

BOGOTÁ - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-118236.-00010-0000

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
UNIDAD DE PATENTES Y MARCAS
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA

83 5º PISO
nacho.com
macho.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-MERCK & CO., INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ÁNTRAX E
INHIBIDORES DEL FACTOR LETAL".-Clase A61K 31/00.-Expediente
número 04-118.236.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el primero de Agosto de 2008.
2. Con el fin de responder a las objeciones de claridad expuestas por el señor Examinador en el Concepto Técnico N° 1608, me permito presentar las siguientes modificaciones realizadas en la descripción y en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, por medio de las cuales se superan completamente dichas objeciones.
3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

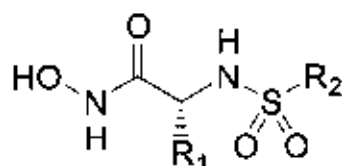
El señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

Descripción

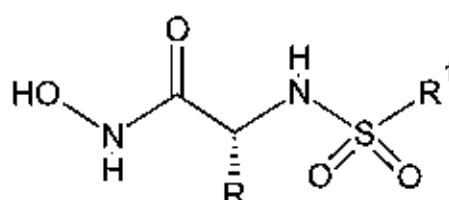
"En la descripción se debe corregir los subíndices de los R de las tablas 1 y 2 de acuerdo a la estructura de los compuestos, para que se conserven las posiciones y los significados de los sustituyentes R y R1"

Atendiendo a lo anterior, el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en la descripción:

- a) Se ha reemplazado la estructura química general que aparecía originalmente en la página 10 de la descripción:



por la siguiente:

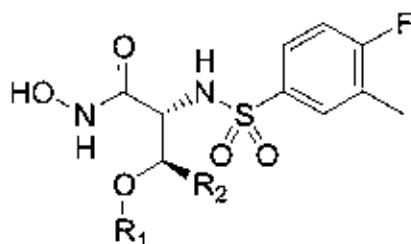


Como puede notarse, la modificación realizada consiste únicamente en el reemplazo de la variable R^1 por la variable R y de la variable R^2 por la variable R^1 .

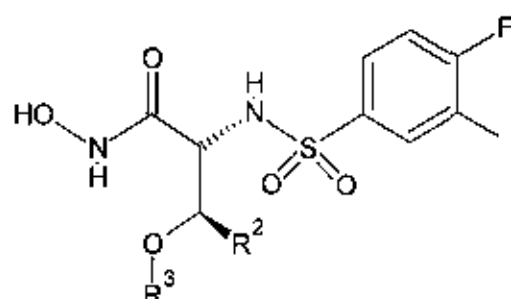
Asimismo, en dicha página 10 también se ha modificado el encabezado de la Tabla 1 mediante el reemplazo de los términos R_1 y R_2 , por los nuevos términos R y R^1 , respectivamente.

Dichas modificaciones han sido realizadas con el único propósito de conservar las posiciones y significados de las variables R y R^1 a lo largo de la descripción; y,

- b) Se ha reemplazado la estructura química general que aparecía originalmente en la página 24 de la descripción:



Por la siguiente estructura química general:



Como puede notarse, la modificación realizada implica únicamente el reemplazo de la variable R^1 por la variable R^3 , y de la variable R_2 por la variable R^2 .

Asimismo, en dicha página 24 también se ha modificado el encabezado de la Tabla 2 mediante el reemplazo del término R_1 , por el nuevo término R^3 .

Finalmente, resulta de gran importancia mencionar que dichas modificaciones han sido realizadas con el fin de proporcionar a las diferentes variables mencionadas en la solicitud, significados y posiciones que sean consistentes a lo largo de toda la descripción.

En vista de lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que la nueva descripción de la presente solicitud cumple a cabalidad con los requisitos de claridad y concisión exigidos en el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000.

Reivindicaciones

- ***"En la reivindicación 1, especificar cuales son los anillos heterocicloalquilo para el sustituyente R.***

Para R1, el arilo sustentado es el fenilo, por lo tanto arilo C_6-C_{10} es muy amplio.

Lo anterior de conformidad con los ejemplos presentados"

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en la reivindicación 1:

- En la definición de la variable R y de conformidad con los ejemplos revelados a lo largo de la presente solicitud, el término "heterocicloalquil

255
255

C₃-C₁₀" ha sido reemplazado por el término "tetrahidropiraniil ó piperidiil";
y,

- b) En la definición de la variable R¹, el término "aril C₆-C₁₀" ha sido reemplazado por el término "fenil".

Ahora bien, en este punto resulta de gran importancia resaltar que como consecuencia de la modificación descrita en el literal b, ha sido necesario eliminar la reivindicación 2 actualmente presentada, toda vez que la información revelada en esta última reivindicación equivale a lo planteado en la nueva reivindicación 1.

Finalmente, me permito señalar que las modificaciones realizadas en la reivindicación 1 de la solicitud en cuestión limitan drásticamente el alcance de dicha reivindicación, con lo cual se cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad estipuladas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

- ***"En la reivindicación 3, dado que esta es dependiente de la reivindicación 1 y que Ra es seleccionada de alquil C1-C6 y halógeno, no se le puede dar a Ra los significados de naftil y 5-(2-piridil)tiofen-2-il)."***

Sobre este particular, me permito manifestar que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido modificar la reivindicación 3 actualmente presentada (nueva reivindicación 2) mediante la eliminación de los términos "naftil" y "5-(2-piridil)tiofen-2-il", con lo cual se supera satisfactoriamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

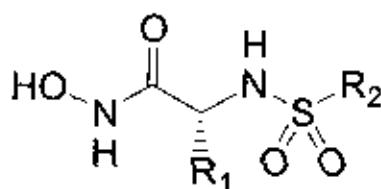
- ***"En las reivindicaciones 3, 4, 5 referidas a compuestos, se menciona la expresión "o una mezcla de ellos", dicha expresión no es clara porque está incluyendo mezcla de compuestos lo cual corresponde a una composición. Se sugiere incluir esa mezcla en la reivindicación 6, la cual se refiere a la composición."***

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que el solicitante ha decidido modificar las reivindicaciones 3, 4 y 5 actualmente presentadas (nuevas reivindicaciones 2, 3 y 4) mediante la eliminación de la expresión "o una mezcla de ellos". Adicionalmente, resulta de gran importancia mencionar que dicha modificación también ha sido realizada en la reivindicación 1 de la presente solicitud.

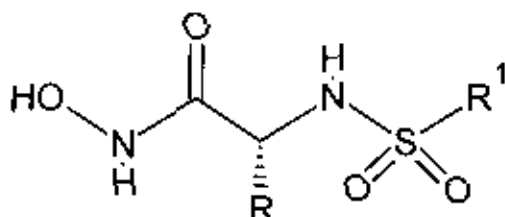
Como consecuencia de lo anterior y teniendo en cuenta la sugerencia del señor Examinador, el solicitante ha decidido establecer en la reivindicación 6 actualmente presentada (nueva reivindicación 5) que **la composición allí revelada comprende un compuesto o una mezcla de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, junto con un transportador farmacéuticamente aceptable.**

- **"En la reivindicación 4, debe corregir los subíndices de los R de la tabla 1 de acuerdo a la estructura de los compuestos, para que se conserven las posiciones y los significados de los sustituyentes R y R¹."**

Tal y como se realizó en la descripción de la presente solicitud (página 10), la reivindicación 4 actualmente presentada (nueva reivindicación 3) ha sido modificada mediante el reemplazo de la estructura química general:



por la siguiente estructura:



donde la modificación realizada consiste en el reemplazo de la variable R¹ por la variable R y de la variable R² por la variable R¹.

