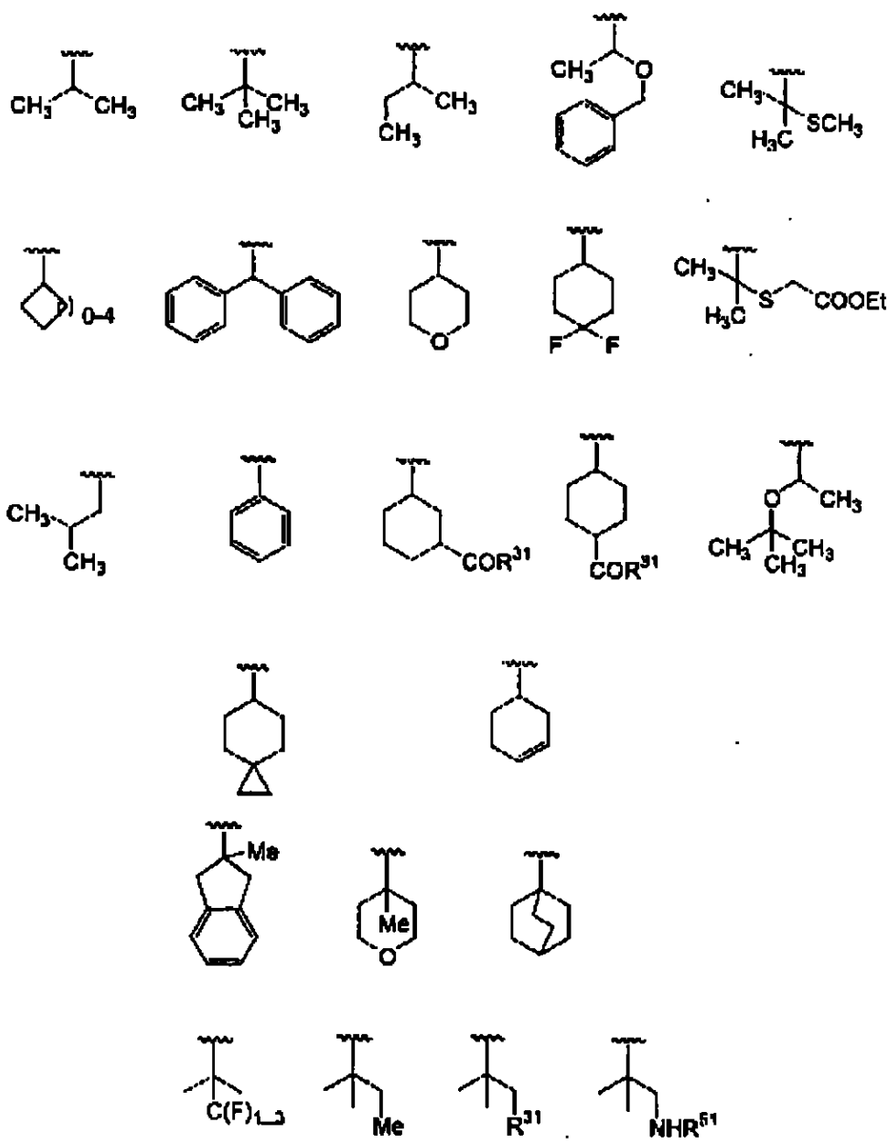
y $NR^{12}R^{13}$ se selecciona del grupo formado por:



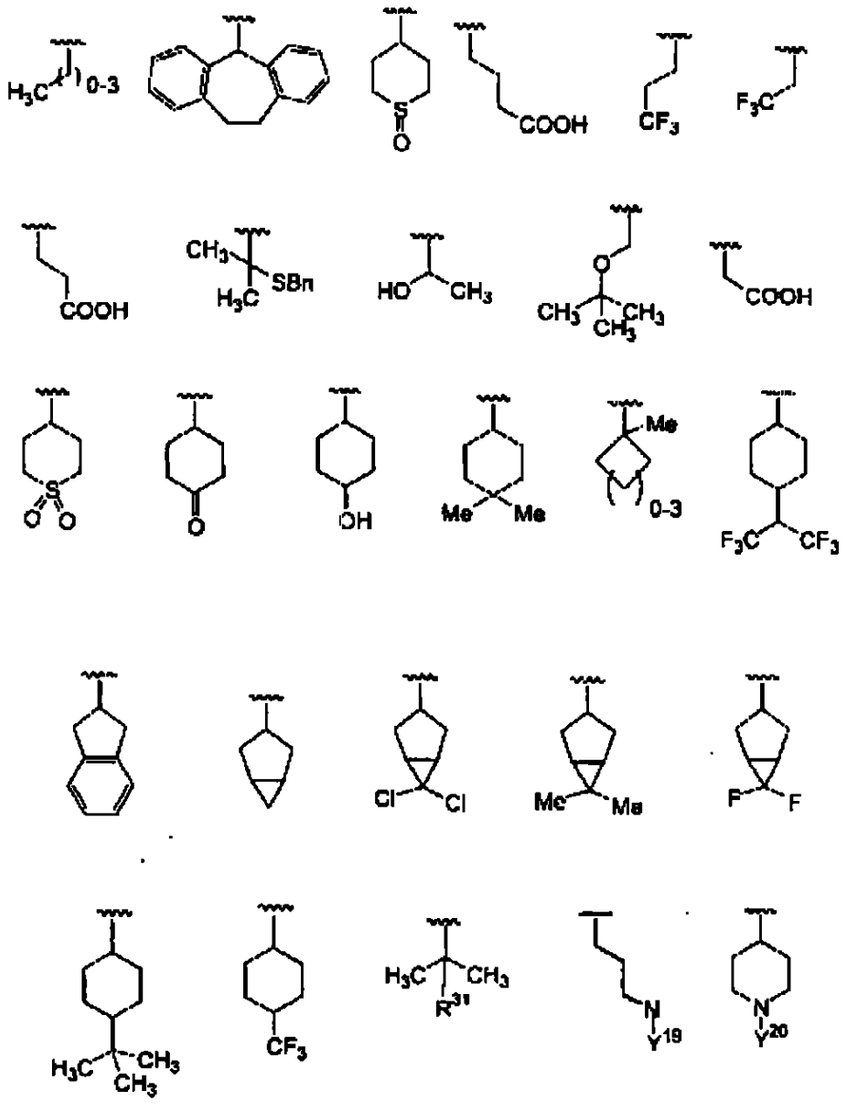
donde U^6 es H, OH, o CH_2OH; y

R^{14} se selecciona del grupo formado por: H, Me, Et, *n*-propilo, metoxi, ciclopropilo, *n*-butilo, 1-but-3-inilo, bencilo, α-metilbencilo, fenetilo, alilo, 1-but-3-enilo, OMe y ciclopropilmetilo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el cual R^3 se selecciona del grupo formado por:

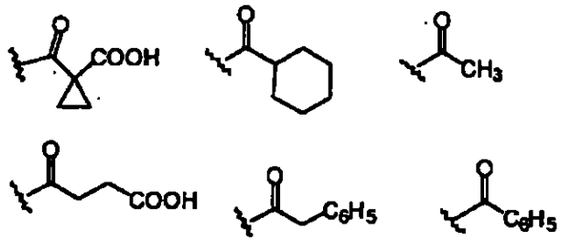


donde R^{51} = H, -$COCH_3$, -COOtBu o -CONHtBu;

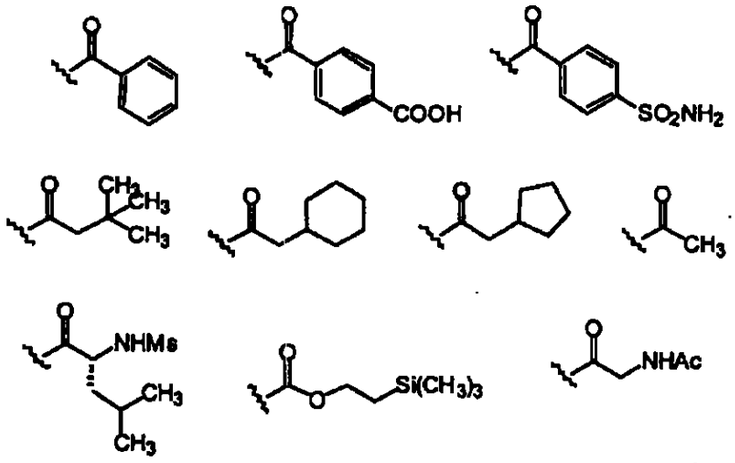


donde R^{31} = OH u OH-alquilo;

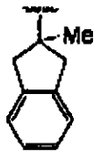
Y^{19} se selecciona de los siguientes restos:



y Y^{20} se selecciona de los siguientes restos:



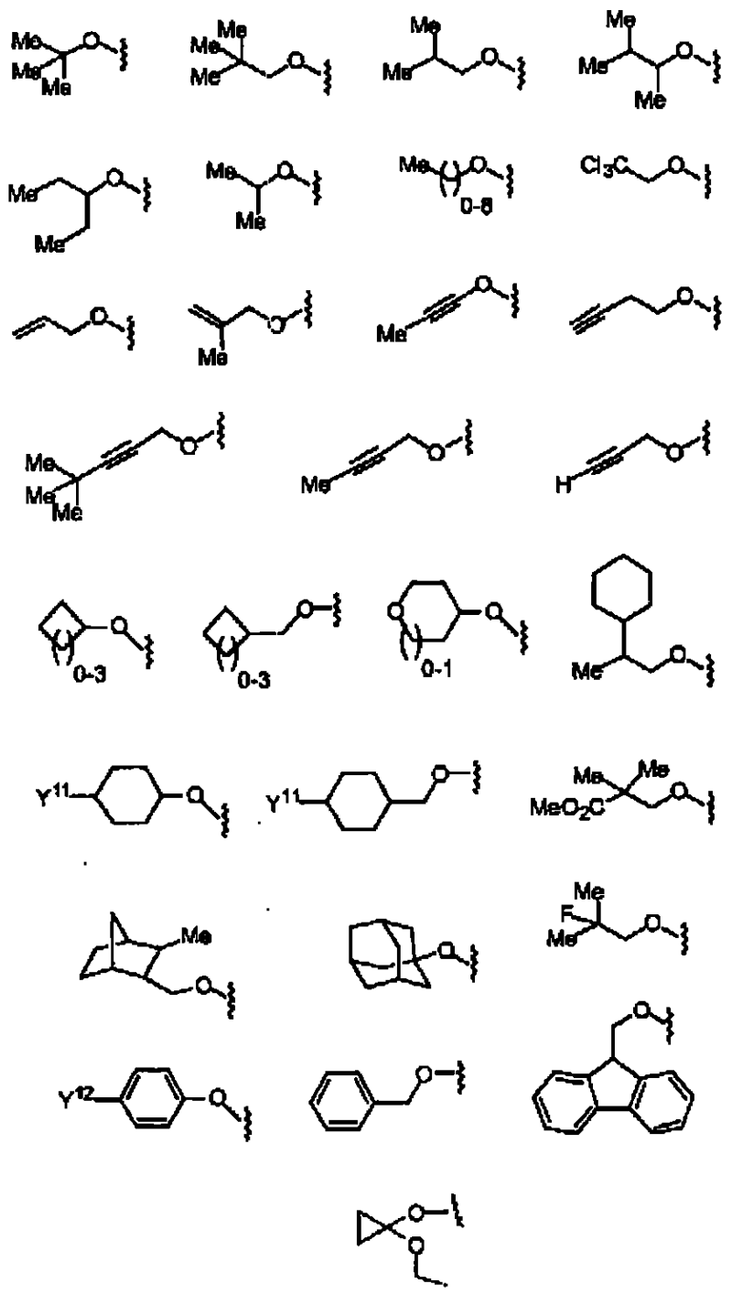
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el cual R^3 es:

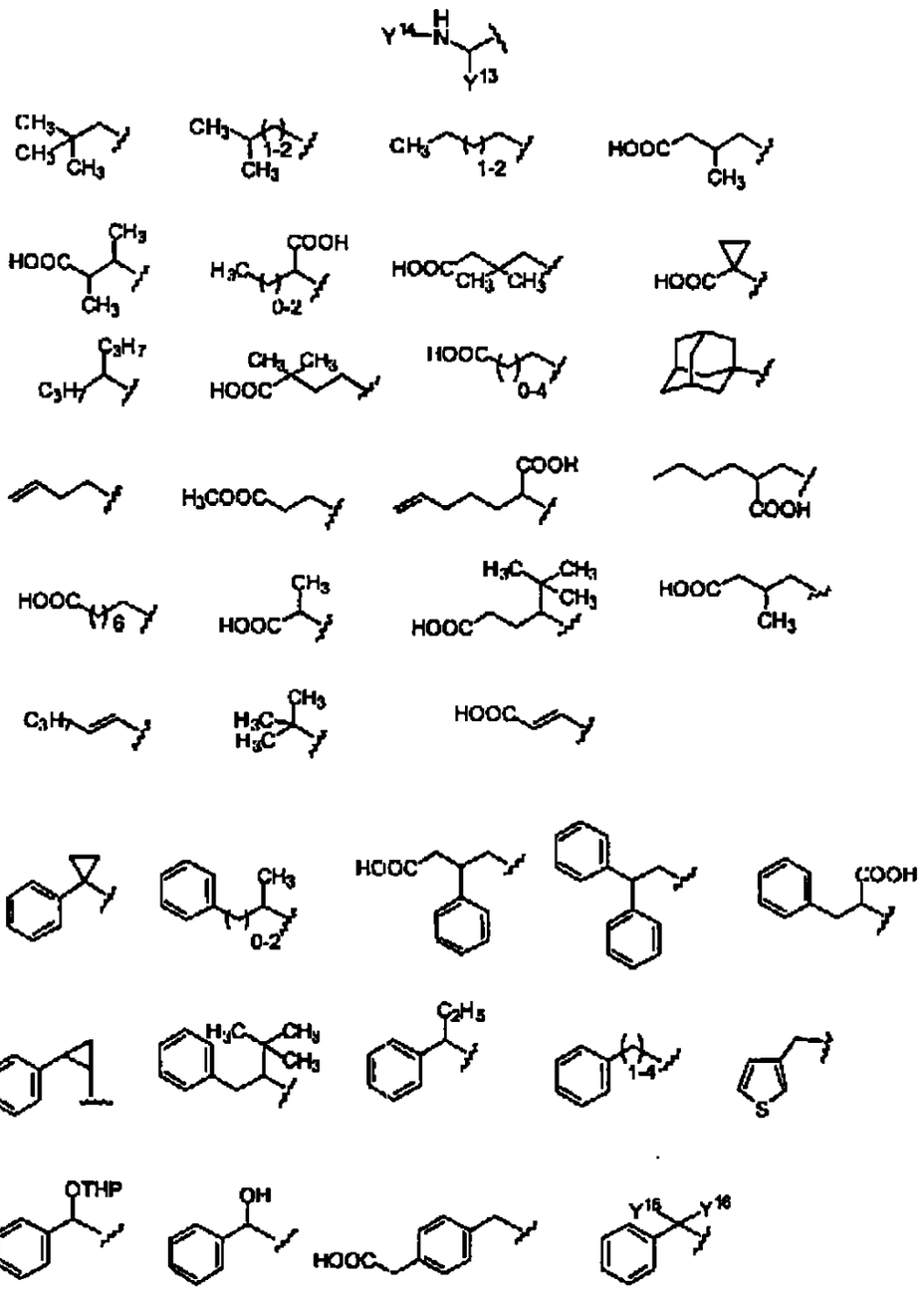


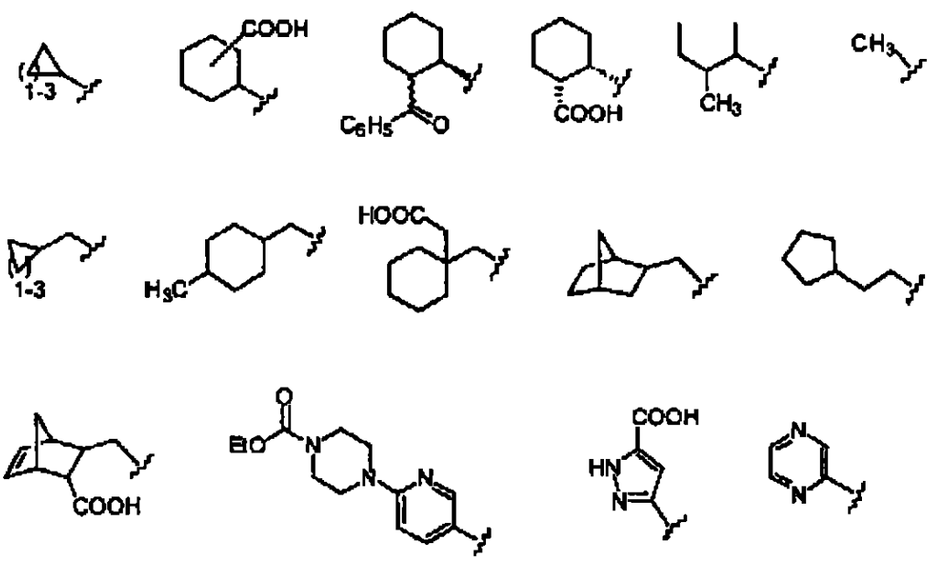
8. El compuesto de la reivindicación 6, en el cual Z es N y R^4 es H.