Adicionalmente, en dicha nueva reivindicación 3 se ha modificado el encabezado de la Tabla 1 mediante el reemplazo de los términos R₁ y R₂, por los nuevos términos R y R¹, respectivamente.

- **"En la reivindicación 5, se reclama el compuesto N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonyl)] amino-2-(4'-tetrahidropranil)-acetamida; el cual se está reclamando en la reivindicación 4; lo anterior sería innecesario."**

Frente a este particular, me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar de la reivindicación 4 actualmente presentada (nueva reivindicación 3) el compuesto N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranyl)-acetamida.

Como consecuencia de lo anterior, el solicitante ha decidido modificar únicamente la dependencia de la reivindicación 5 actualmente presentada (nueva reivindicación 4), toda vez que el compuesto mencionado en dicha reivindicación ya no hace parte de la lista de compuestos establecida en la reivindicación precedente, de la cual era dependiente.

Por lo tanto, la nueva reivindicación 4 se lee ahora como sigue:

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es:

N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranyl)-acetamida, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Finalmente, y de conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la invención en cuestión, me permito manifestar que la presente solicitud cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

4. **CONCLUSIÓN**

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente el cual consta de 5 Reivindicaciones, es completamente claro que se han superado las objeciones de claridad expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

5. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Recibo número 08-80,914, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (ii) Copia del Capítulo Descriptivo y del nuevo Capítulo Reivindicatorio (compuesto por 5 Reivindicaciones), en los cuales se han realizado los cambios mencionados en el presente memorial.

258
250

6. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENCIA PERSONAL

Bogotá, D.C.

14 OCT 2008

NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ

Comparecen:

Alicia Lloreda Ricaurte

que:

39690713
53215

y declara que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia



Alicia Lloreda Ricaurte

ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



259
257

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : OB - 80,914
FECHA : OCTUBRE 10 DE 2008

RECEIVED BY THE SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-118236-00010-0000
CANT. RENOVACION DE MARCAS Y LEAS COMERCIALES
10/10/2008

***** CONSIGNACION *****

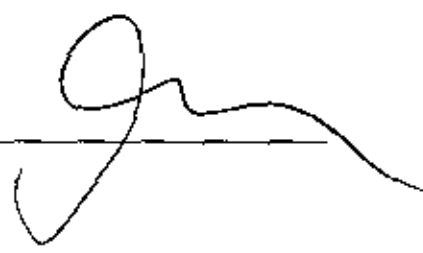
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALONSO Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4891972	10/10/2008	8,444,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENOVACION	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-04-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: OCHENTA TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ÁNTRAX E INHIBIDORES DEL FACTOR LETAL

5

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de fórmula I, y un método para el
tratamiento del ántrax o inhibición del factor letal mediante la administración de una
composición que contiene un compuesto de fórmula I y un transportador
farmacéuticamente aceptable. Esta invención además se refiere al uso de los
compuestos de fórmula I para tratar otras enfermedades relacionadas con la infección
del ántrax.

15

20

25

COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ÁNTRAX E INHIBIDORES DEL FACTOR LETAL

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Las referencias citadas en la presente solicitud no son reconocidas como estado de la técnica respecto a la invención reivindicada.

El ántrax es una infección bacterial producida por *Bacillus anthracis*. Las endosporas del *Bacillus anthracis* pueden entrar en el cuerpo a través de abrasiones en la piel, inhalación o ingestión. El *Bacillus anthracis* produce una toxina
10 de ántrax que suele ser letal. (Dixon *et al.*, (1999) *N. Engl. J. Med.* 341, 815-26.)

La toxina ántrax consiste en tres proteínas, un componente receptor de unión designado antígeno protector, y dos componentes enzimáticos llamados el factor edema y el factor letal ("FL"). (Mock *et al.*, (2001) *Annu. Rev. Microbiol.* 55, 647-71.) El factor letal es una metaloproteasa dependiente de zinc que parece ejercer
15 efectos tóxicos mediante la hendidura de la proteinquinasa quinasa activada por mitógeno (en inglés *mitogen-activated protein kinase kinases* MKKs). (Vitale *et al.*, (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 248, 706-11, Vitale *et al.*, (2000) *Biochem. J.* 352 Pt 3, 739-45, Duesbery *et al.*, (1998) *Science* 280, 734-7, Duesbery *et al.*,
Publicación Internacional No. WO 99/50439, Fecha de Publicación Internacional 7
20 de Octubre de 1999.)

Vitale y colaboradores han utilizado microsecuencias para identificar los sitios en diferentes MKKs que son hendidos por el factor letal. (Ver Tabla 1, Vitale *et al.*, (2000) *Biochem. J.* 352 Pt 3, 739-45.) La escisión por el factor letal de
25 diferentes MKKs ocurre en la región N terminal precedida del dominio quinasa. La alineación de las secuencias que flanquean el sitio de escisión reveló motivos consenso: un residuo hidrofóbico en la posición P2 y P1', y al menos un residuo básico entre P4 y P7. (Vitale *et al.*, (2000) *Biochem. J.* 352 Pt 3, 739-45.)

El factor letal ha sido indicado para escindir péptidos sintéticos *in vitro*. (Hammond *et al.*, (1998) *Infect. Immun.* 66, 2374-8.) La escisión *in vitro* se
30 inhibió mediante 1,10 fenantrolina o EDTA 10 mM, ambos de los cuales quelatan zinc.

El *Bacillus anthracis* es una espota formada en un bacilo gram positivo, el cual es el agente etiológico del ántrax. El ántrax es una enfermedad que puede ser encontrada globalmente en zonas templadas (ej. América Central y del Sur,

Europa del Este y Sur, Asia, África, Medio este, y Caribe) y es transmisible a humanos a través del contacto o toma de productos animales contaminados (ej. comer carne poco hecha de animales infectados). Los animales salvajes tales como el ciervo, ñu, elefantes y ganado doméstico, tal como cabras, ovejas, vacas, caballos, y cerdos tienen un alto riesgo de contraer la enfermedad. El contagio generalmente ocurre al paecer en tierras contaminadas, comer pienso contaminado o beber de fuentes contaminadas de agua. Las esporas de *Bacillus anthracis* pueden permanecer viables en el suelo durante muchos años. Ver Helgason et al., *Applied and Environmental Microbiology* 2000 66(6) pgs. 2627-2630; Wber et al., *Antimicrob Agents and Chemotherapy* 1988 32(5): 642-645; y Doganay et al., *Scand. J. Inf. Dis.* 1991 23:333-335 para más datos del *Bacillus anthracis*.

En los hombres pueden ocurrir tres formas de infecciones de ántrax, cutánea, gastrointestinal e inhalacional. Con la forma cutánea, las infecciones ocurren cuando la bacteria o spora entran a través de la piel por un corte o una abrasión, Ver Synder, J.W., Shapiro, D.S., Gilchrist, M.J.R., et al., "*Basic Diagnostic Testing Protocols for Level A Laboratories (For The Presumptive Identification of Bacillus anthracis)*" en www.ban.asm.la.cp.102401f, Oct. 24, 2001, pgs. 1-20 y Dixon, et al., *NEJM* 341:815-826 Sept 9, 1999 Número 11. Los síntomas de la infección de la piel son generalmente aumento de picazón o granos que parecen picotazos de insectos. En uno o dos días, los picotazos o picotazo se desarrollan para formar una vesicular llena de fluido, la cual se rompe para formar una ulcera dolorosa con una característica área negra necrótica (muerta) en el centro. Si no se trata, la muerte puede ocurrir, sin embargo, las muertes son raras si los antibióticos apropiados son administrados.

El ántrax gastrointestinal generalmente ocurre por la consumición de carne contaminada con la bacteria, la cual resulta en una inflamación aguda del tracto intestinal. Los signos son nauseas, pérdida de apetito, vómitos, fiebre, y junto con el dolor abdominal, los vómitos de sangre y las diarreas severas son indicativas del ántrax gastrointestinal. La ratio de mortalidad para esta forma de ántrax humano se estima en un 25%-60%.

La inhalación de ántrax ocurre mayoritariamente como el resultado del desarrollo intencional de un aerosol de *Bacillus anthracis*, por ejemplo en un acto de bioterrorismo. Esta forma de infección humana de ántrax tiene normalmente un período de incubación de uno a seis días, con fiebre, indisposición, fatiga, una tos seca y/o molestias en el pecho a veces siendo los primeros signos. Estos síntomas iniciales suelen estar seguidos por un corto periodo de mejora, seguido por un abrupto

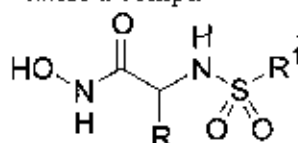
desarrollo de dificultades severas respiratorias con respiración cansada, perspiración, y color de piel azulado. La muerte normalmente ocurre entre 24-36 horas después del comienzo de las dificultades respiratorias a pesar del tratamiento agresivo.

- 5 La mayoría de las cepas de *Bacillus anthracis* son sensibles a un amplio rango de antibióticos. Las terapias prescritas comúnmente hoy en día son ciprofloxacina, penicilina, o doxiciclina. Sin embargo, la eficacia y los efectos secundarios de estos agentes no son los ideales.

- 10 Mientras los antibióticos pueden matar la bacteria que causa el ántrax, la toxina tripartita del ántrax continua dañando el cuerpo incluso cuando las propias bacterias están muertas. Por ello, todavía existe la necesidad de unas terapias efectivas con eficacia mejorada, con pocos o sin efectos secundarios los cuales inhiben la capacidad del factor letal para escindir moléculas hospedadoras importantes.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

- 15 La invención se refiere a compuestos nuevos de fórmula I.



FORMULA I

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, diastereómero o éster hidrolizable in vivo o mezcla de ellos, donde,

- 20 R^1 representa $\text{C}_6\text{-10}$ aril, $\text{C}_5\text{-10}$ heteroaril o $\text{C}_5\text{-10}$ heterocíclico, dicho arilo, heteroarilo y heterocíclico están opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos de R^a

- 25 R^a representa $\text{C}_1\text{-6}$ alquil, halógeno, OH, aril($\text{C}_1\text{-6}$)alquil, ($\text{C}_1\text{-6}$)alcoxi, ($\text{C}_1\text{-6}$)alcoxi($\text{C}_1\text{-6}$)alquil, halo($\text{C}_1\text{-6}$)alquil, nitro, amino, mono- o di-N-($\text{C}_1\text{-6}$)alquilamino, acilamino, aciloxi, carboxi, carboxi sales, carboxi ésteres, carbamoil, mono- y di-N-($\text{C}_1\text{-6}$)alquilcarbamoil, ($\text{C}_1\text{-6}$)alcoxycarbonil, ariloxycarbonil, ureido, guanidino, sulfonilamino, aminosulfonil, ($\text{C}_1\text{-6}$)alquiltio, ($\text{C}_1\text{-6}$)alquilsulfinil, ($\text{C}_1\text{-6}$)alquilsulfonil, heterocíclico, heterocíclico($\text{C}_1\text{-6}$)alquil; y

30

R representa C₁₋₈ alquil, C₃₋₁₀ cicloalquil, C₃₋₁₀ heterocicloalquil, C₅₋₁₀ heteroaril, o C₅₋₁₁ heterociclil, dicho heteroaril y heterociclil están opcionalmente substituidos con de 1 a 3 grupos de R^a y dicho alquil, opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo consistente en aril, heterociclil, (C₁₋₆)alquiltio, ciano, heteroaril, guanidino, ((1-aminoetil)carbonil)amino, ((aminometil)carbonil)amino, ((2-amino)prop-2-il) carbonil)amino, acetamido, 4-(aminometil)fenil, tio, t-butil sulfonil, (C₂₋₆)alqueniltio, (C₂₋₆)alquiniltio, amino, mono- o di-(C₁₋₆)alquilamino, ariltio, heterociciltio, (C₁₋₆)alcoxi, aril(C₁₋₆)alcoxi, aril(C₁₋₆)alquiltio, cicloalquil, cicloalquenil, carboxi y ésteres de ellos, hidroxil y halógeno.

Esta invención además se refiere al uso de los compuestos de fórmula I en el tratamiento del ántrax y otras enfermedades relacionadas con la infección del ántrax.

Este y otros aspectos de la invención se realizarán bajo la inspección de la invención como un todo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a los compuestos de fórmula I, y un método para el tratamiento del ántrax o inhibición del factor letal mediante administración, preferentemente intravenosa o intramuscular, de una composición que contiene un compuesto de fórmula I y un transportador farmacéuticamente aceptable.

La invención se describe aquí en detalle utilizando términos definidos abajo a menos que otra cosa sea especificada.

Cuando alguna variable (ej. aril, heterociclo, R¹, R etc.) aparece más de una vez en algún constituyente, se define cada vez que aparezca independientemente de otras veces que se presente. También, combinaciones de substituyentes/ o variables son permitidas solo si de tales combinaciones resultan combinaciones estables.

El término "alquil" se refiere a un alcano monovalente (hidrocarbano) derivado de un radical desde 1 a 10 átomos de carbonos al menos que otra cosa se defina. Puede ser lineal, ramificado o cíclico. Preferentemente los grupos alquilo incluyen metil, etil, propil, isopropil, butil, t-butil, ciclopentil y ciclohexil. Cuando el grupo alquil se dice que está substituido con un grupo alquilo, esto es como decir "grupo alquilo ramificado".

Preferentemente, alquenil es C₂-C₆ alquenil.

Preferentemente, alquinil es C₂-C₆ alquinil.

- El cicloalquil es una especie de alquilo que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, a menos que otra cosa sea especificada, sin dobles enlaces alternos o resonantes entre átomos de carbono. Puede contener desde 1 a 4 anillos que están fusionados. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. El heterocicloalquilo se entiende que significa grupos anulares cicloalquilo los cuales consisten en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O, y S, e incluyendo algún bicíclico. Dicho heterocicloalquilo puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 3 grupos de R^a descritos aquí. Ejemplos de heterocicloalquilos son oxano, metiloxano, dioxano, pirano, tiolano, piperidina, pirrolidina, aziridina, azetidina, etc.

- Alcoxi se refiere a C₁-C₆ alquil-O-, con el grupo alquilo opcionalmente sustituido como se describe aquí. Ejemplos de los grupos alcoxi son metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y grupos isoméricos de ellos.

Halo es la forma abreviada para halógeno y se refiere a cloro, fluor, bromo y yodo.

- Como se usa aquí "aril" se entiende que significa algún anillo de carbono estable monocíclico o bicíclico de hasta siete miembros en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de tales elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo, o acenaftilo.