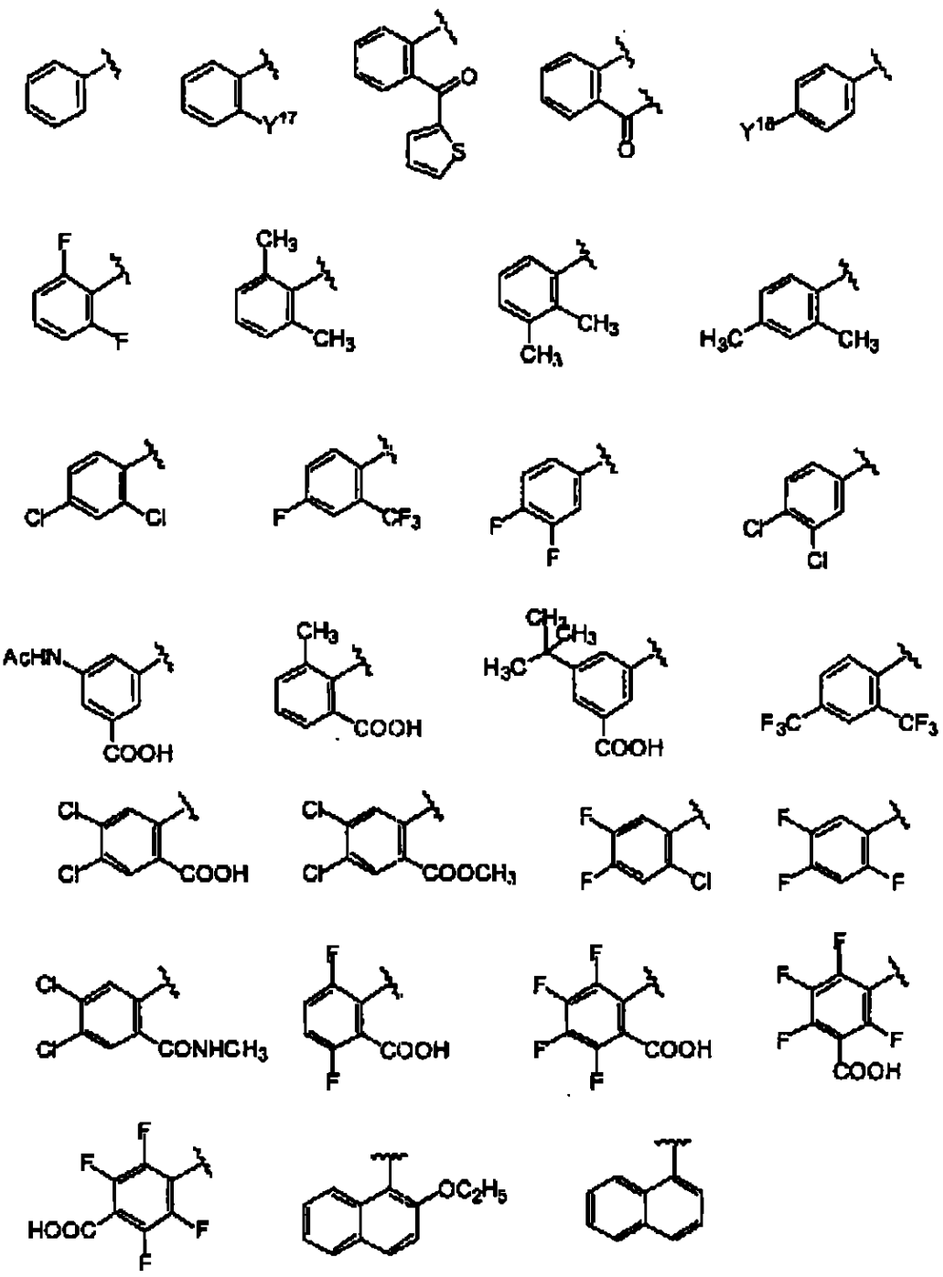
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el cual W es C=O.

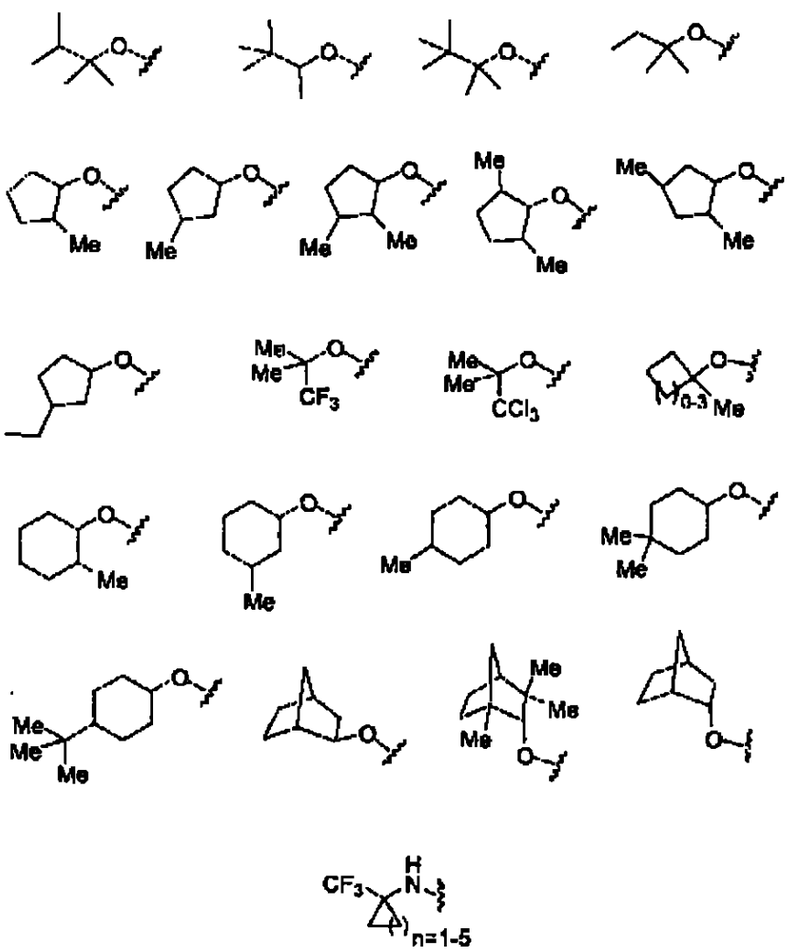
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el cual Y se selecciona de los siguientes restos:

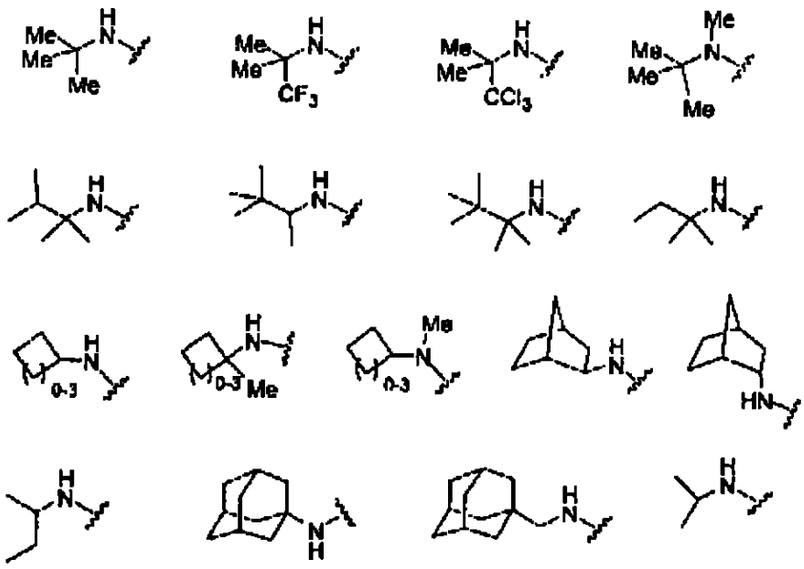

Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
0-8
Cl3C
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
H
0-3
0-3
0-1
Me
Y11
Y11
Me
MeO2C
Me
Me
F
Me
Y12




1-3
COOH
C6H5
O
COOH
CH3
CH3
1-3
H3C
HOOC
COOH
EtO
N
N
N
COOH
HN
N
N
N


Y17
O
S
O
Y18
F
F
CH3
CH3
CH3
CH3
CH3
H3C
CH3
Cl
Cl
F
CF3
F
F
Cl
Cl
AcHN
COOH
CH3
COOH
CH3
CH3
H3C
COOH
F3C
CF3
Cl
Cl
COOH
Cl
Cl
COOCH3
F
F
Cl
F
F
F
Cl
Cl
CONHCH3
F
COOH
F
F
F
F
COOH
F
F
F
F
F
COOH
F
F
HOOC
F
F
OC2H5

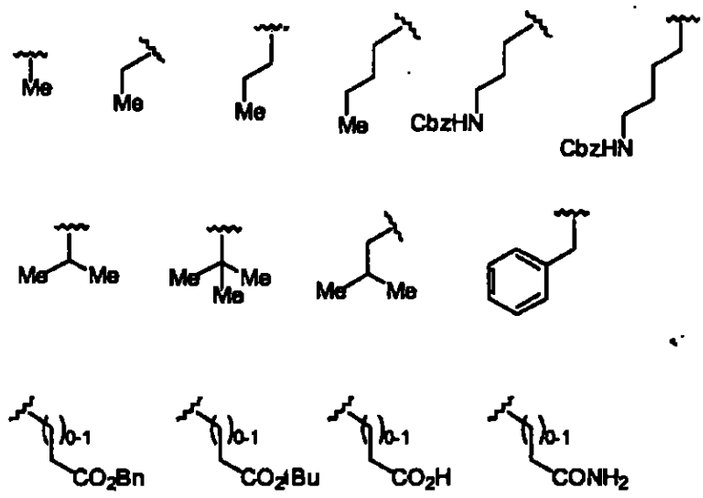

Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
CF3
CCl3
0-3
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
O
CF3
H
N
n=1-5



Y^{11} se selecciona de H, COOH, COOEt, OMe, Ph, OPh, NHMe, NHAc, NHPh, $CH(Me)_2$, 1-triazolilo, 1-imidazolilo, y $NHCH_2COOH$;

Y^{12} se selecciona de H, COOH, COOMe, OMe, F, Cl, o Br;

Y^{13} se selecciona de los siguientes restos:



Y^{14} se selecciona de $MeS(O)_2$, Ac, Boc, iBoc, Cbz, o Alloc;

2087 2100

Y^{15} e Y^{16} se seleccionan en forma independiente de alquilo, arilo, heteroalquilo y heteroarilo;

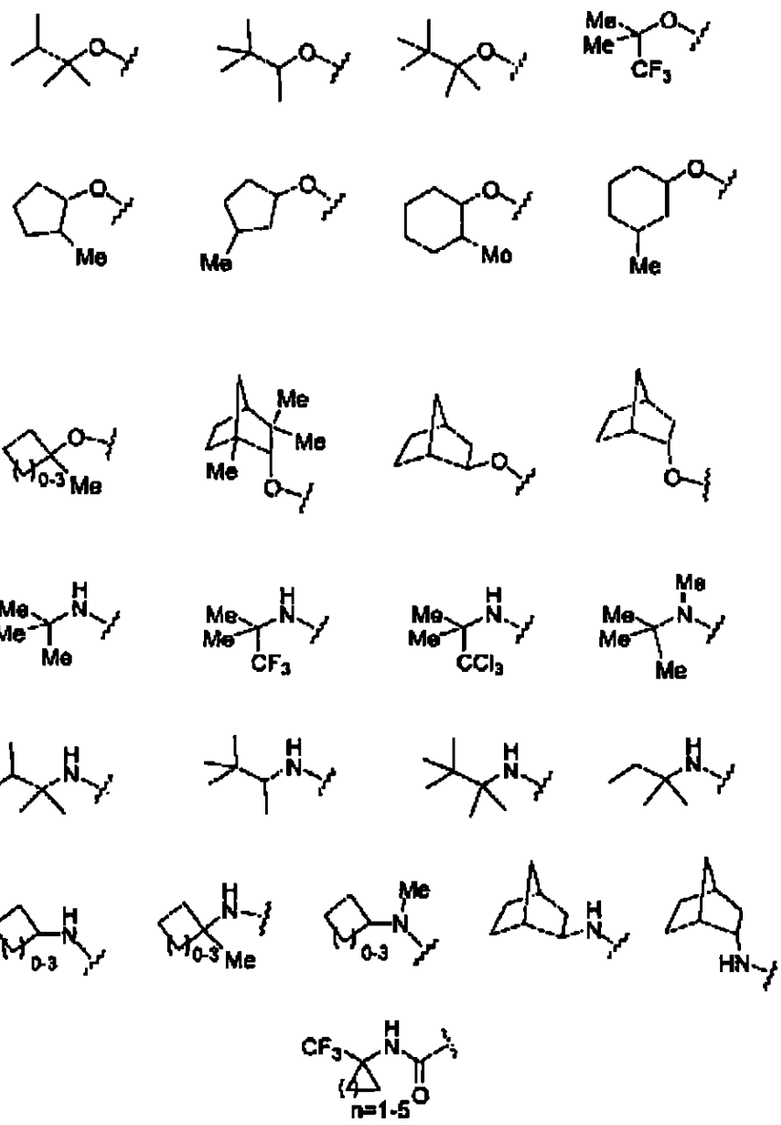
Y^{17} es $-CF_3$, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-OH$, $-C(O)OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_6H_5$, $-C_6H_5$, $-C(O)C_6H_5$, $-NH_2$, o $-C(O)OH$; e

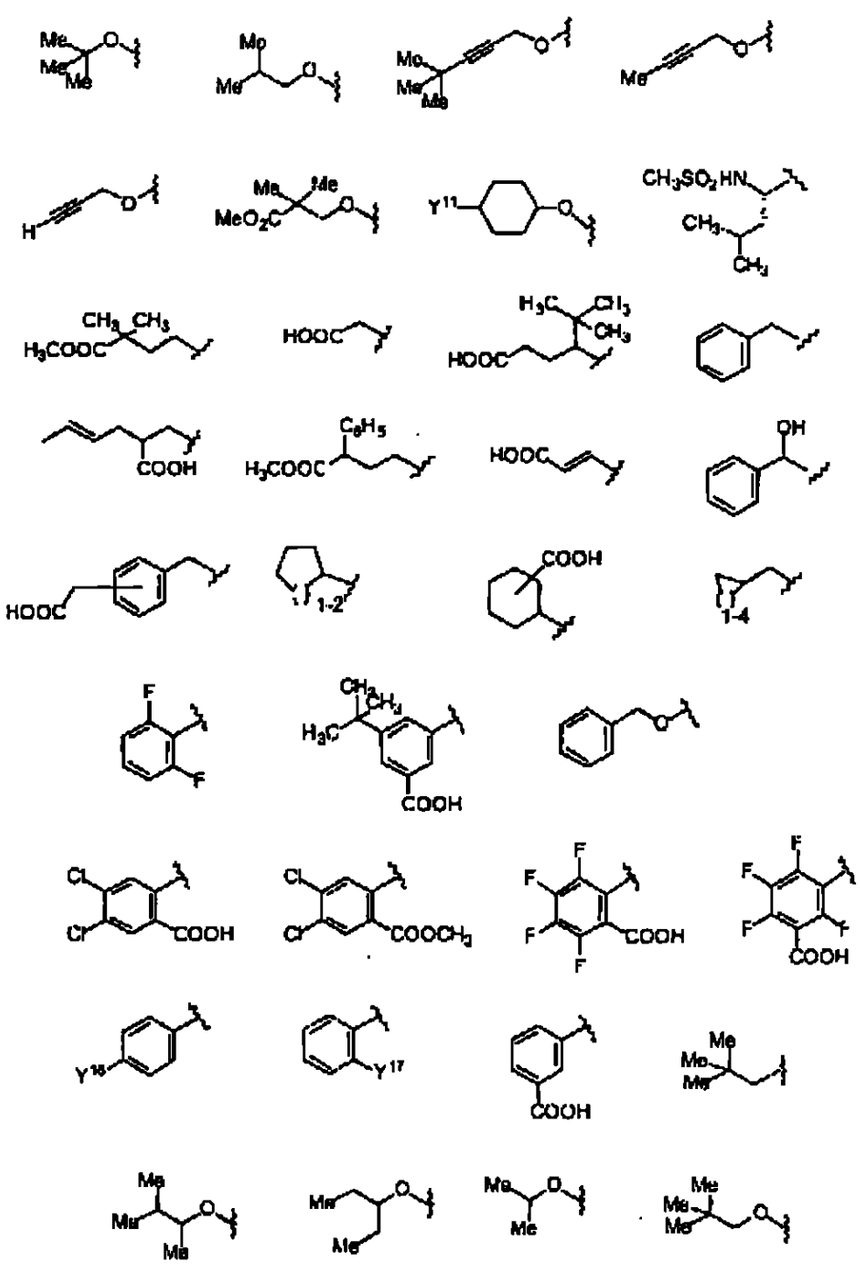
Y^{18} es $-C(O)OCH_3$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, F, $-OCH_3$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-S(O_2)NH_2$, o $-NHCOCH_3$.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el cual Y se selecciona del grupo formado por:

2101

2088


Me
Me
CF3
Me
Me
Me
Me
0-3
Me
Me
Me
Me
Me
Me
CF3
Me
Me
CCl3
Me
Me
Me
Me
0-3
0-3
Me
Me
0-3
HN
CF3
n=1-5

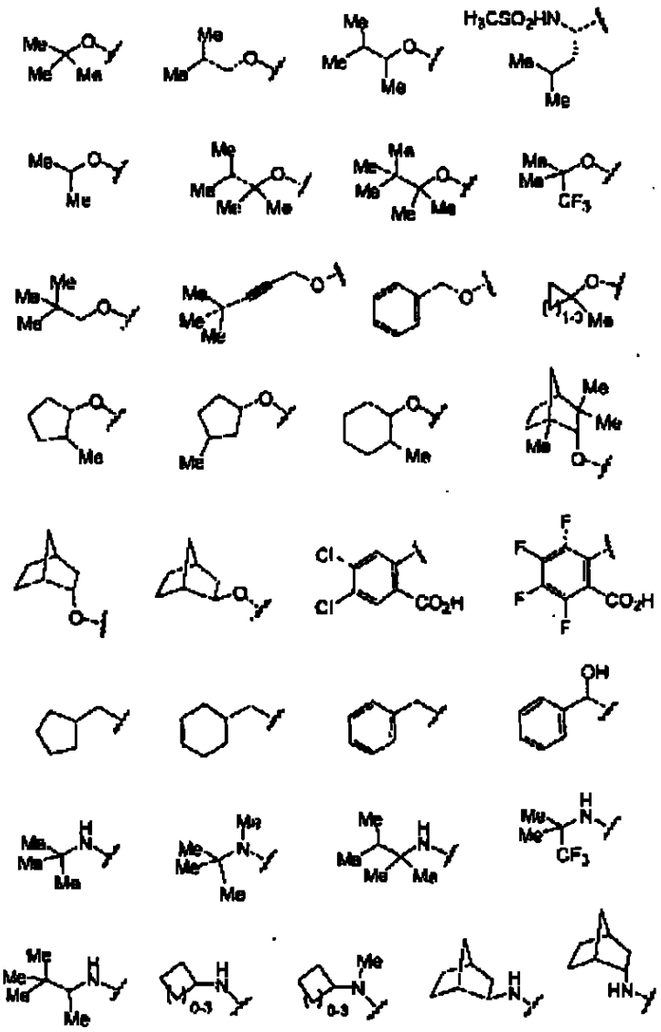


donde:

Y^{17} = CF_3, NO_2, $CONH_2$, OH, NH_2, o COOH;

Y^{18} = F, COOH.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el cual Y se selecciona del grupo formado por:

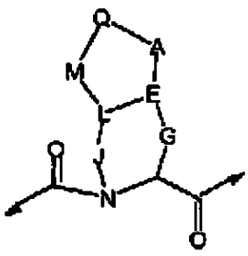


13. El compuesto de la reivindicación 12, en el cual L y M están ausentes, y J está directamente ligado a E.

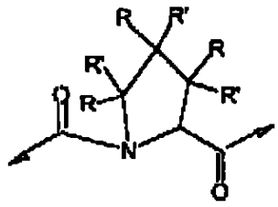
14. El compuesto de la reivindicación 12, en el cual L, J y M están ausentes y E está directamente ligado a N.