- El término heterociclil o heterocíclico, como se usa aquí, representa un monociclo estable de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico biciclo estable de 8 a 11 miembros el cual puede ser saturado o insaturado, y el cual consiste en átomos de carbono y desde uno a cuatro heteroátomos seleccionado del grupo consistente en N, O, y S, y que incluyen cualquier grupo biciclo en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos arriba está fusionado a un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo cual resulta en la formación de una estructura estable. Un sistema anular heterocíclico fusionado puede incluir anillos carbocíclicos y necesita incluir sólo un anillo heterocíclico. El término heterociclo o heterocíclico incluye moléculas de heteroarilo. Los ejemplos de tales elementos heterocíclicos incluyen, pero no están limitados a, azepinil, benzimidazolil, benzisoxazolil, benzo furazanil, benzopiranil,

- benzotipirani, benzofuril, benzotiazolil, benzotienil, benzoxazolil, cromani,
 cinolinil, dihidrobenzofuril, dihidrobenzotienil, dihidrobenzotipirani,
 dihidrobenzotipirani sulfona, 1,3-dioxolanil, furil, imidazolidinil, imidazolinil,
 imidazolil, indolinil, indolil, isocromani, isoindolinil, isoquinolinil, isotiazolidinil,
 5 isotiazolil, isotiazolidinil, morfolinil, naftiridinil, oxadiazolil, 2-oxoazepinil, oxazolil,
 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperdinil, 2-oxopirrolidinil, piperidil, piperazinil, piridil,
 pirazinil, pirazolidinil, pirazolil, piridazinil, pirimidinil, pirrolidinil, pirrolil,
 quinazolinil, quinolinil, quinoxalinil, tetrahidrofuril, tetrahidroisoquinolinil,
 tetrahidroquinolinil, tiamorfolinil, tiamorfolinil sulfoxido, tiazolil, tiazolinil,
 10 tienofuril, tienotienil, y tienil. Una materialización de los ejemplos de tales elementos
 heterocíclico incluyen, pero no está limitado a, azepinil, benzimidazolil,
 benzisoxazolil, benzofurazanil, benzopirani, benzotipirani, benzofuril,
 benzotiazolil, benzotienil, benzoxazolil, cromani, cinnolinil, dihidrobenzofuril,
 dihidrobenzotienil, dihidrobenzotipirani, dihidrobenzotipirani sulfona, furil,
 15 imidazolidinil, imidazolinil, imidazolil, indolinil, indolil, isocromani, isoindolinil,
 isoquinolinil, isotiazolidinil, isotiazolil, isotiazolidinil, morfolinil, naftiridinil,
 oxadiazolil, 2-oxoazepinil, oxazolil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperdinil, 2-
 oxopirrolidinil, piperidil, piperazinil, piridil, 2-piridinonil, pirazinil, pirazolidinil,
 pirazolil, piridazinil, pirimidinil, pirrolidinil, pirrolil, quinazolinil, quinolinil,
 20 quinoxalinil, tetrahidrofuril, tetrahidroisoquinolinil, tetrahidroquinolinil, tiamorfolinil,
 tiamorfolinil sulfoxido, tiazolil, tiazolinil, tienofuril, tienotienil, tienil y triazolil.

- Preferentemente, el heterociclo se selecciona a partir de 2-azepinonil,
 benzimidazolil, 2-diazapinonil, imidazolil, 2-imidazolidinonil, indolil, isoquinolinil,
 morfolinil, piperidil, piperazinil, piridil, pirrolidinil, 2-piperidinonil, 2-pirimidinonil,
 25 2-pirrolidinonil, quinolinil, tetrahidrofuril, tetrahidroisoquinolinil, y tienil.

- Como se utiliza aquí, "heteroaril" se entiende como un anillo de
 carbono monocíclico o bicíclico de hasta siete miembros en cada anillo, donde al
 menos un anillo es aromático, y donde de uno a cuatro átomos de carbono se
 reemplazan por un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en N, O, y S.
 30 Ejemplos de tales elementos heterocíclicos incluyen, pero no están limitados a,
 benzimidazolil, benzisoxazolil, benzofurazanil, benzopirani, benzotipirani,
 benzofuril, benzotiazolil, benzotienil, benzoxazolil, cromani, cinnolinil,
 dihidrobenzofuril, dihidrobenzofurani, dihidrobenzotienil, dihidrobenzotipirani,
 dihidrobenzotipirani sulfona, furil, imidazolil, indolinil, indolil, isocromani,
 35 isoindolinil, isoquinolinil, isotiazolil, naftiridinil, oxadiazolil, piridil, pirazinil,

267
157

pirazolil, piridazinil, pirimidinil, pirrolil, quinazolinil, quinolinil, quinoxalinil, tetrahidroisoquinolinil, tetrahidroquinolinil, tiazolil, tienofuril, tienotienil, tienil y triazolil.

5 En una materialización de esta invención relativa a los compuestos de fórmula I R es un heterocicloalquilo y todas las demás variables son como originalmente se describieron.

En otra materialización de esta invención relativo a los compuestos de fórmula I R es un heteroarilo y todas las demás variables son como se describieron originalmente.

10 En aún otra materialización de esta invención referente a los compuestos de fórmula I R¹ es un grupo fenilo opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos de R^a y R es un heterocicloalquilo, o grupo heteroarilo.

15 En aún otra materialización de la invención en relación con los compuestos de formula I R¹ es un grupo fenil substituido con de 1 a 3 grupos de metoxi, halógeno, metil, etil, propil, butil, naftil, 5-(2-piridil)tiofen-2-il o una mezcla de ellos, y R un heterocicloalquil o heteroaril.

En todavía otra materialización de esta invención en referencia a los compuestos de fórmula Ia R es un heterocicloalquilo y todas las demás variables son como originalmente se describieron.

20 En otra materialización de esta invención en relación con los compuestos de fórmula Ia R es un heteroarilo y todas las demás variables son como originalmente se describieron.

En otra materialización de esta invención en relación con los compuestos de fórmula Ia R es un C₁₋₄ alquil y todas las demás variables son como originalmente se describieron.

25 En aún otra materialización de esta invención referida a los compuestos de formula Ia R¹ es un grupo fenil opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos de R^a y R es un alquilo, heterocicloalquilo, o grupo heteroarilo.

30 En todavía otra materialización de la invención en relación con los compuestos de fórmula Ia R¹ es un grupo fenil substituido con de 1 a 3 grupos metoxi, halógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, naftilo, 5-(2-piridil)tiofen-2-il o una mezcla de ellos, y R es un alquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo.

Otra materialización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un transportador

35 farmacéuticamente aceptable.

Otra materialización de esta invención incluye el uso de un compuesto de fórmula I para la producción de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del ántrax y enfermedades relacionadas. Todavía en otra materialización de la invención el uso de un compuesto de fórmula I para la producción de un medicamento

5 que inhiba el factor letal.

Los compuestos de fórmula I pueden estar combinados con uno o más medicamentos seleccionados de agentes antibacterianos útiles clínicamente (como por ejemplo otras betalactamas o aminoglicósidos), inhibidores de beta-lactamasa, agentes bloqueantes de túbulos renales (ej. probenecid) e inhibidores del metabolismo

10 de enzimas (por ejemplo inhibidores de las dehidropeptidasas, por ejemplo propanoatos Z-2-acilamino-3-substituido tal como cilastatin) y aminoácidos N-acilados (por ejemplo ver la EP-A-178911) la cual reduce los efectos adversos en el riñón. Ejemplos de medicamentos que pueden combinarse con los compuestos de fórmula I son imipenem, meropenem, vancomicina, cilastatina, cefoxitina, penicilina,

15 ácido clavulánico, probenecida, tetraciclina, ciprofloxacina, norfloxacina o una mezcla de ellos. Es mejor que cuando el imipenem se utilice como un medicamento se utilice en combinación con cilastatina (dicha combinación se vende como PRIMAXIN®).

Salas farmacéuticamente aceptables indicadas de estos compuestos que se usan en la invención incluyen sales de adición ácida tales como clorhidrato,

20 bromohidrato, citrato, maleato y sales formadas con ácido fosfórico y sulfúrico. En otro aspecto las sales indicadas son sales básicas tales como las sales de metales alcalinos por ejemplo sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo como por ejemplo calcio o magnesio, una sal de una amina orgánica como por ejemplo

25 trietilamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, procaina, dibenzilamina, N,N-dibenziletilamina o aminoácidos como por ejemplo lisina. Las sales farmacéuticas aceptables preferentes son sales de sodio y potasio.

Ésteres hidrolizables in vivo son estos ésteres farmacéuticamente aceptables que hidroliza el cuerpo humano para producir un compuesto precursor.

30 Tales ésteres pueden ser identificados mediante la administración, ej. intravenosamente a un animal test, del compuesto testado y el subsecuente examen de los fluidos del cuerpo del animal testado. Adecuados ésteres hidrolizables a carboxi in vivo adecuados incluyen ésteres C1-6alcoximetil por ejemplo metoximetil, C1-6 ésteres alcaniloximetil por ejemplo pivaloiloximetil, ésteres ftalidil y ésteres

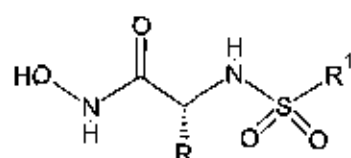
adicionales descritos en la patente US con No. 5,478,820, la cual se incorpora aquí como referencia en su integridad.

Los compuestos utilizados en esta invención son:

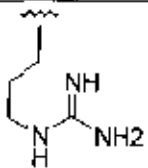
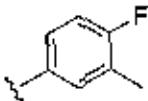
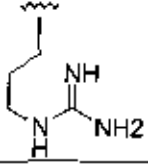
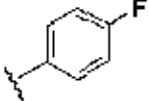
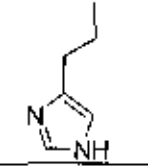
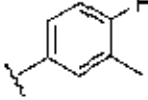
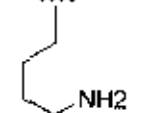
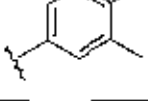
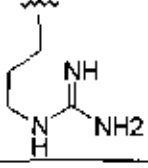
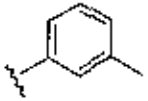
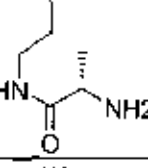
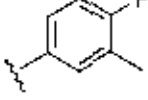
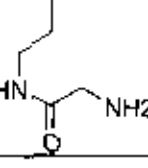
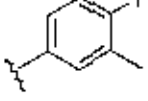
- N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-3-metilbutiramida;
- 5 N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-3-metilbutiramida;
- ~~_____~~ N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropirani)-acetamida;
- N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropirani)-acetamida;
- 10 N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-3-(S)-ciclopropilbutiramida; y sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, diastereómeros o ésteres hidrolizables in vivo o mezclas de ellos.

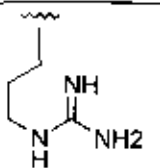
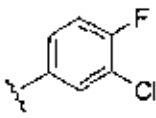
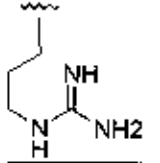
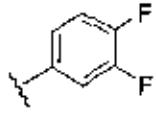
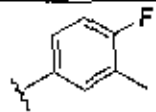
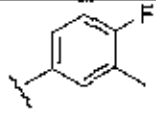
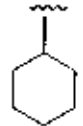
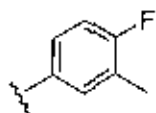
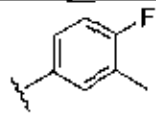
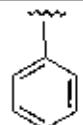
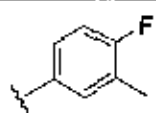
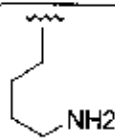
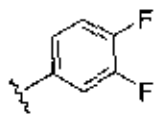
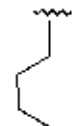
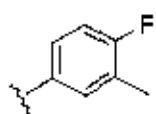
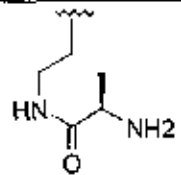
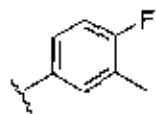
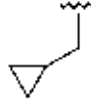
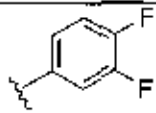
Los compuestos adicionales de esta invención se describen en la Tabla 1:

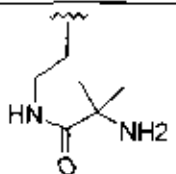
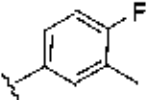
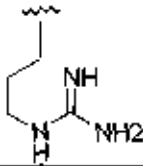
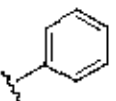
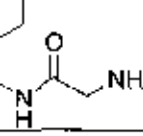
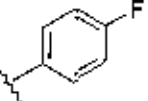
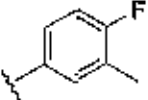
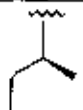
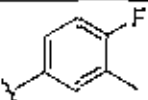
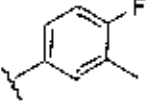
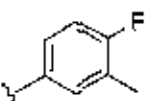
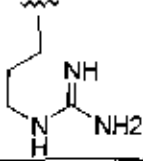
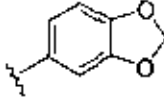
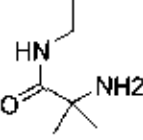
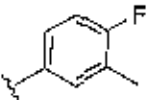
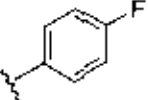
Tabla 1

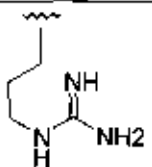
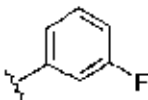
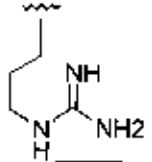
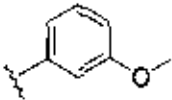
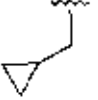
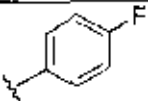
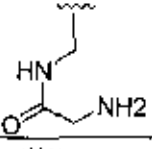
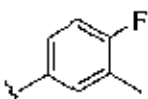
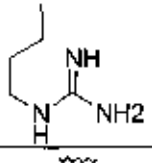
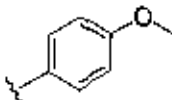
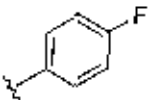
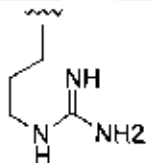
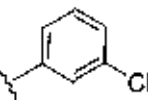
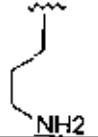
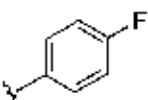
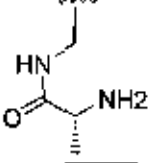
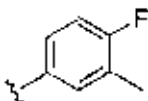
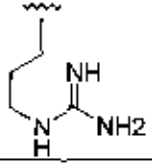
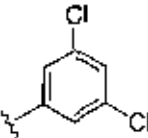