15. El compuesto de la reivindicación 12, en el cual G y M están ausentes.

16. El compuesto de la reivindicación 12, en el cual el resto:

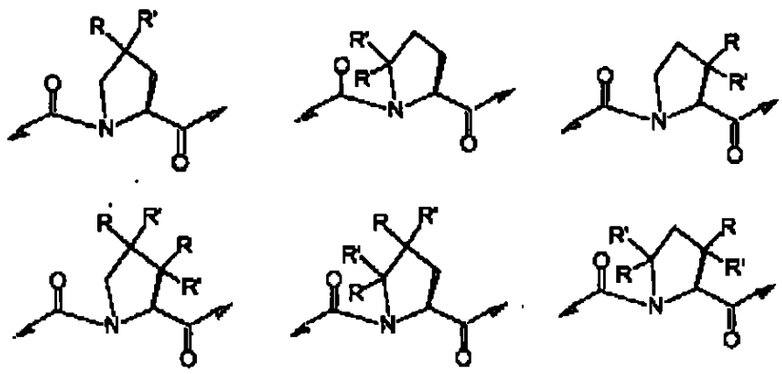


es

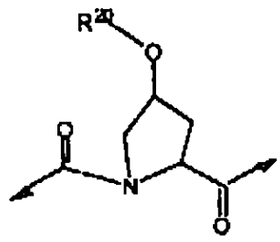


a

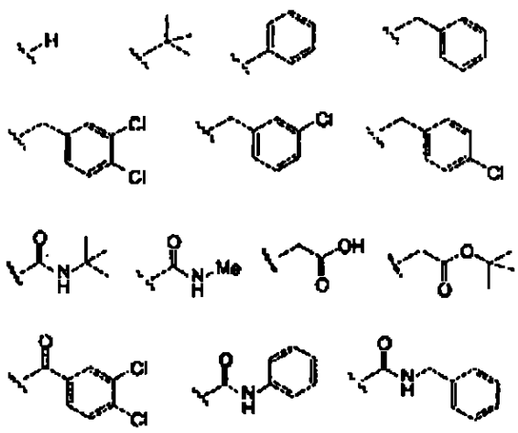
17. El compuesto de la reivindicación 16, en el cual la estructura a se selecciona de las siguientes estructuras:



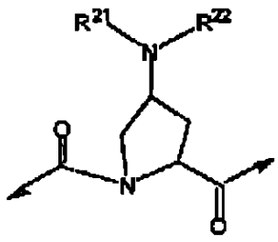
18. El compuesto de la reivindicación 16, en el cual la estructura a es:



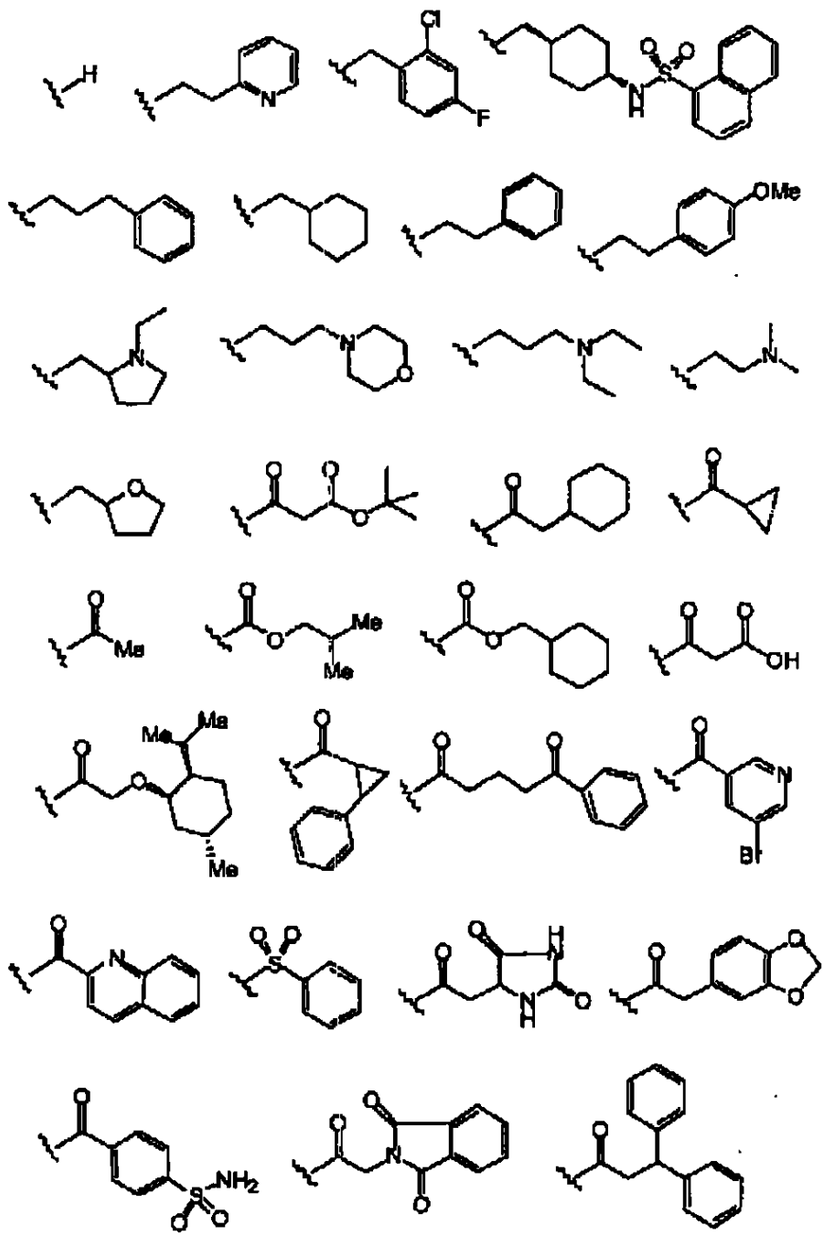
donde R^{20} se selecciona de las siguientes estructuras:



19. El compuesto de la reivindicación 16, en el cual la estructura a es:

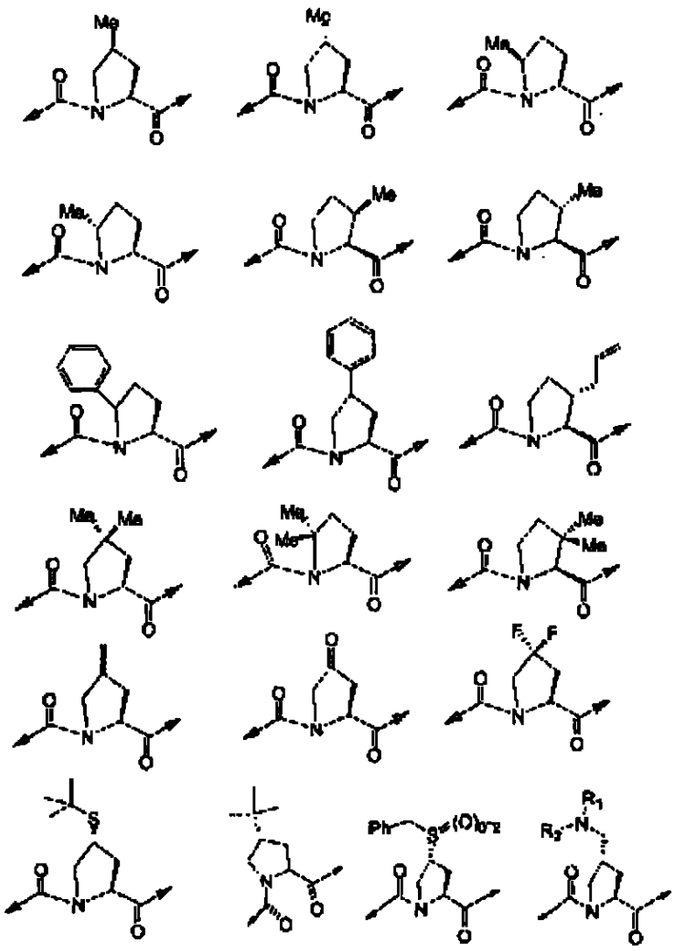


donde R^{21} y R^{22} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente del grupo formado por las siguientes estructuras:

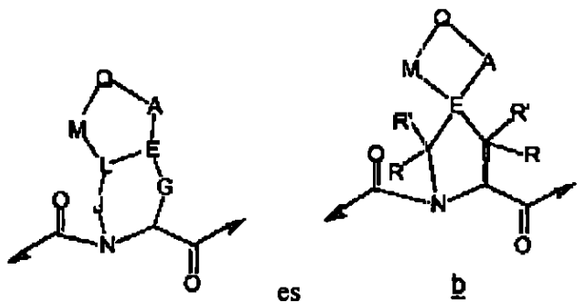


20. El compuesto de la reivindicación 16, en el cual la estructura a se selecciona del grupo formado por las siguientes estructuras:

2107
2104



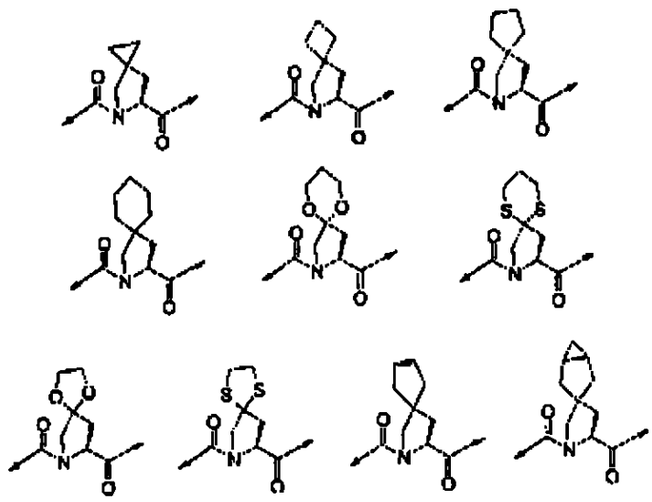
21. El compuesto de la reivindicación 12, en el cual:



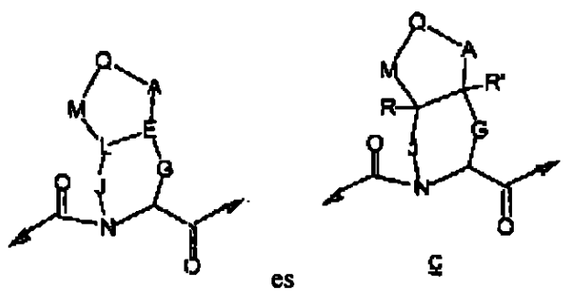
es

donde Q puede estar presente o ausente y si Q está ausente, M, está directamente enlazado a A.

22. El compuesto de la reivindicación 21 en el cual la estructura b se selecciona de las siguientes estructuras:



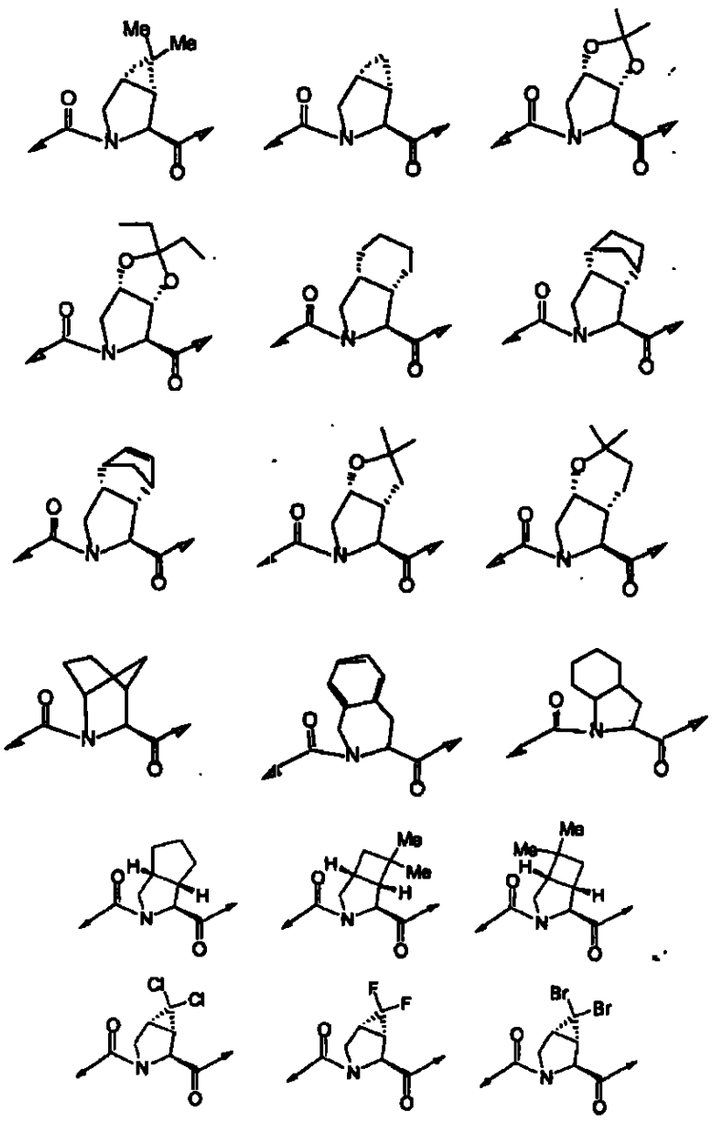
23. El compuesto de la reivindicación 12, en el cual:

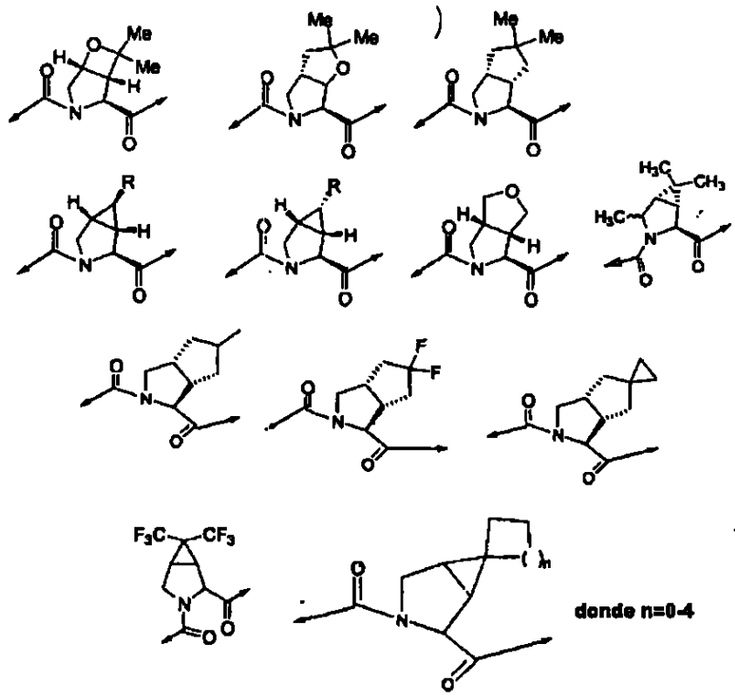


es

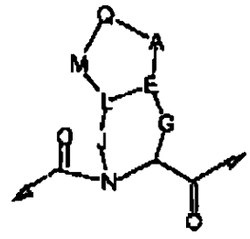
donde G y J pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan del grupo formado por $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$ y $(CRR')_p$; A y M se seleccionan en forma independiente del grupo formado por O, S, SO_2, NR, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, y $(CRR')_p$ y Q es CH_2, CHR, CRR', NH, NR, O, S, SO_2, NR $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ y $(CRR')_p$.

24. El compuesto de la reivindicación 23, en el cual la estructura c se selecciona de las siguientes estructuras:

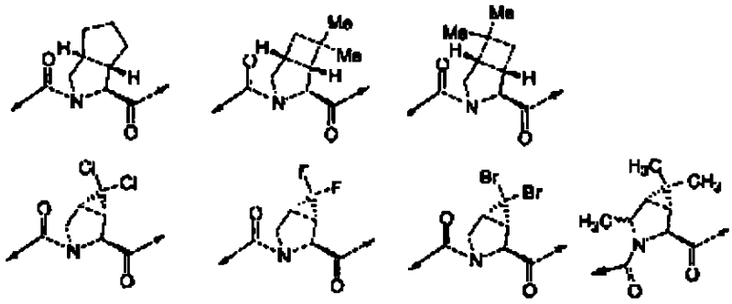


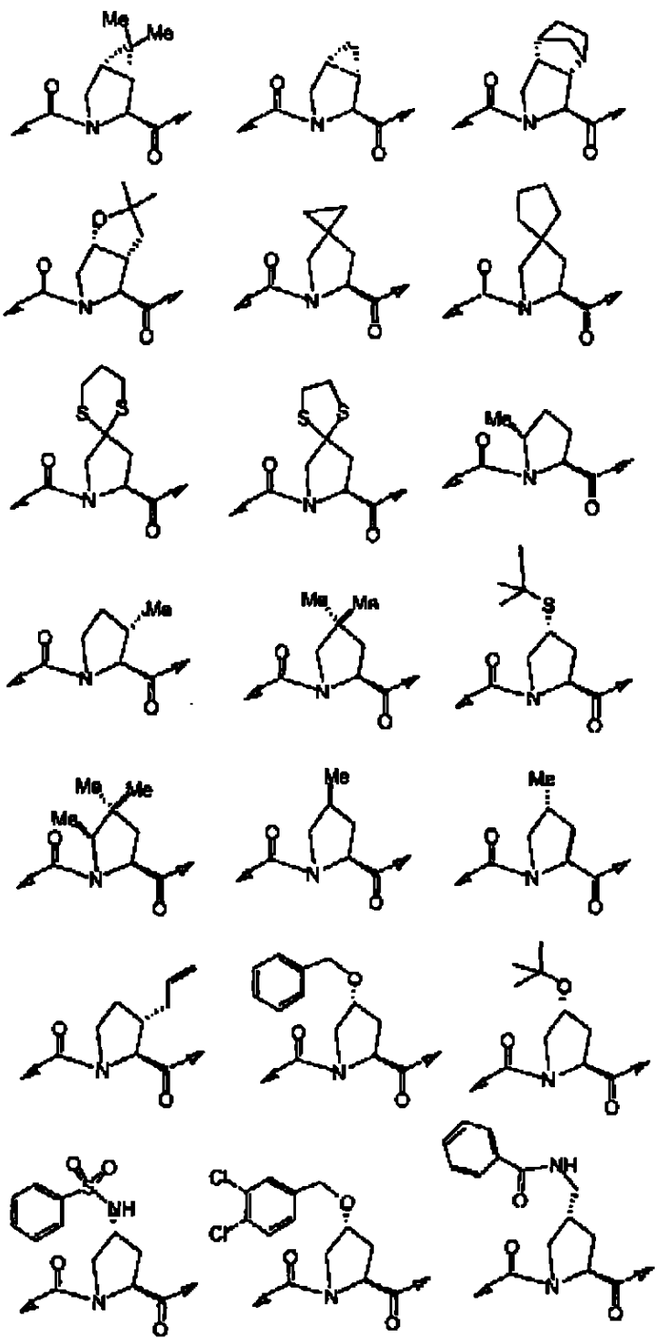


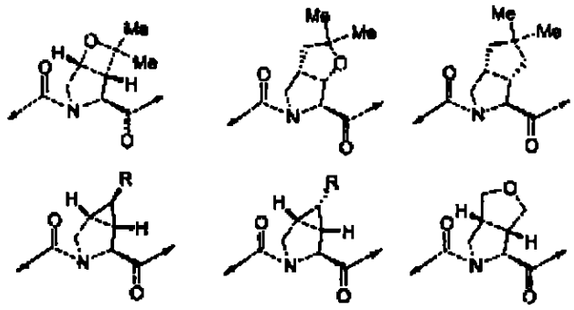
25. El compuesto de la reivindicación 12, en el cual