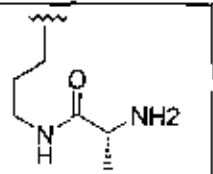
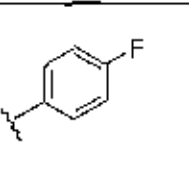
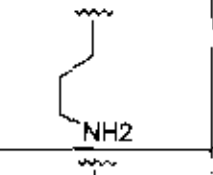
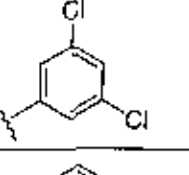
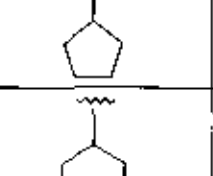
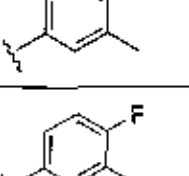
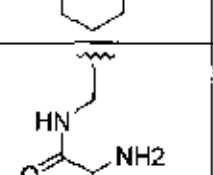
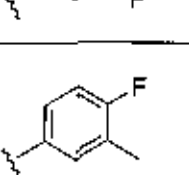
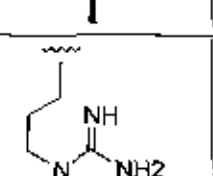
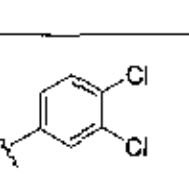
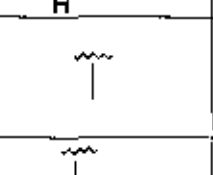
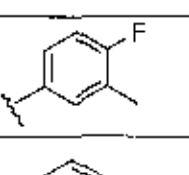
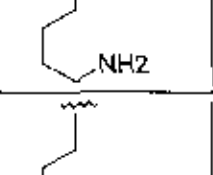
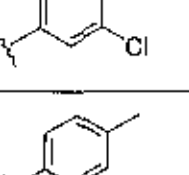
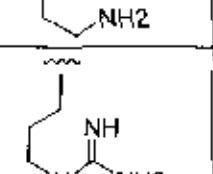
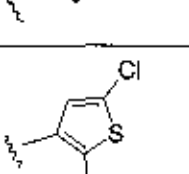
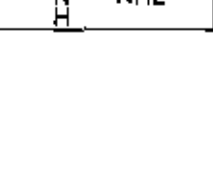
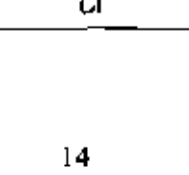
5

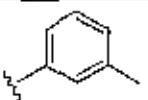
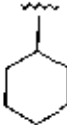
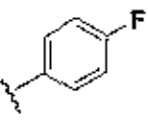
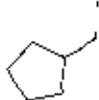
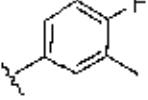
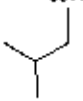
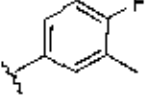
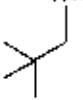
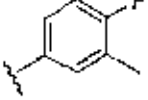
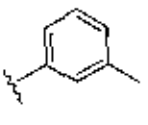
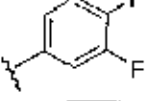
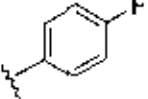
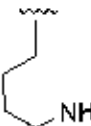
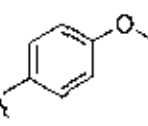
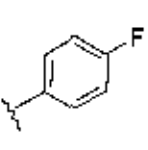
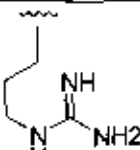
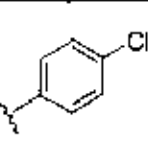
Ejemplo #	R	R ¹
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		

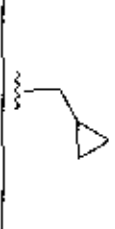
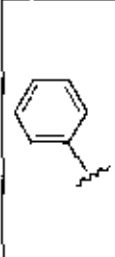
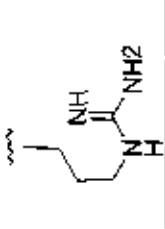
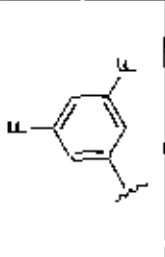
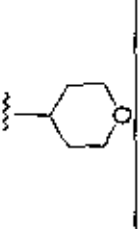
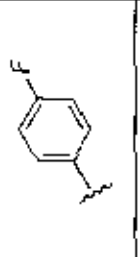
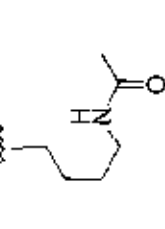
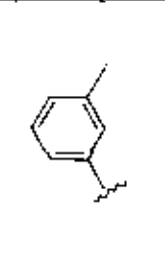
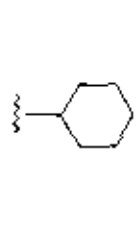
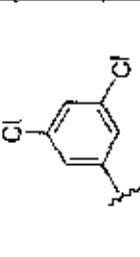
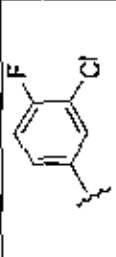
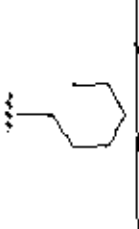
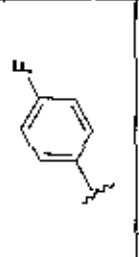
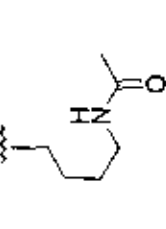
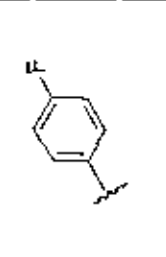
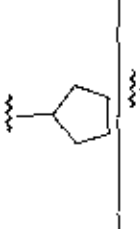
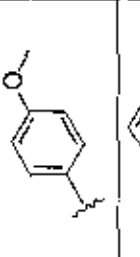
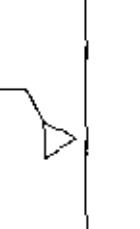
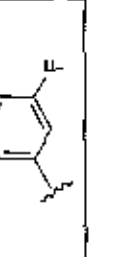
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

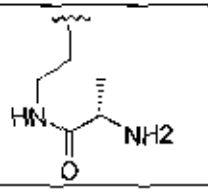
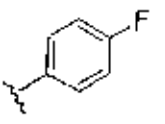
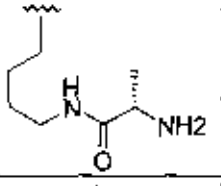
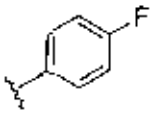
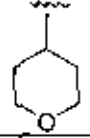
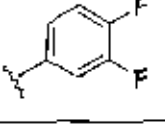
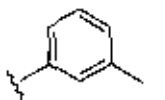
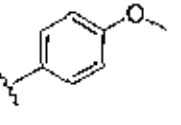
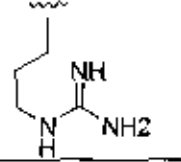
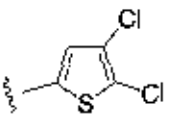
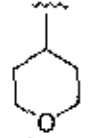
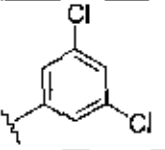
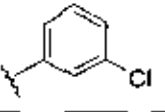
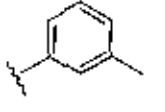
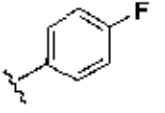
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		

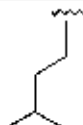
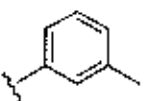
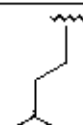
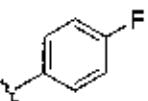
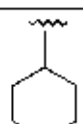
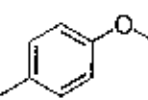
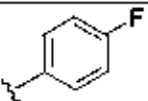
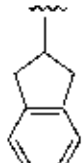
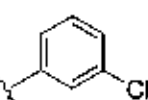
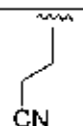
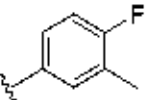
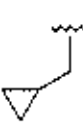
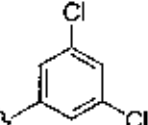
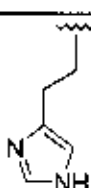
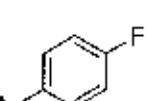
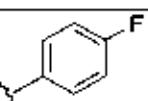
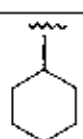
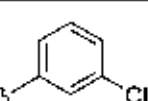
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		

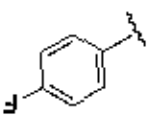
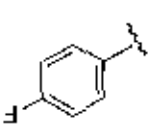
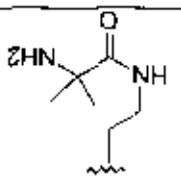
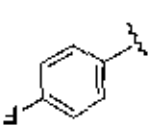
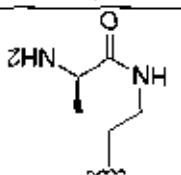
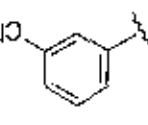
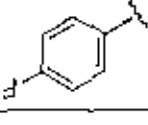
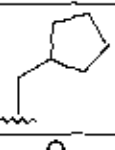
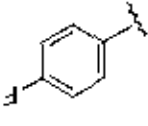
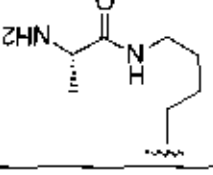
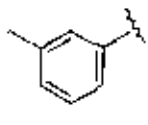
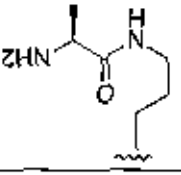
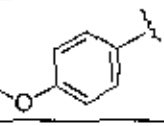
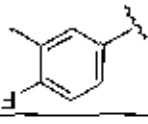
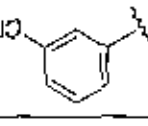
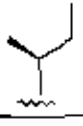
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		

51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		
61		

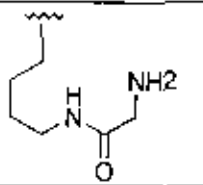
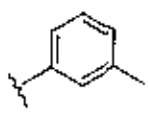
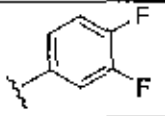
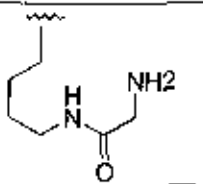
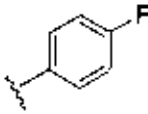
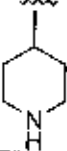
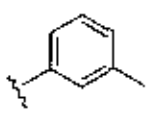
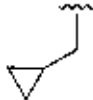
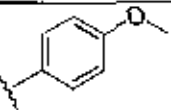
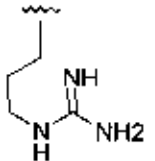
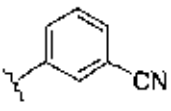
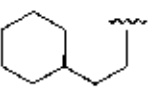
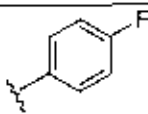
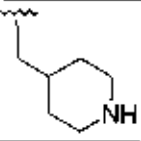
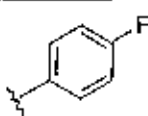
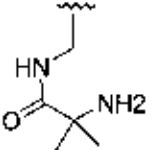
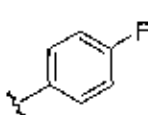
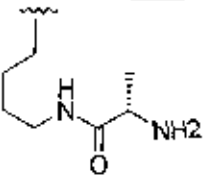
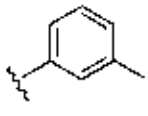
62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		
70		
71		

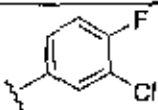
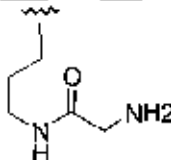
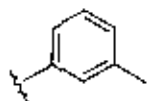
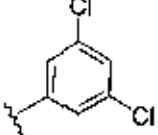
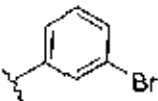
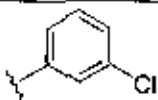
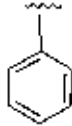
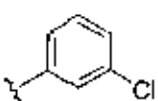
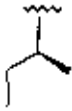
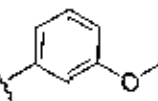
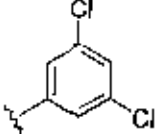
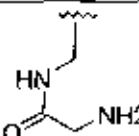
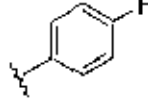
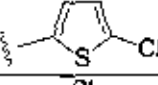
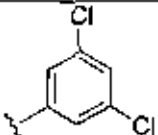
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		
80		
81		

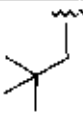
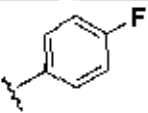
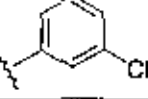
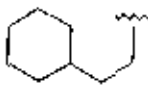
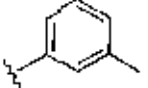
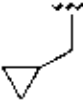
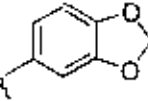
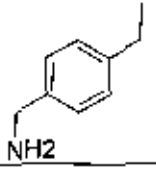
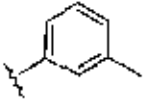
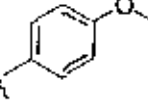
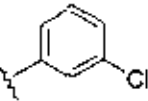
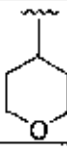
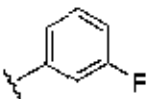
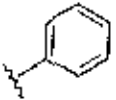
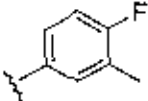
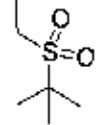
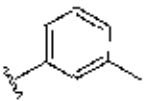
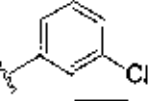
82		
83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		

		101
		100
		99
		98
		97
		96
		95
		94
		93
		92

b27
b27

102		
103		
104		
105		
106		
107		
108		
109		
110		
111		

112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		
119		
120		
121		
122		

123		
124		
125		
126		
127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		

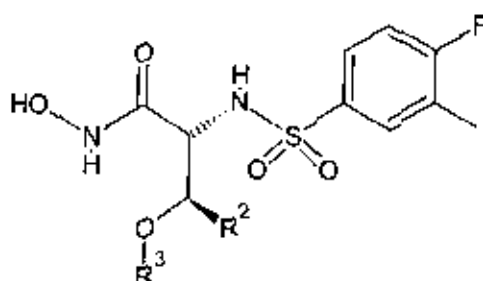
135		
136		
137		
138		
139		
140		
141		
142		
143		
144		

y sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, diastereómeros o ésteres hidrolizables in vivo o mezclas de ellos.

Aún otros compuestos de esta invención se describen en la Tabla 2:

Tabla 2

5



Ejemplo #	R ³	R ²
146		Me
147		Me
148		Me
149		H
150		Me
151		Me
152		Me
153		Me

10 y sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, diastereómeros o ésteres hidrolizables in vivo o mezclas de ellos.

Los compuestos preferentes utilizados en esta invención son:

N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonyl)]amino-3-metilbutiramida;

N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonyl)]amino-3-metilbutiramida;

N-1-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropirani)-acetamida;

N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropirani)-acetamida;

- 5 N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-3-(S)-ciclopropilbutiramida; y sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, diastereómeros o ésteres hidrolizables in vivo o mezclas de ellos.

En orden a utilizar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, diastereómero o éster hidrolizable in vivo
10 o mezcla de ellos para el tratamiento terapéutico de mamíferos, incluyendo humanos, en particular el tratamiento del ántrax, o inhibiendo el factor letal, es normalmente formulada de acuerdo con prácticas farmacéuticas estándar como una composición farmacéutica.

El compuesto utilizado en la presente invención puede ser
15 administrado en una cantidad terapéuticamente efectiva, intravenosamente, subcutáneamente, intramuscularmente, o por cualquier otro método de los conocidos en la técnica (ej., rectal, oral, parenteral). Una composición farmacéutica posible utilizada en esta invención es una, la cual se realiza en una inyección estéril que contiene entre 1 y 50% p/p de los compuestos utilizados en esta invención.