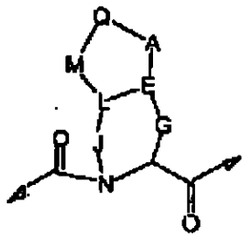
se selecciona de las siguientes estructuras:



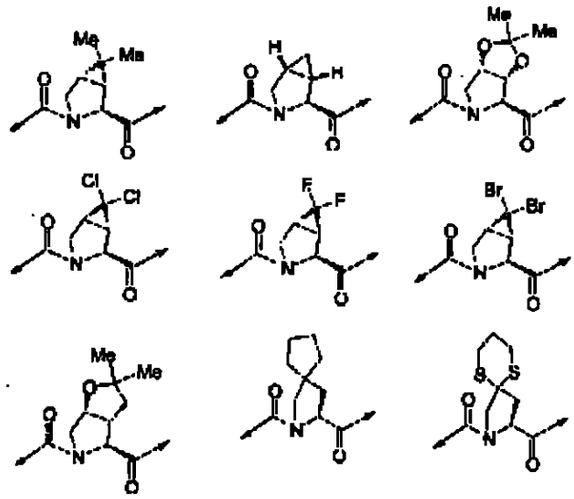


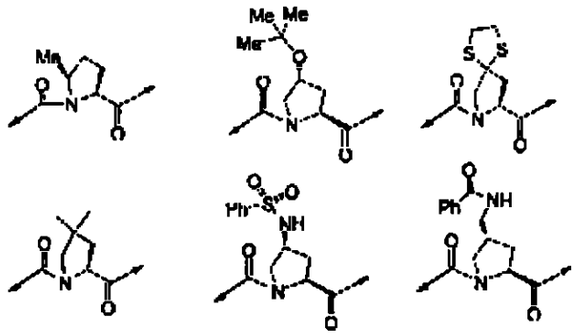


26. El compuesto de la reivindicación 25, en el cual:

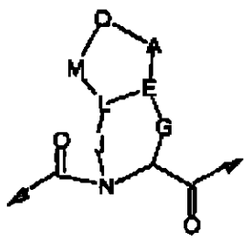


se selecciona de las siguientes estructuras:

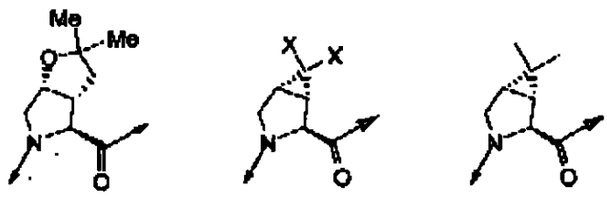




27. El compuesto de la reivindicación 25, en el cual:

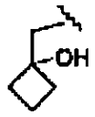


se selecciona de las siguientes estructuras:



X= F, Cl, Br

28. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual R^2 es el resto:



29. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo por lo menos un compuesto de la reivindicación 1.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, para uso en el tratamiento de trastornos asociados con el HCV.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, que comprende adicionalmente un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 31, que comprende adicionalmente por lo menos un agente antiviral.

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, que comprende adicionalmente un interferón.

34. La composición farmacéutica de la reivindicación 33, en la cual dicho agente antiviral es ribavirina y dicho interferón es α-interferón o interferón pegilado.

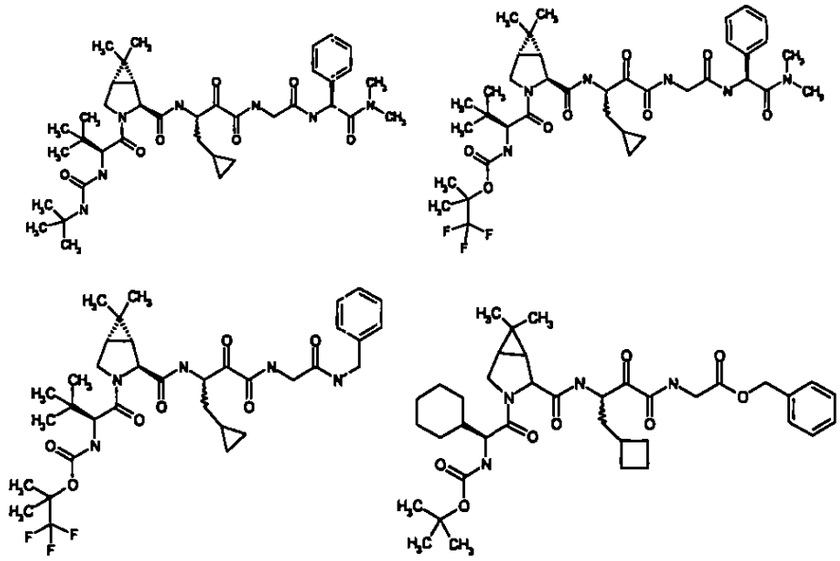
35. Un método de tratamiento de trastornos asociados con el HCV, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1.

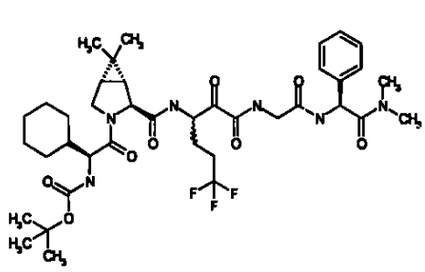
36. El método de la reivindicación 35, en el cual dicha administración es oral o subcutánea.

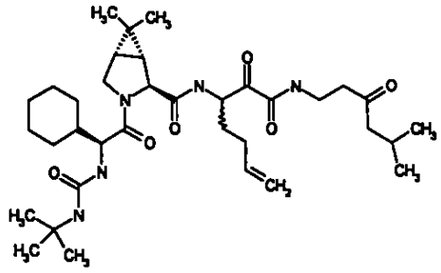
37. El uso de un compuesto de la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos asociados con el HCV.

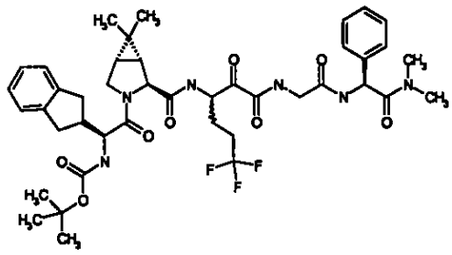
38. Un método para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos asociados con el HCV, dicho método comprende llevar a contacto por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

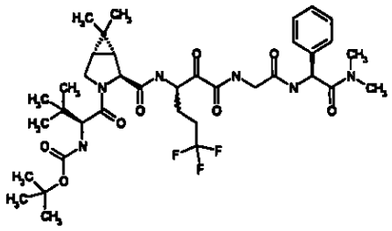
39. Un compuesto que muestra actividad de inhibición de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto se selecciona de los compuestos de las estructuras que se presentan a continuación:

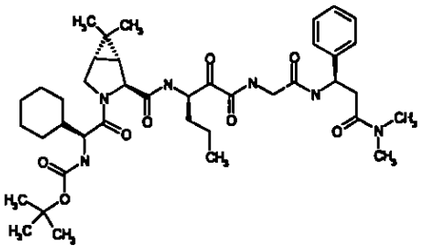


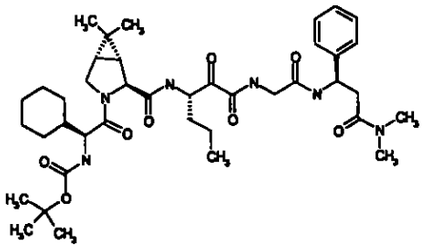


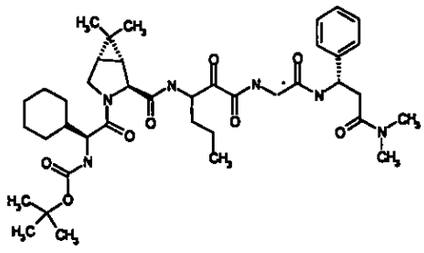


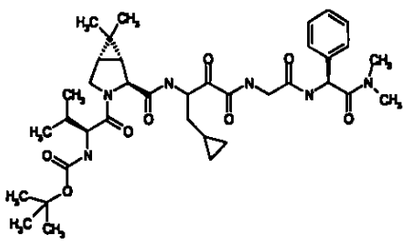


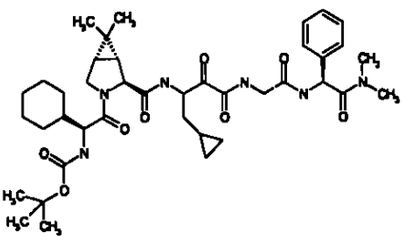


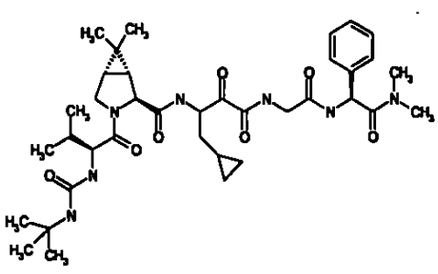


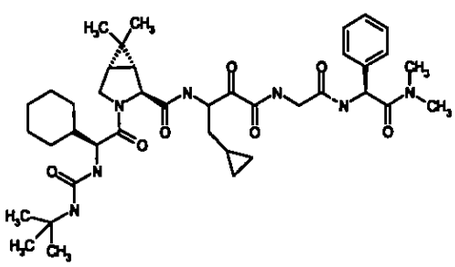


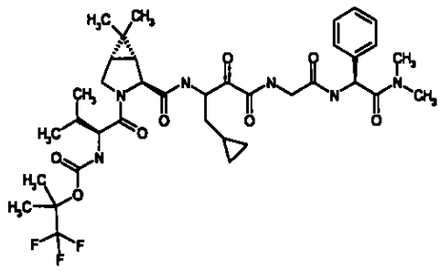


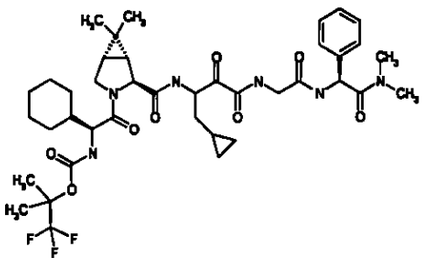


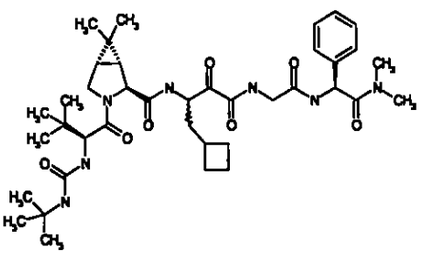


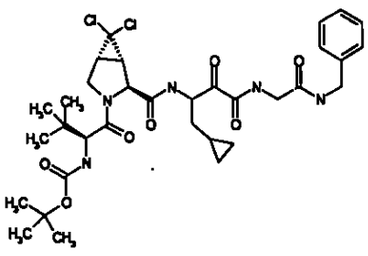


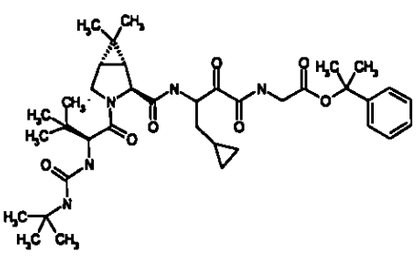


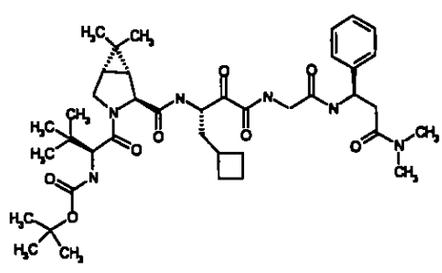


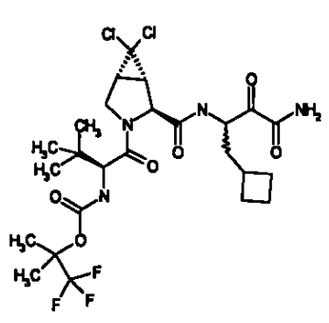


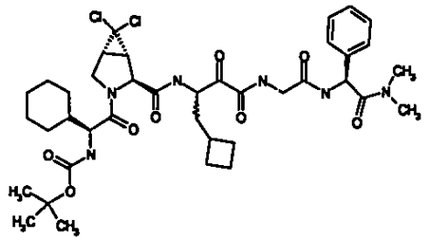


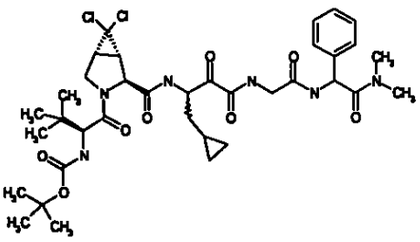


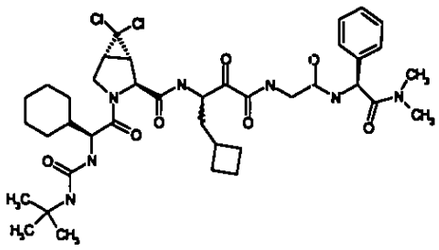


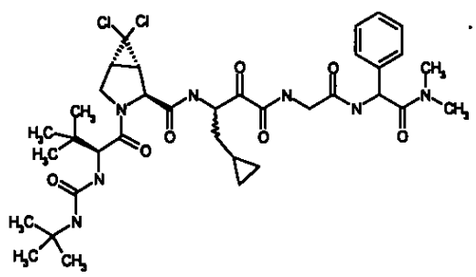


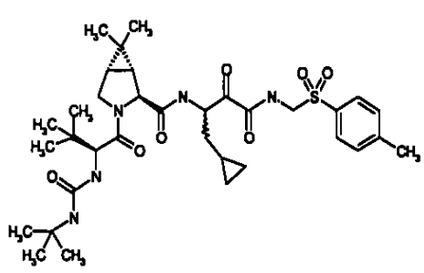


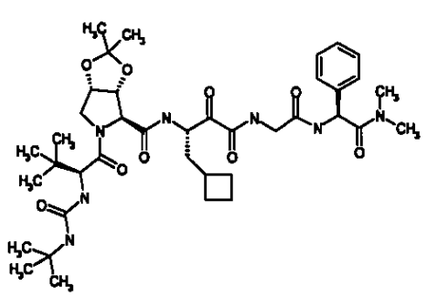


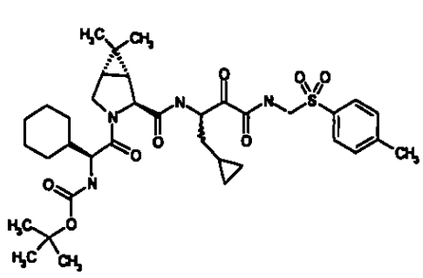


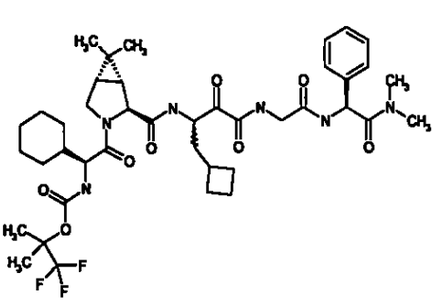


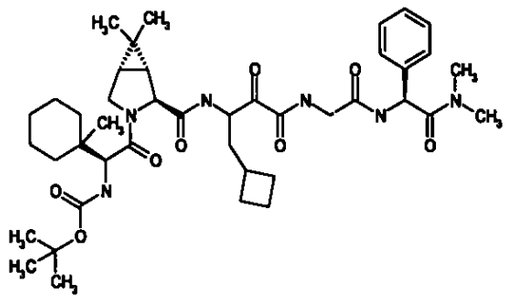


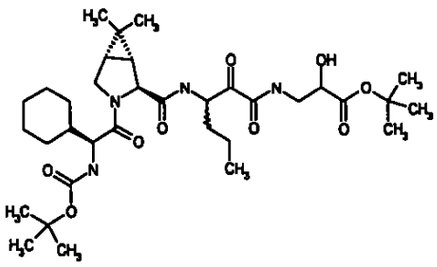


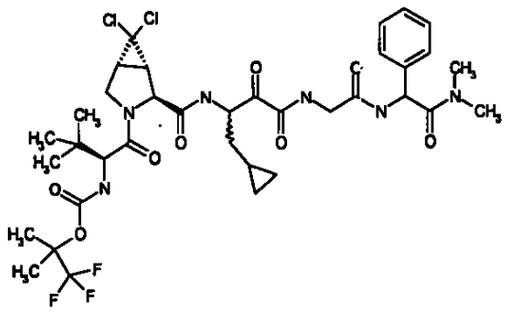


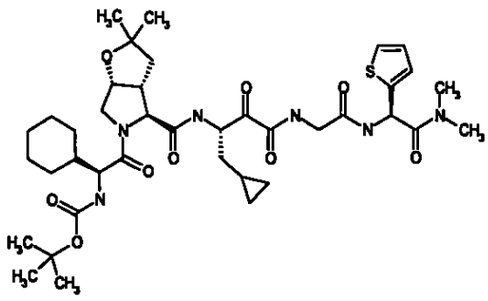


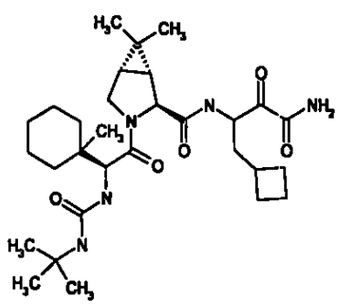


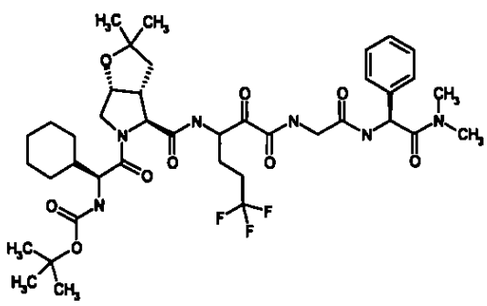


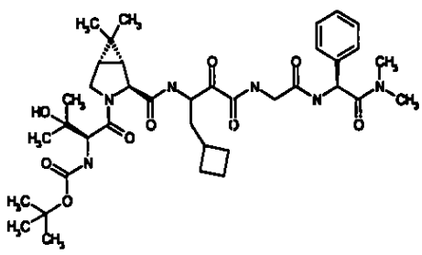


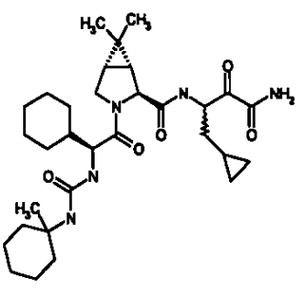


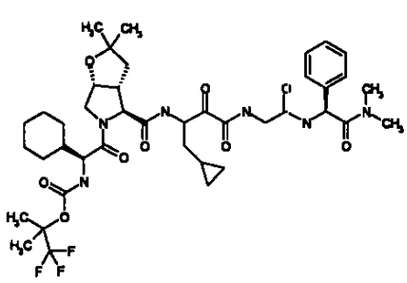


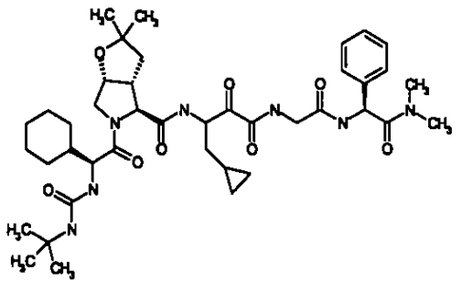


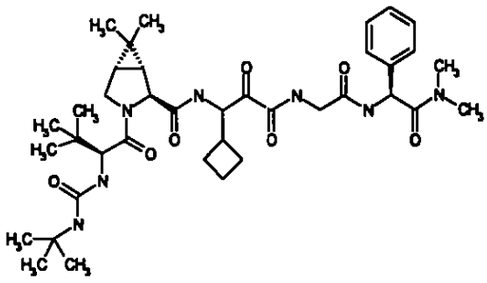


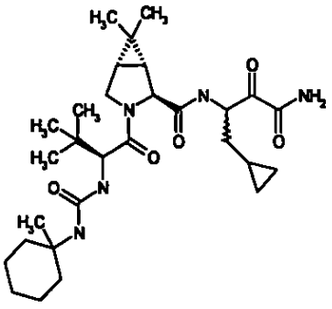


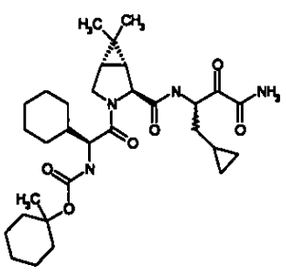


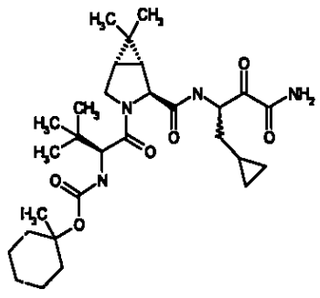


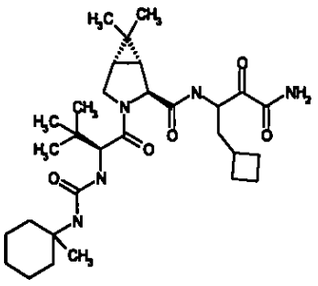


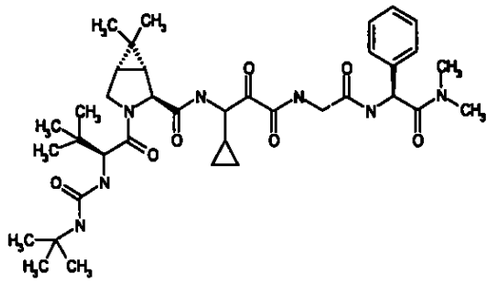


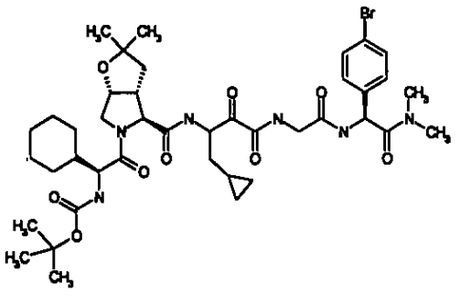


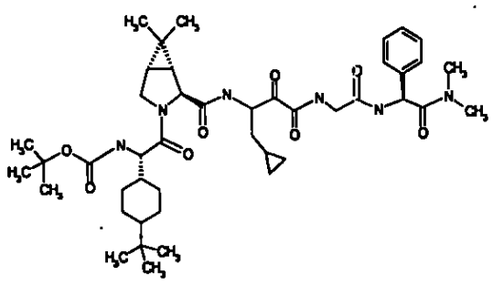


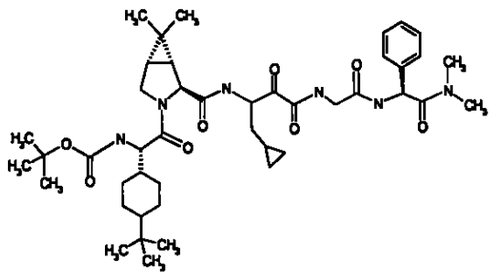


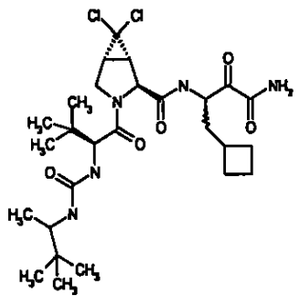


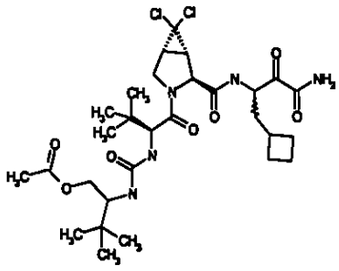


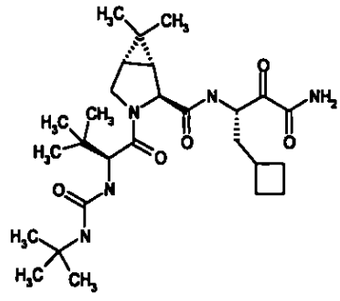


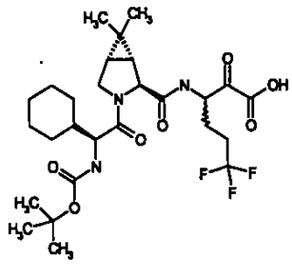


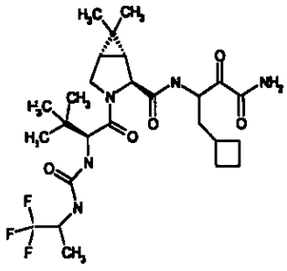


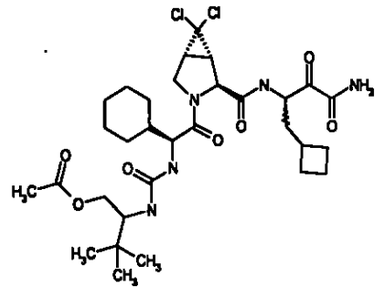


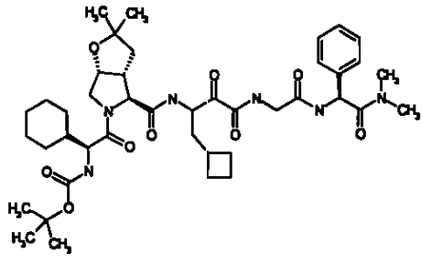


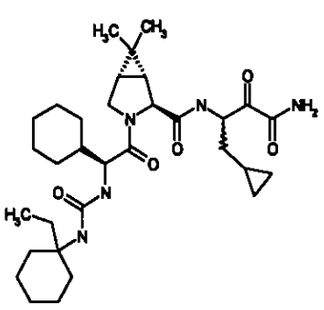


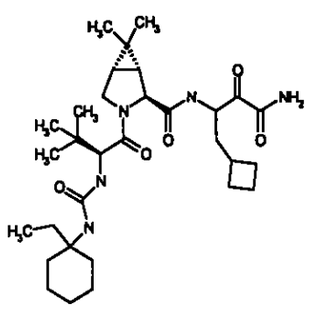


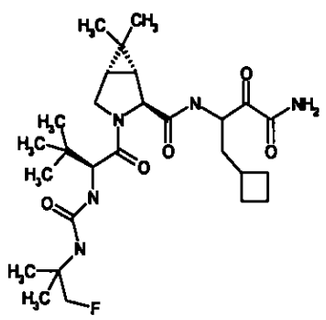


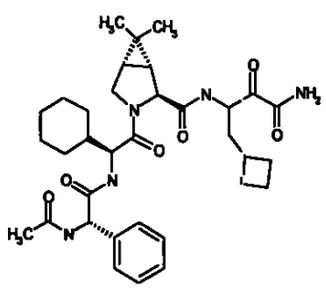


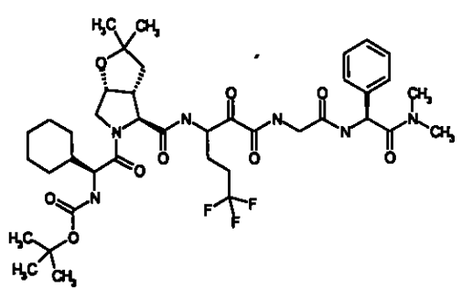


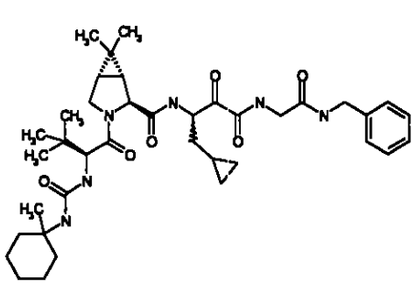


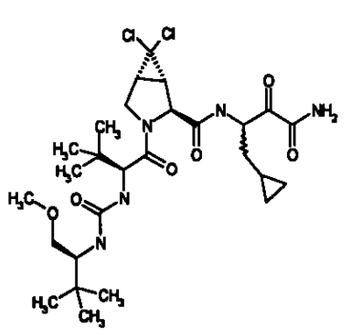


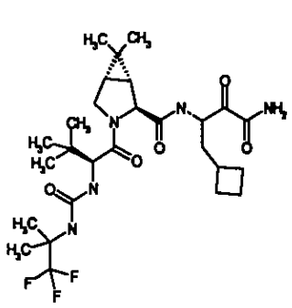


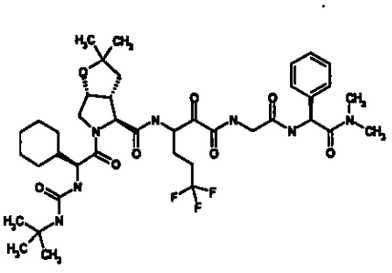


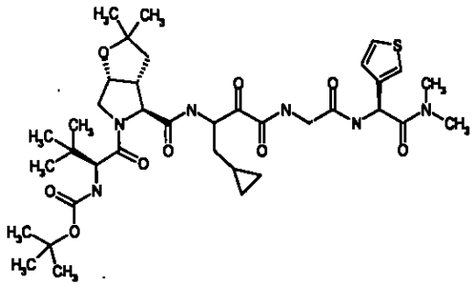


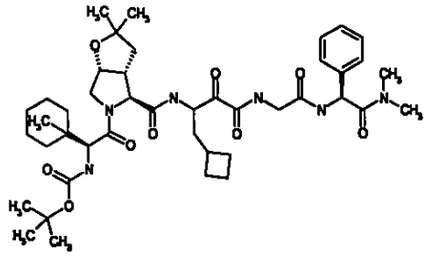


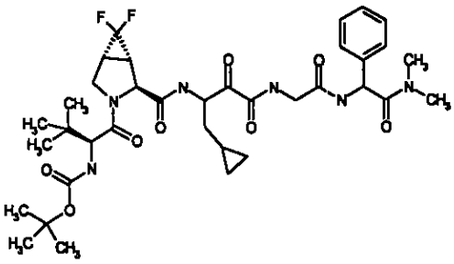


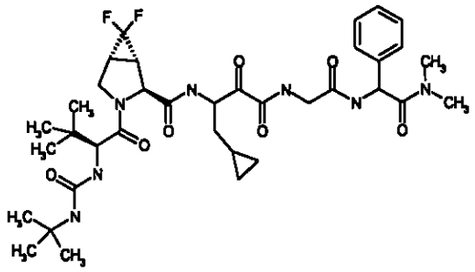


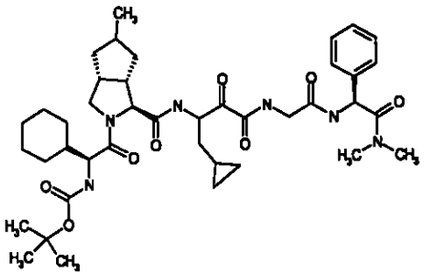


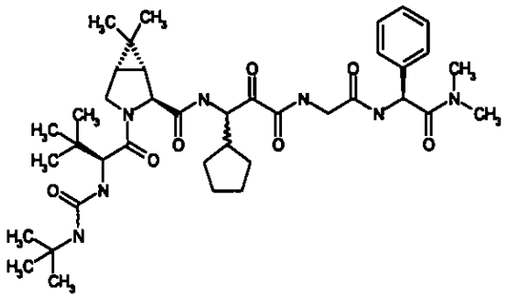


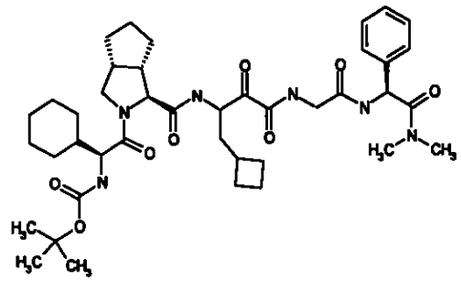


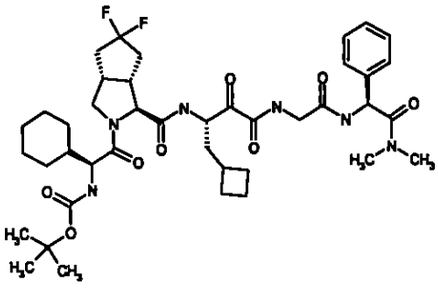


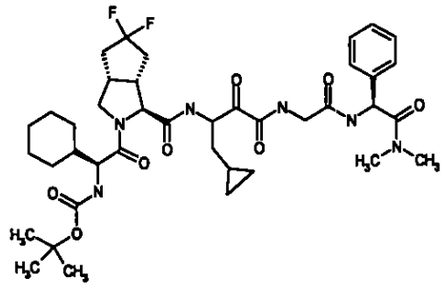


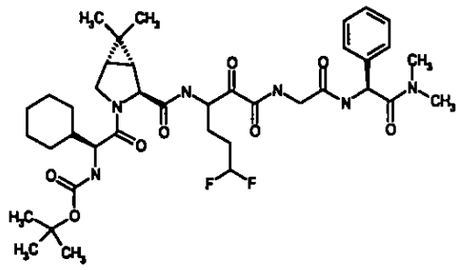


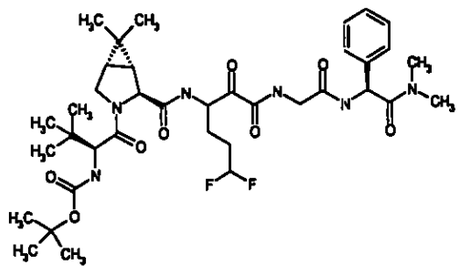


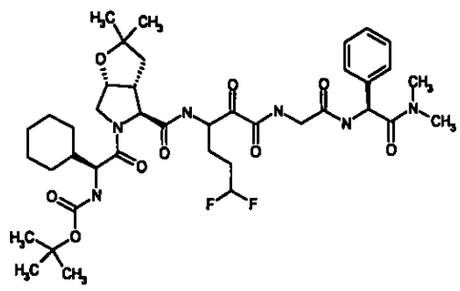


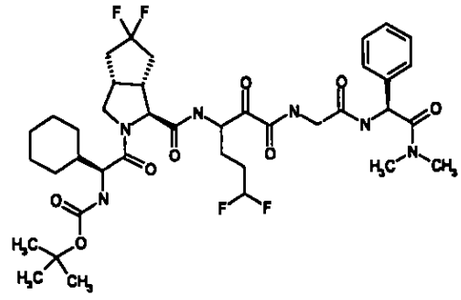


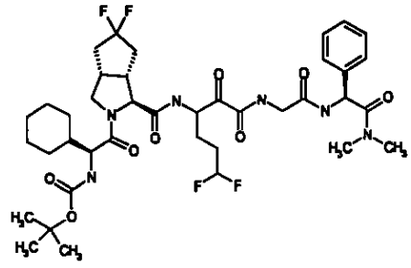


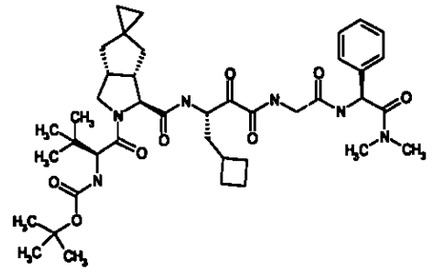


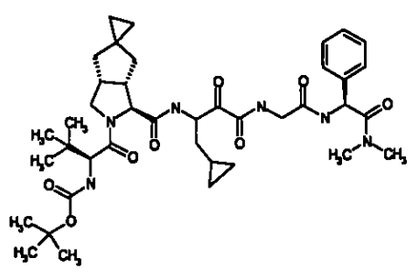


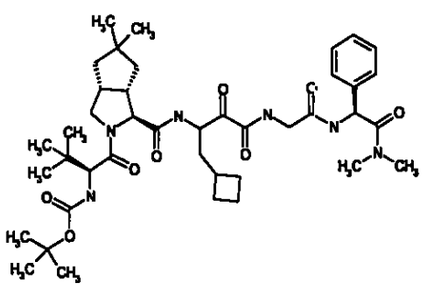


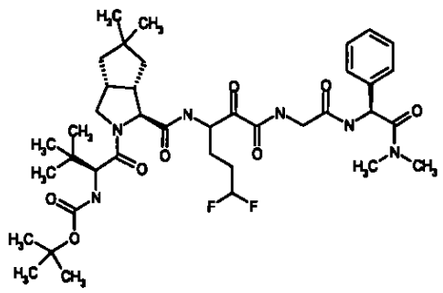


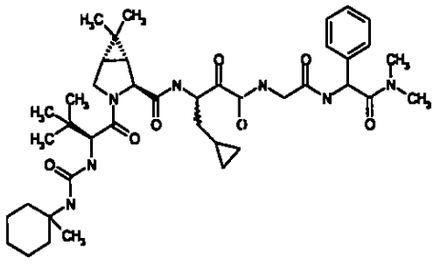


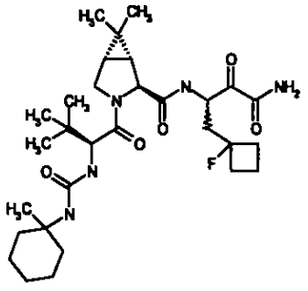


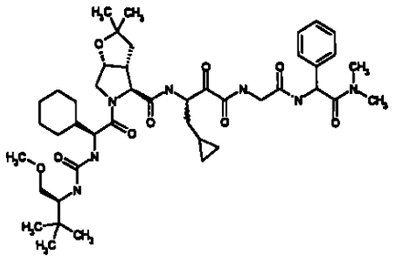


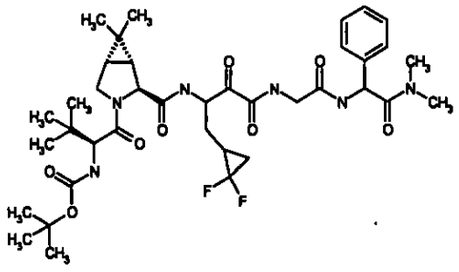


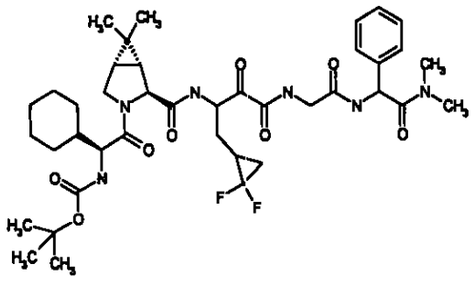


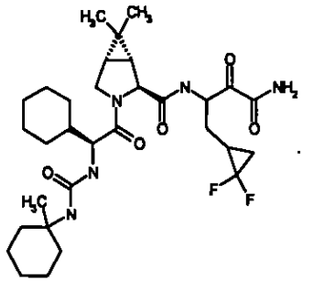


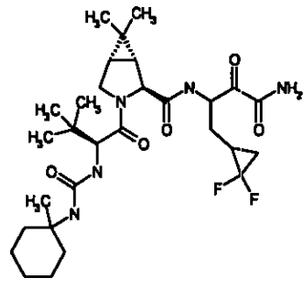


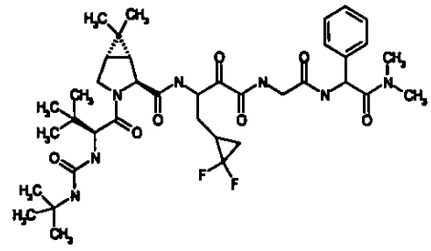


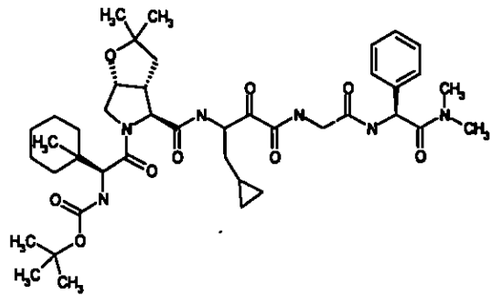




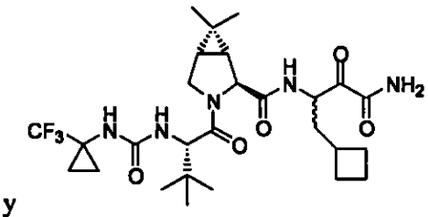








y



40. Una composición farmacéutica para tratar trastornos asociados con el HCV, dicha composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la reivindicación 39 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

41. La composición farmacéutica de la reivindicación 40, que contiene, adicionalmente un agente antiviral.

42. La composición farmacéutica de la reivindicación 41, que contiene, adicionalmente, un interferón o un conjugado PEG-interferón alfa.

43. La composición farmacéutica de la reivindicación 42, en la cual dicho agente antiviral es ribavirina y dicho interferón es α-interferón.

44. Un método de tratamiento de un trastorno asociado con el virus de la hepatitis C, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la

reivindicación 39.

45. Un método para modular la actividad de la proteasa del virus de la hepatitis C (HCV), que comprende el contacto de la proteasa del HCV con uno o más compuestos de la reivindicación 39.

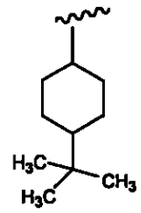
46. Un método de tratamiento, prevención o alivio de uno o más de los síntomas de la hepatitis C, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la reivindicación 39.

47. El método de la reivindicación 46, en el cual la proteasa del HCV es la proteasa NS3/NS4a.

48. El método de la reivindicación 46, en el cual el compuesto o los compuestos inhiben la proteasa NS3/NS4a del HCV.

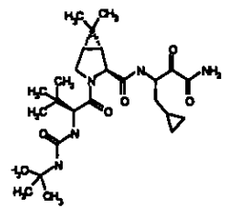
49. Un método de modular el procesamiento del polipéptido del virus de la hepatitis C (HCV), que comprende el contacto de una composición que contiene el polipéptido del HCV en condiciones en las cuales el polipéptido se procesa con uno o más compuestos de la reivindicación 39.

50. El compuesto de la reivindicación 6, en el cual R^3 es:

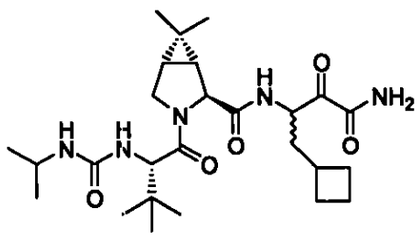


51. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho

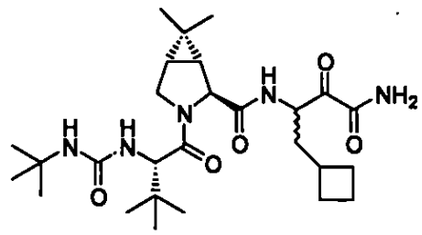
compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:



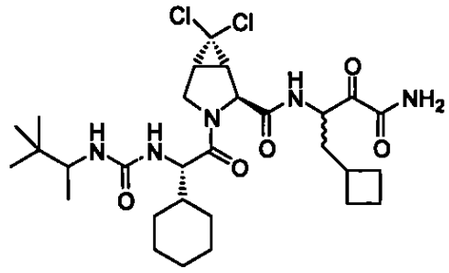
52. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:



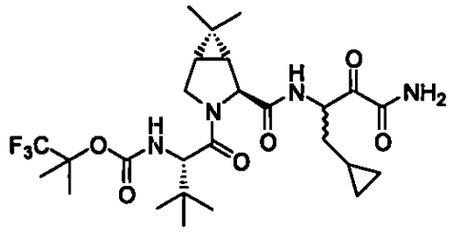
53. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:



54. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:

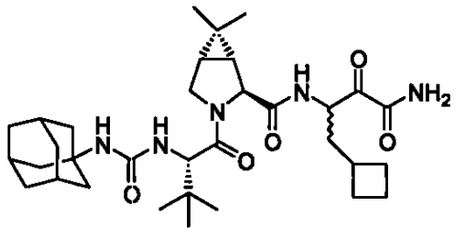


55. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:

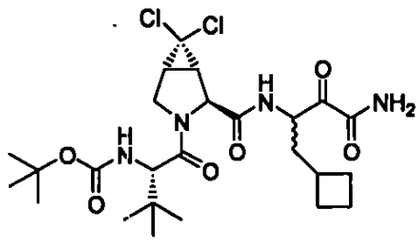


56. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho

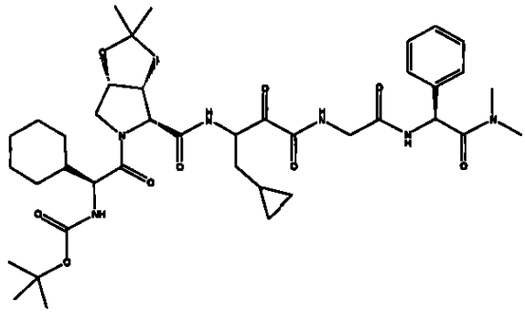
compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:



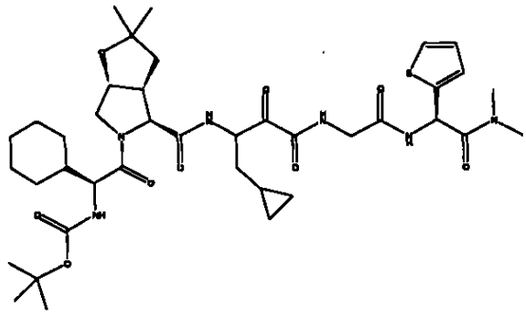
57. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:



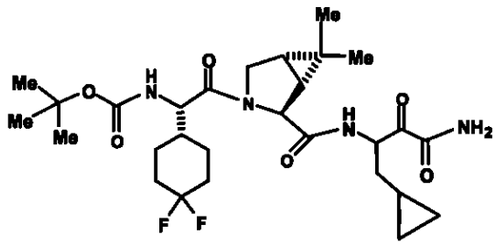
58. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:



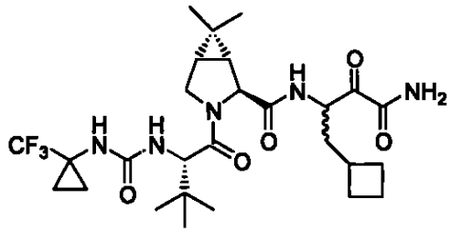
59. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:



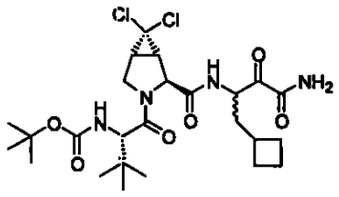
60. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:

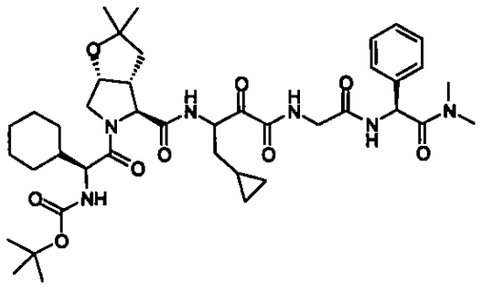


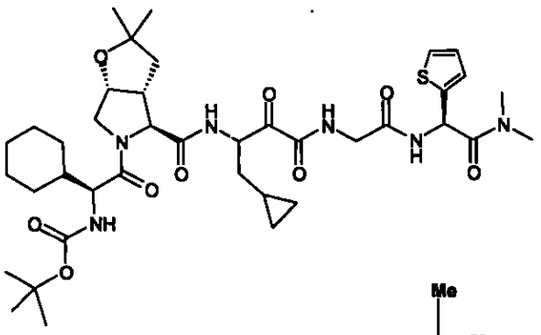
61. Un compuesto que presenta actividad inhibidora de la proteasa del HCV, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto tiene la estructura general que se muestra a continuación:

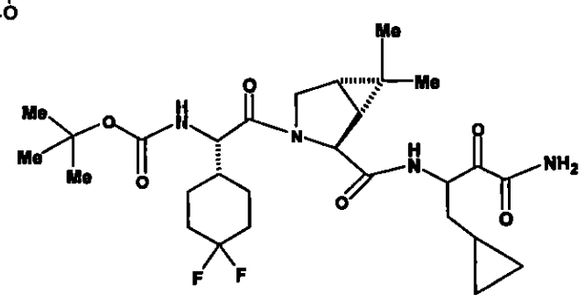


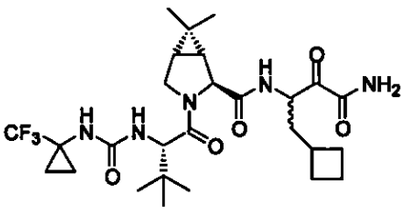
62. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto se selecciona de los siguientes:

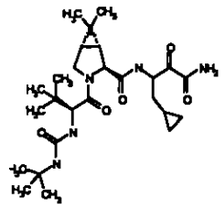


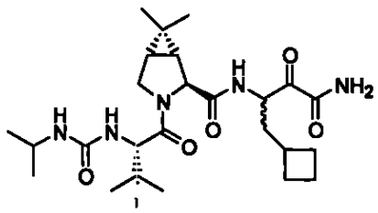


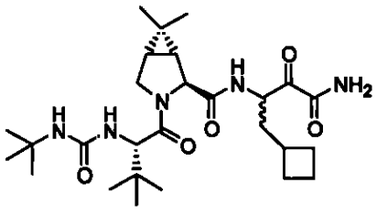


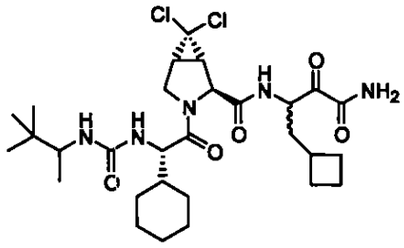


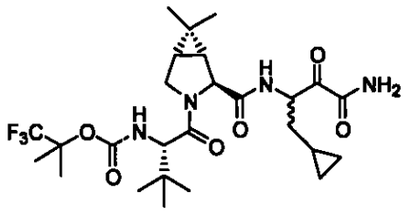


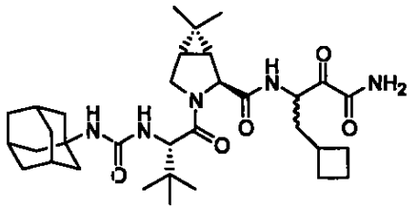










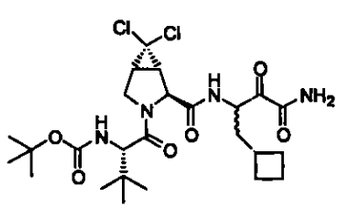


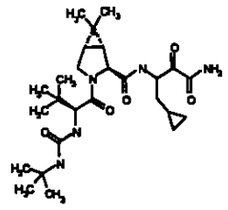
63. La composición farmacéutica de la reivindicación 62, que contiene adicionalmente un agente antiviral.

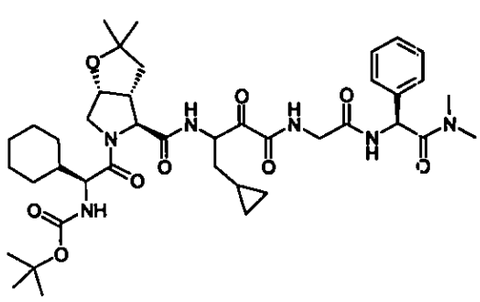
64. La composición farmacéutica de la reivindicación 63, que aún adicionalmente contiene un interferón o un conjugado PEG-interferón alfa.

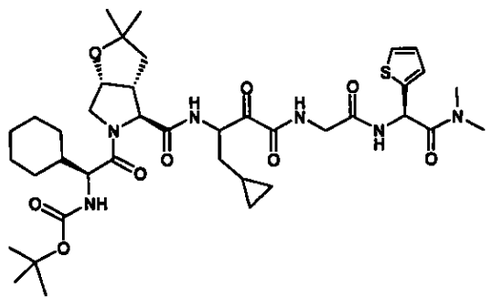
65. La composición farmacéutica de la reivindicación 64, en la cual dicho agente antiviral es ribavirina y dicho interferón es α-interferón.

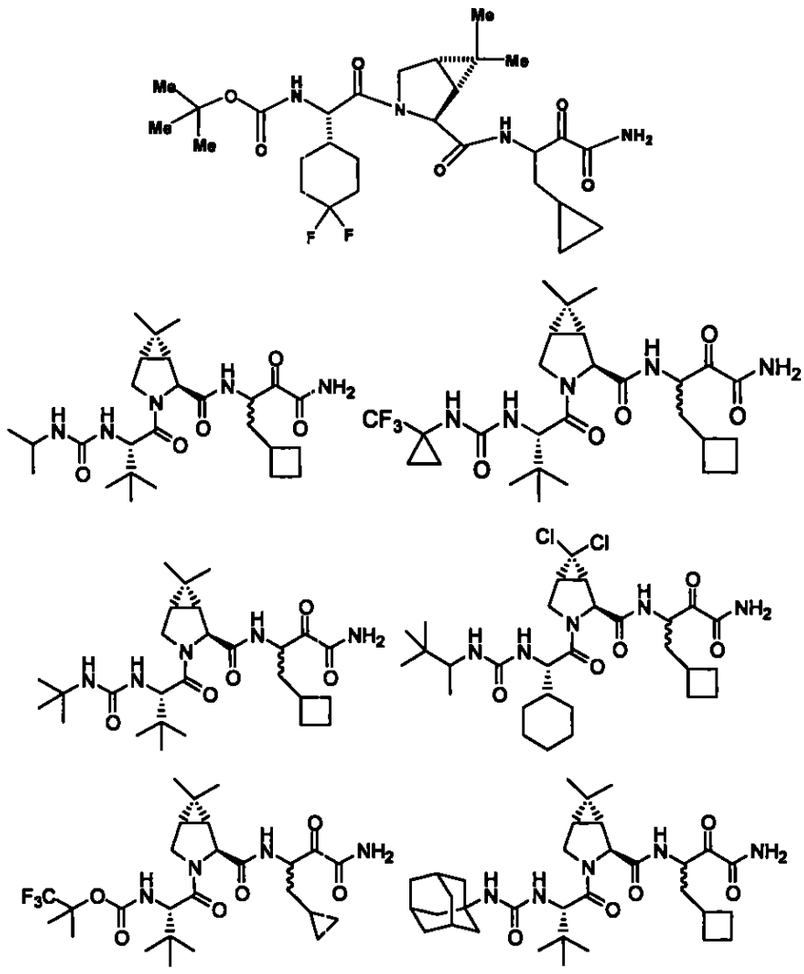
66. Un método de tratamiento de trastornos asociados con el HCV, dicho método comprende la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento, una composición farmacéutica que comprende cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto, o los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de dicho compuesto, o las sales o los solvatos aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, o de dicho profármaco, dicho compuesto se selecciona de los siguientes:



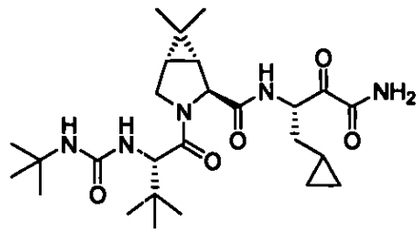




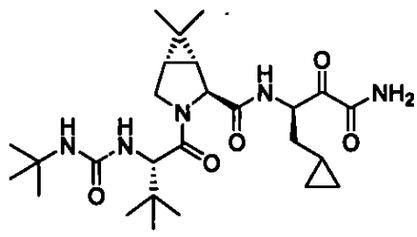




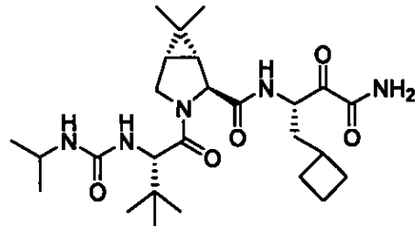
67. Un compuesto según la reivindicación 52, el cual tiene la siguiente fórmula:



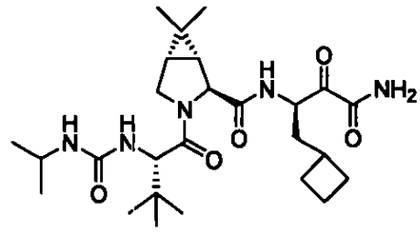
68. Un compuesto según la reivindicación 52, el cual tiene la siguiente fórmula:



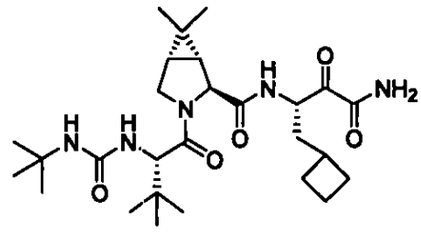
69. Un compuesto según la reivindicación 53, el cual tiene la siguiente fórmula:



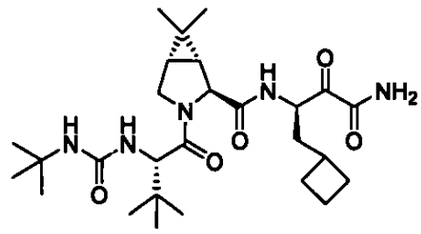
70. Un compuesto según la reivindicación 53, el cual tiene la siguiente fórmula:



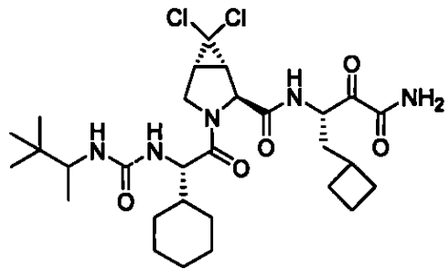
71. Un compuesto según la reivindicación 54, el cual tiene la siguiente fórmula:



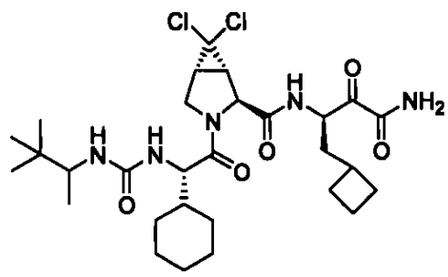
72. Un compuesto según la reivindicación 54, el cual tiene la siguiente fórmula:



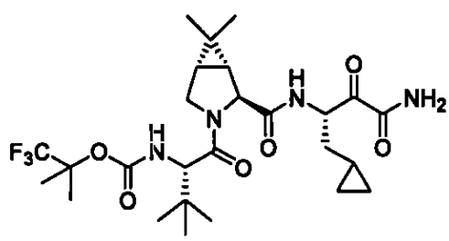
73. Un compuesto según la reivindicación 55, el cual tiene la siguiente fórmula:



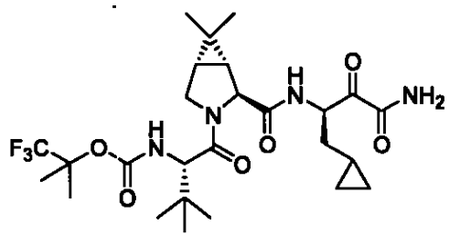
74. Un compuesto según la reivindicación 55, el cual tiene la siguiente fórmula:



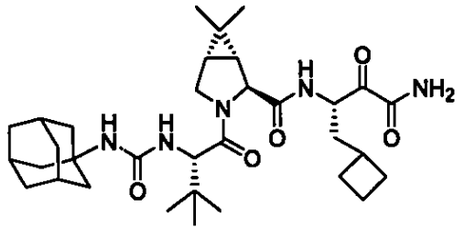
75. Un compuesto según la reivindicación 56, el cual tiene la siguiente fórmula:



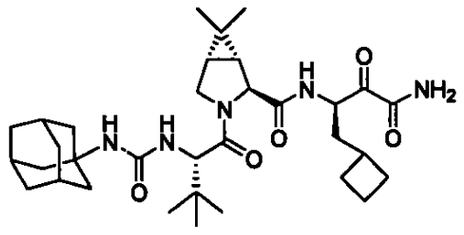
76. Un compuesto según la reivindicación 56, el cual tiene la siguiente fórmula:



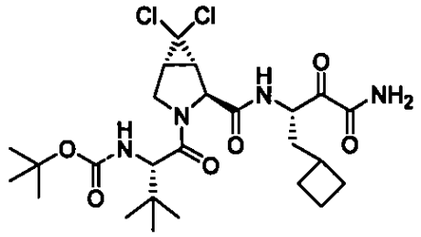
77. Un compuesto según la reivindicación 57, el cual tiene la siguiente fórmula:



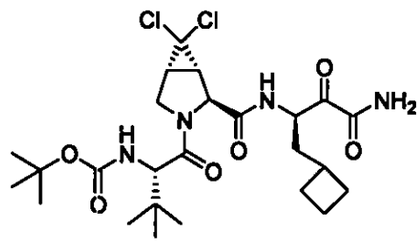
78. Un compuesto según la reivindicación 57, el cual tiene la siguiente fórmula:



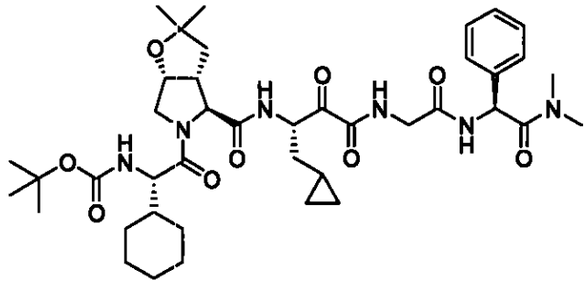
79. Un compuesto según la reivindicación 58, el cual tiene la siguiente fórmula:



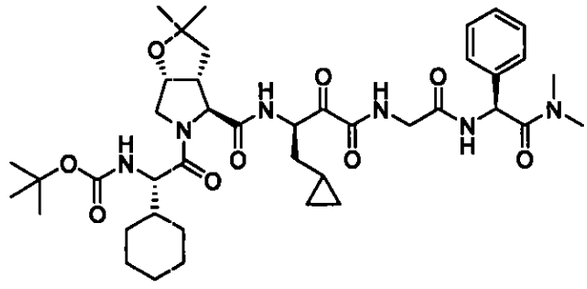
80. Un compuesto según la reivindicación 58, el cual tiene la siguiente fórmula:



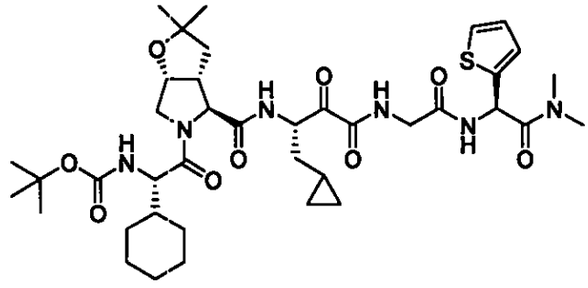
81. Un compuesto según la reivindicación 59, el cual tiene la siguiente fórmula:



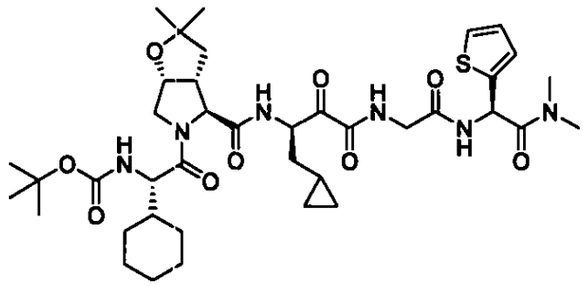
82. Un compuesto según la reivindicación 59, el cual tiene la siguiente fórmula:



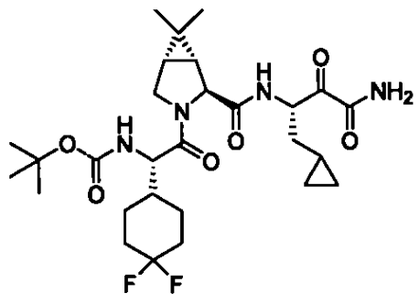
83. Un compuesto según la reivindicación 60, el cual tiene la siguiente fórmula:



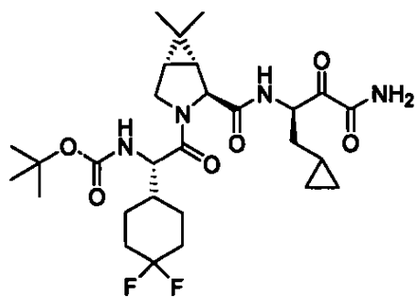
84. Un compuesto según la reivindicación 60, el cual tiene la siguiente fórmula:



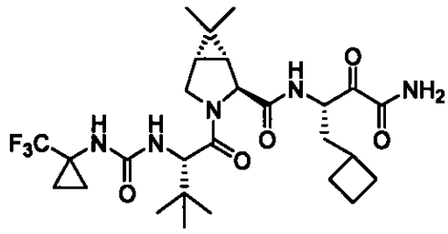
85. Un compuesto según la reivindicación 61, el cual tiene la siguiente fórmula:



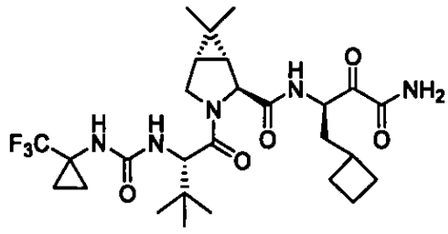
86. Un compuesto según la reivindicación 61, el cual tiene la siguiente fórmula:



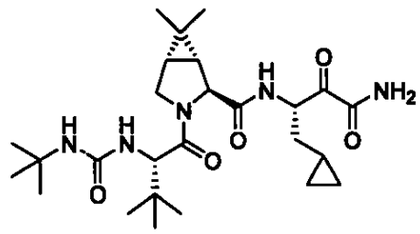
87. Un compuesto según la reivindicación 62, el cual tiene la siguiente fórmula:

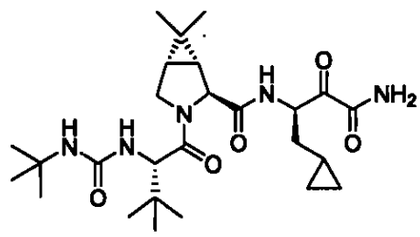


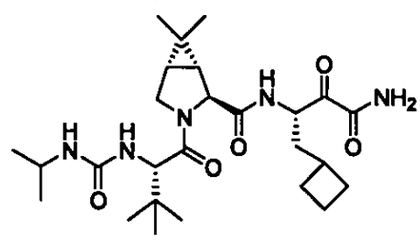
88. Un compuesto según la reivindicación 62, el cual tiene la siguiente fórmula:

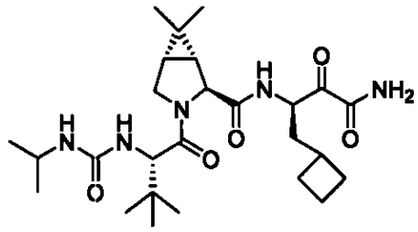


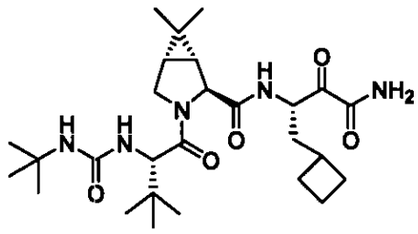
89. La composición farmacéutica de la reivindicación 63, donde dicho compuesto se selecciona de los siguientes:

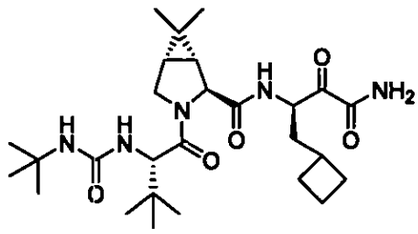


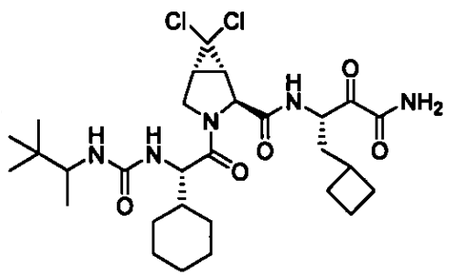


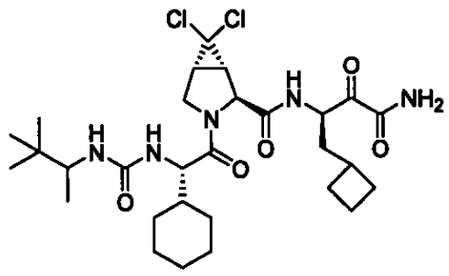


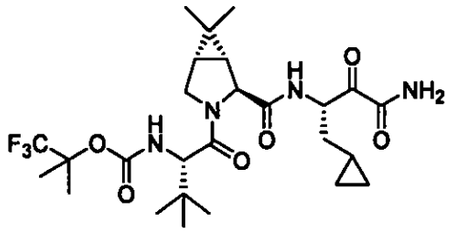


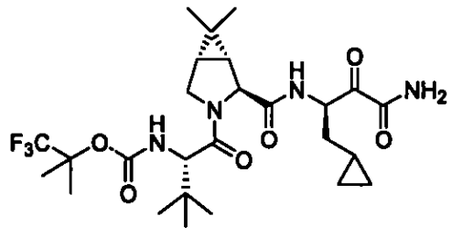


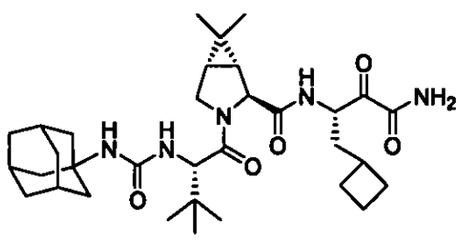


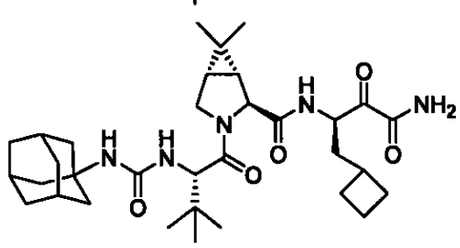


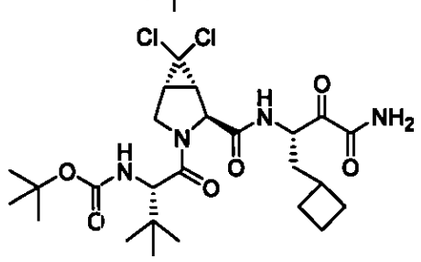


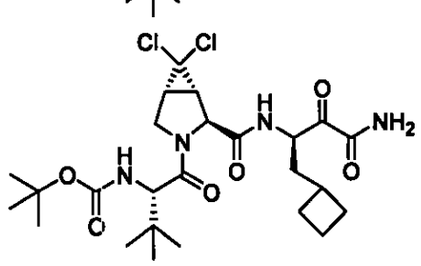


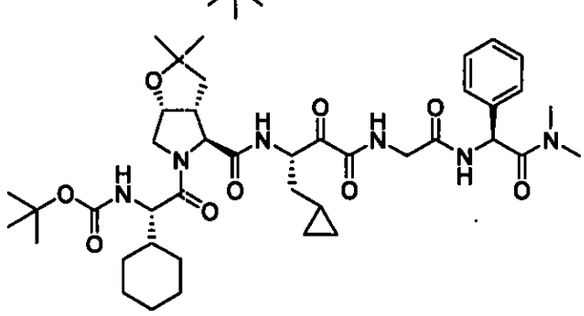


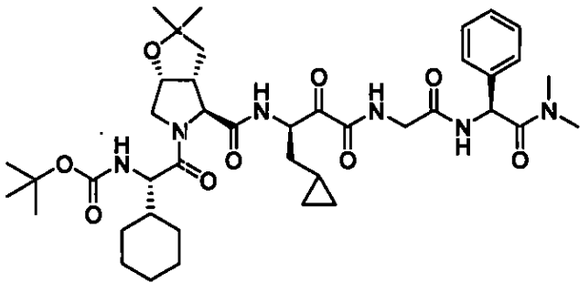


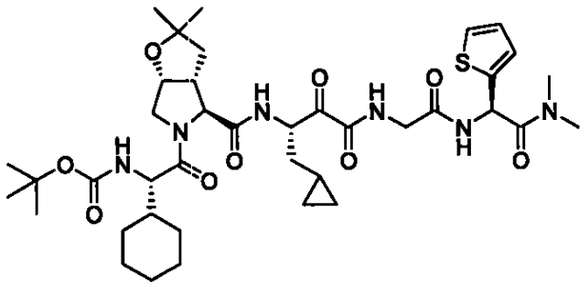


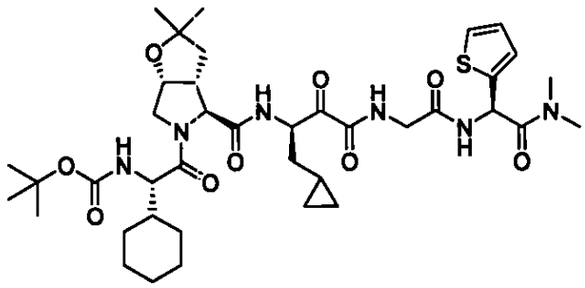


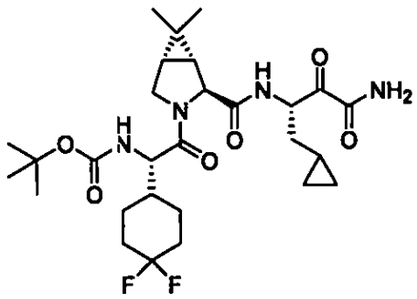


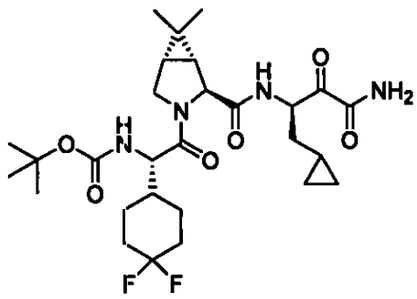


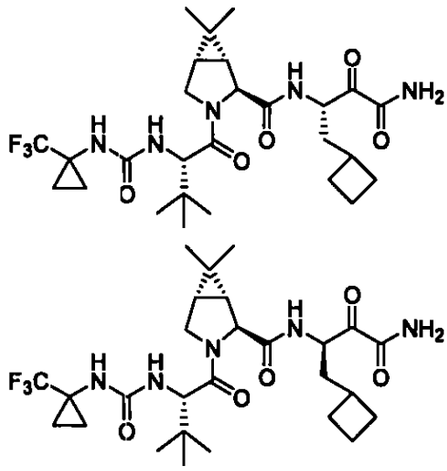










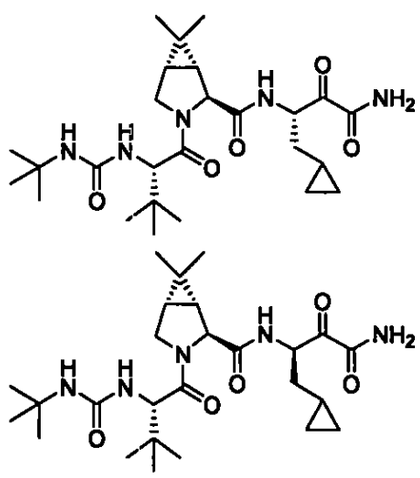


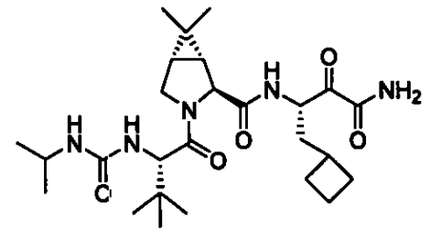
90. La composición farmacéutica de la reivindicación 89, que contiene adicionalmente un agente antiviral.

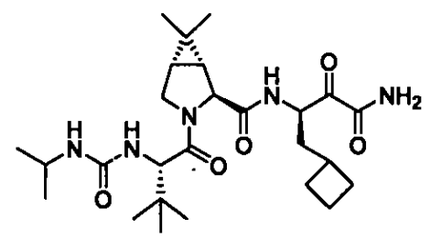
91. La composición farmacéutica de la reivindicación 90, que contiene adicionalmente un interferón ó un conjugado de interferón-pegilado.

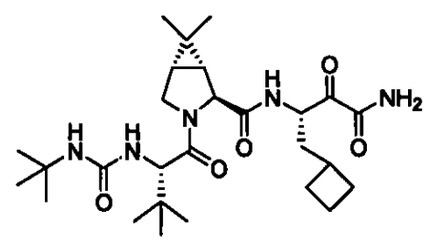
92. La composición farmacéutica de la reivindicación 91, donde dicho agente antiviral es ribavirina y dicho interferón es interferón-alfa.

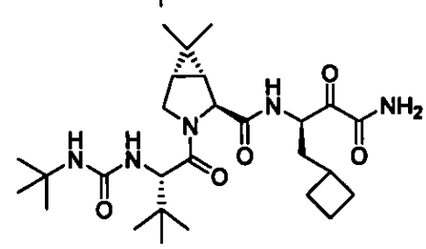
93. El método de la reivindicación 66, donde dicho compuesto se selecciona de los siguientes:

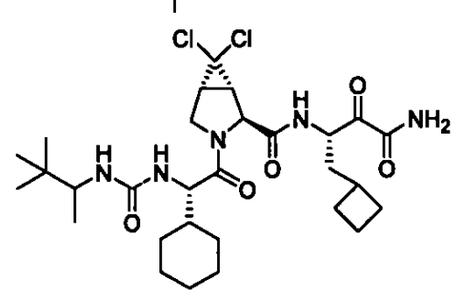


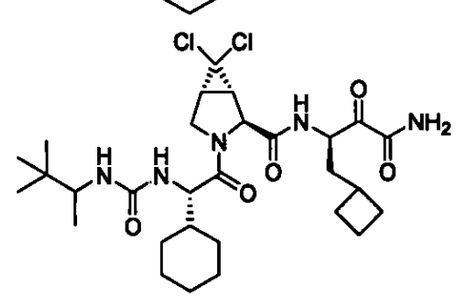


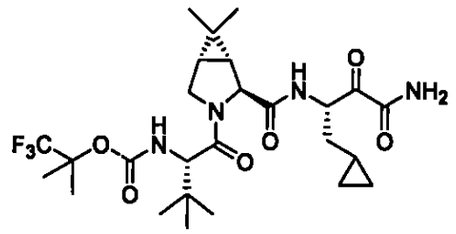


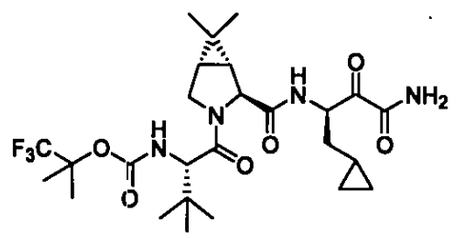


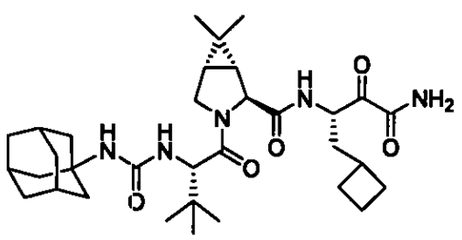


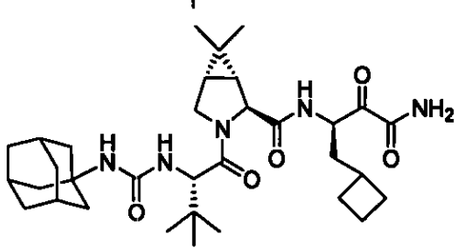


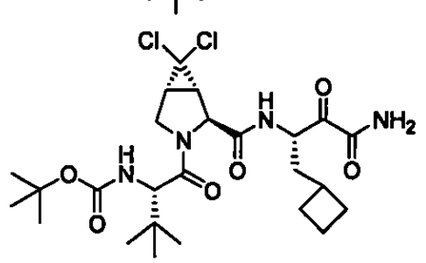


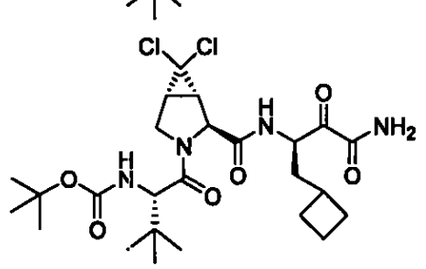


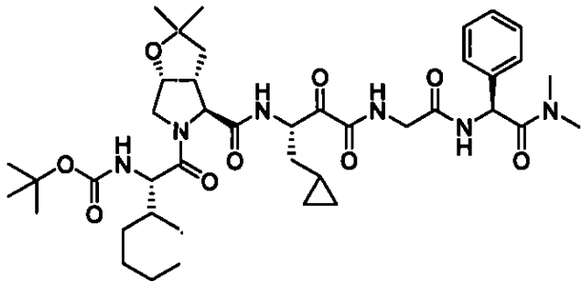


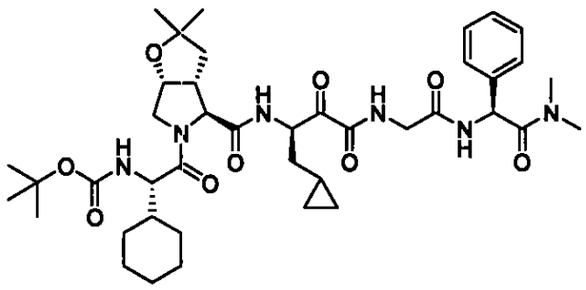


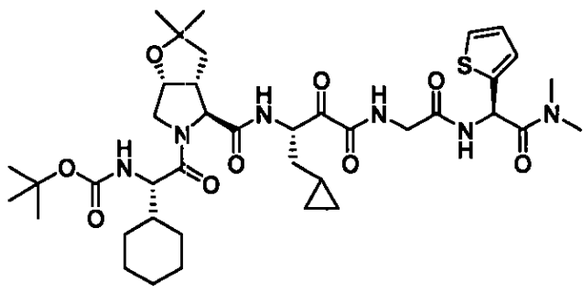


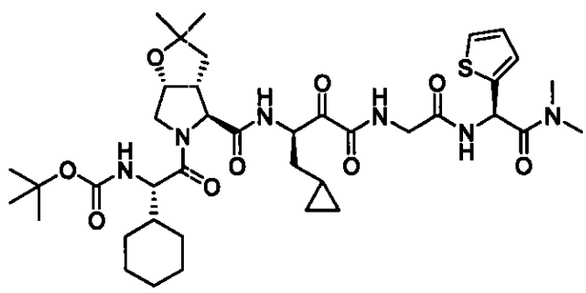


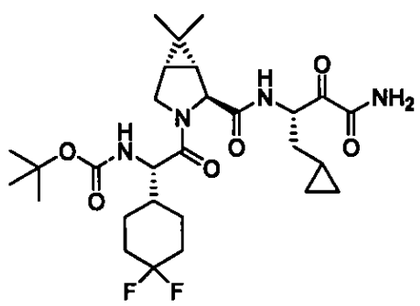


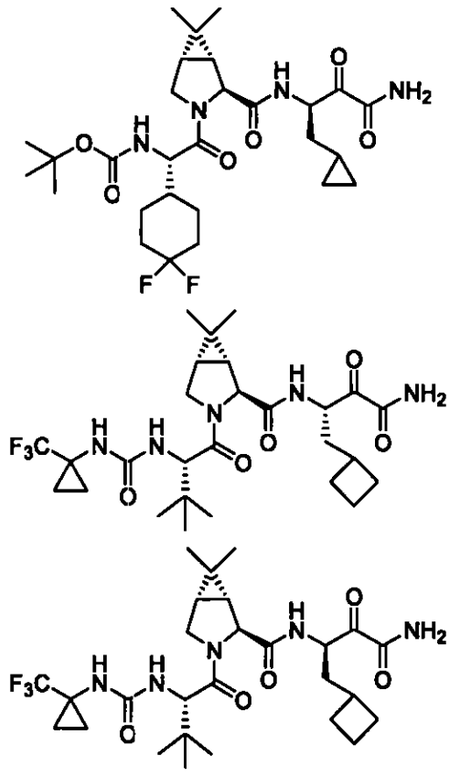












94. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto, que incluye enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros,. racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o de dicha prodroga, donde dicho compuesto se selecciona de un compuesto de la reivindicación 1, donde dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un interferón.

95. La composición farmacéutica de la reivindicación 94, donde dicho interferón es interferón-alfa o interferón pegilado.

96. La composición farmacéutica de la reivindicación 95 conveniente para administración oral o subcutánea.

97. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto, que incluye enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos de dicho compuesto, o de dicha

prodroga, donde dicho compuesto se selecciona de un compuesto de la reivindicación 39, donde dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un interferón.

98. La composición farmacéutica de la reivindicación 97, donde dicho interferón es interferón-alfa o interferón pegilado.

99. La composición farmacéutica de la reivindicación 98, conveniente para administración oral o subcutánea.

100. La composición farmacéutica de la reivindicación 62 y un interferón.

101. La composición farmacéutica de la reivindicación 100, donde dicho interferón es interferón-alfa o interferón pegilado.

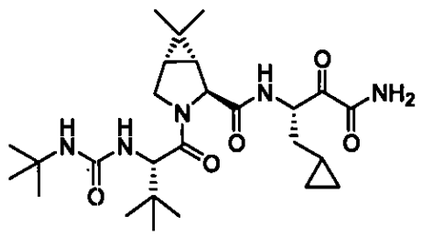
102. La composición farmacéutica de la reivindicación 101 conveniente para administración oral o subcutánea.

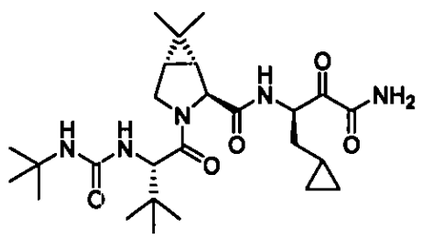
103. La composición farmacéutica de la reivindicación 94, que comprende adicionalmente un agente antiviral.

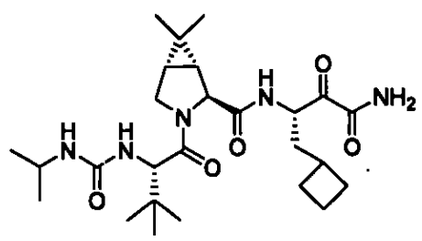
104. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto, que incluye prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o de dicha prodroga, donde dicho compuesto se selecciona de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 67 a 88, donde dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un interferón.

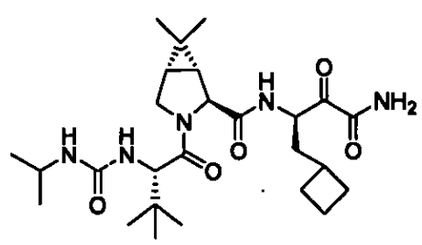
105. La composición farmacéutica de la reivindicación 89 que comprende adicionalmente un interferón.

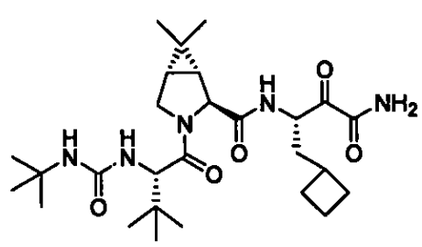
106. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo, que incluye prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o de dicha prodroga, donde dicho compuesto se selecciona de los siguientes:

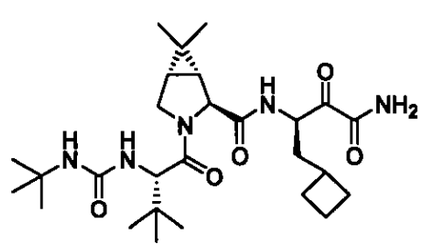


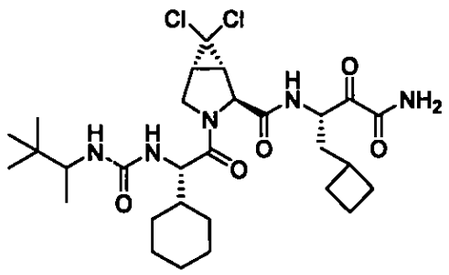


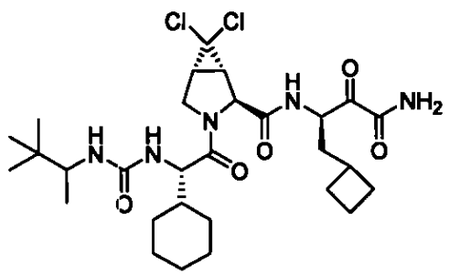


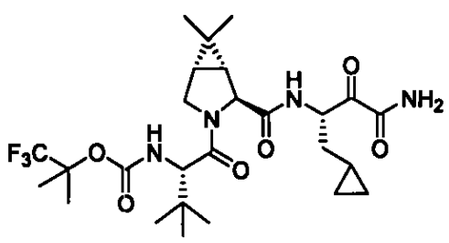


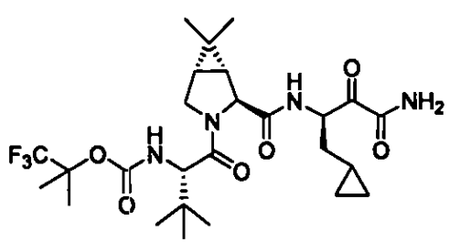


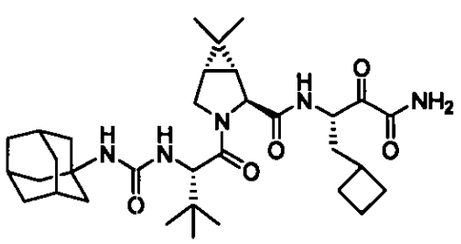


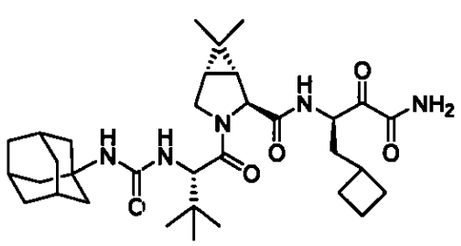


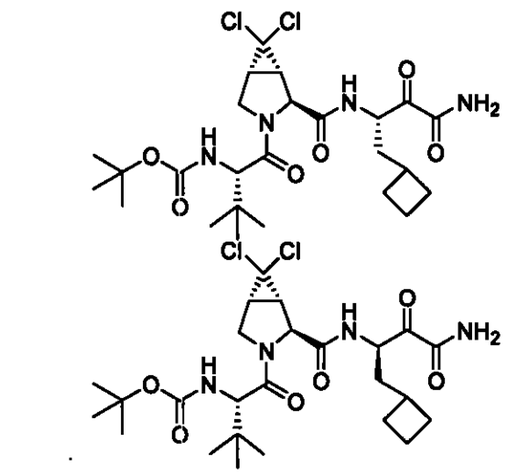


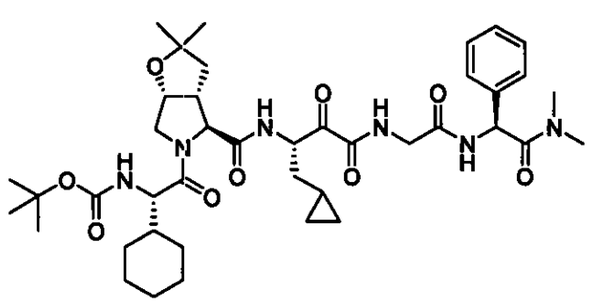


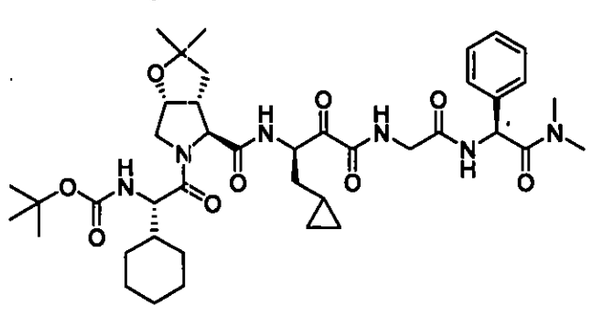


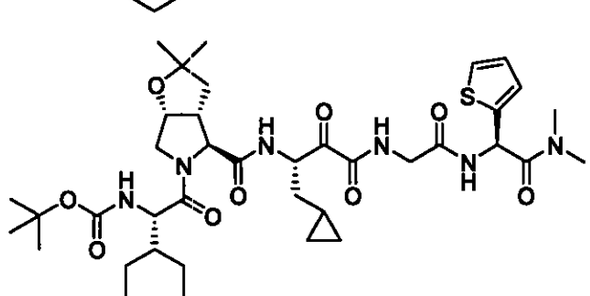


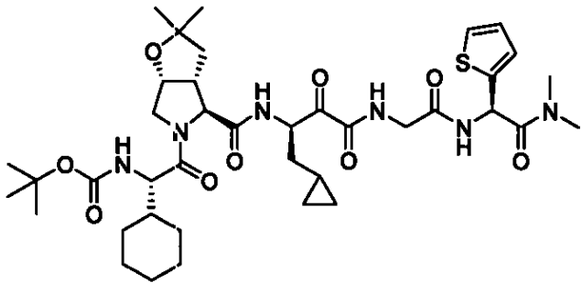


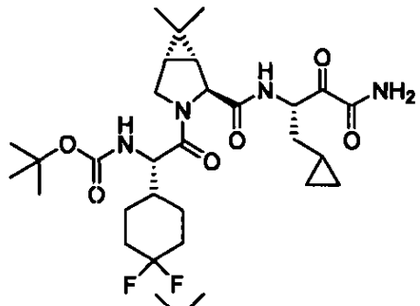


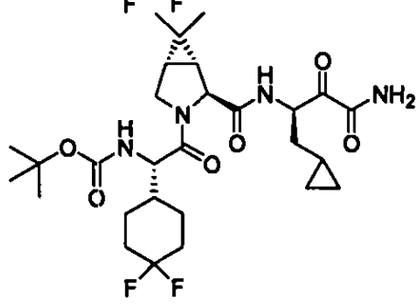


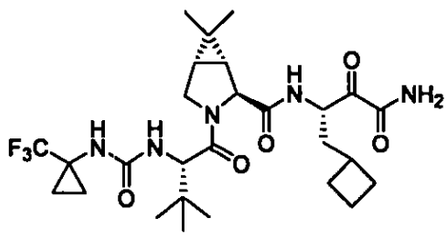


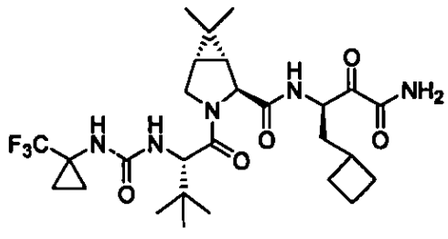












y dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un interferón.

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 2154

2157

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION
DENDREON CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	04 68146
	Solicitud internacional	US03/01430
	Fecha inicio fase nacional	18/08/2004
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	136
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 03 MAR. 2006

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

adpa10