20 Sujetos posibles para la administración de la formulación de la presente invención incluyen primates, hombres y otros animales, particularmente hombres y animales domésticos tales como gatos, conejos y perros.

Los ejemplos siguientes no limitantes, dados a modo de ilustración es demostrativo de la presente invención, que los compuestos utilizados en esta
25 invención son útiles para el tratamiento del ántrax e inhiben el factor letal.

Definiciones de términos son:

- HOBT – hidroxibenzotriazol
DMF – dimetilformamida
30 DIEA –diisopropiletilamina
TMSONH₂ – O-trimetilsililhidroxilamina
PyBOP – benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato
TFA – ácido trifluoroacético
HPLC – cromatografía líquida de alta resolución
35 DCM – diclorometano

EDC – 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

THF – tetrahidrofurano

DIC – N,N'-diisopropilcarbodiimida

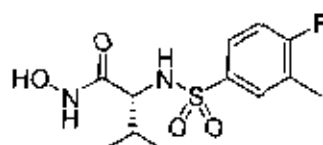
MDF – dimetilformamida

5 DMAP – 4-dimetilaminopiridina

NMP – 1-metil-2-pirrolidinona

EDTA – ácido etilenediaminatetraacético

EJEMPLO 1



10

N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-3-metilbutiramida (1.8 g, 4.99 mmol) se disolvió en 75 ml de dicloro-etano anhidro conteniendo etanol (0.30 ml, 5 mmol) a 0 °C. Se burbujeó ácido clorhídrico gas durante 30 min. El matraz se cerró con un diafragma y la mezcla de reacción se agitó durante dos días. Después se eliminó el solvente en un rotavapor, el residuo se disolvió en metanol (1 ~ 2 ml), y se diluyó con DCM (20 ml). Los cristales formados se recogieron y se lavaron con más DCM para dar, después de secar al vacío, N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-3-metilbutiramida. RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 0.86 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.30 (d, 3H), 3.30 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.72 (m, 1H).

20

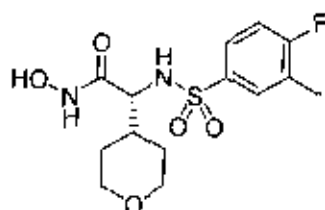
El material de partida para el ejemplo 1 se preparó como sigue:

Se disolvió D-Valina (1.39 g, 11.9 mmol) en 80 ml de dioxano/agua (1:1) que contiene K₂CO₃ (3.3 g, 24 mmol). Una solución de 4-fluoro-3-metilfenil-sulfonilcloruro (10 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió gota a gota con buena agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió etilacetato (80 ml), HCl (50 ml) 1N. La capa orgánica se lavó dos veces con HCl 1N, y se extrajo con K₂CO₃ 5% (3x 25ml). Los extractos base combinados se acidificaron y extrajeron con etilacetato (80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó con Na₂SO₄. El solvente se eliminó en un rotavapor, y el residuo se tritó con hexano. El sólido resultante se secó para dar ácido 2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenil-sulfonil)]amino-3-metilbutírico.

30

El ácido 2(R)-[(4-Fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-3-metilbutírico (2.64 g, 9.12 mmol) se disolvió en DCM (30 ml), seguido de la adición de DIEA (3.18 ml, 2 eq.) e hidrocloreuro de O-t-butilhidroxilamina (2.3 g, 2 eq.). EDC.HCl (2.1 g, 1.2 eq.) se añadió en porciones como sólido. Se añadió más EDC (0.6, 0.5 eq.) después de 40 min y la reacción se agitó durante otros 30 min. El solvente se eliminó en un rotavapor a temperatura ambiente, y el residuo se dividió con etilacetato (80 ml), HCl 1N (50 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1N, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó en una columna flash con un gradiente del 5% al 12% de etilacetato en DCM para dar el producto N-t-butoxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-3-metilbutiramida como una espuma blanca. TLC (1:10 etilacetato:DCM) Rf 0.16. RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 0.89 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.86 (m, 1H), 2.30 (d, 3H), 3.44 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.77 (m, 1H).

EJEMPLO 2



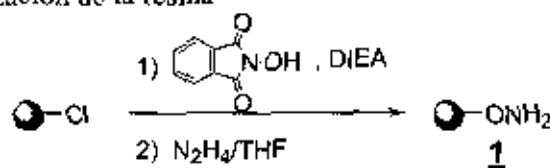
15

Ejemplo 2, N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]-amino-2-(4'-tetrahidropiranyl)-acetamida, se preparó de D-4'-tetrahidro-piranylglicina de la misma manera que en el ejemplo 1. RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 1.19 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.80(m, 1H), 2.32 (d, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.37 (d, 1H), 3.90 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.72 (m, 1H).

Ejemplo 3 a 144

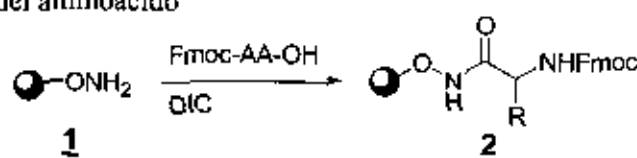
Los ejemplos 3 a 144, se encuentran en la Tabla 1, se hicieron en fase sólida y se ilustran como sigue:

Paso 1. Funcionalización de la resina



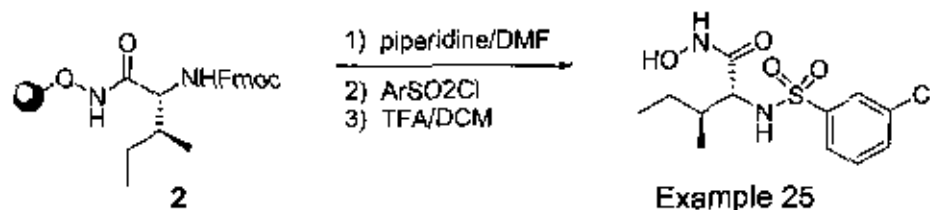
Una solución de N-hidroxifalimida (2.8 g, 17 mmol), DIEA (3.0 ml, 17 mmol) en diclorometano (30 ml) y DMF (15 ml) se añadió rápidamente a 4.39 g de 2-Clorotritil resina (1.1 mmol/g cargado) en un cartucho fijo frito. La suspensión de la resina fue sacudida intermitentemente y dejada sobre el banco durante la noche. La resina se lavó 5x con DMF, y luego se trató con una solución de 40 ml de una solución de hidrazina (0.5 M en THF) durante 2 hr. Una gran cantidad de sólido blanco se formó alrededor de la resina. Se lavó con DMF-H₂O(1:1) 2x, DMF 4x. El tratamiento con hidracina se repitió una vez más durante otras tres horas. La resina se lavó con DMF-H₂O (1:1) 2x, DMF 4x, DCM 5x, se secó al vacío durante la noche para dar 4.53 g de la resina **1**. La carga es alrededor de 1.0 mmol/g por cambio de peso.

Paso 2. Carga del aminoácido



La resina O-ancorada hidroxilamina **1**, 500 mg (~1.0 mmol/g carga), fue aumentado con DCM en un cartucho fijo de cerámica frita y desecado. Se añadió una solución de Fmoc-D-alo-isoleucina (530 mg, 1.5 mmol, 3 eq.), DIC (0.120 ml, 0.75 mmol, 1.5 eq.) en 3 ml de DMF. El cartucho se agitó brevemente y se dejó sobre la balda durante una hora. Se añadió otra dosis de DIC (0.04 ml, 0.25 mmol, 0.5 eq.). Después de otra hora, la resina se lavó con DMF 4x, DCM 4x y se secó al vacío durante la noche para dar la resina **2**. La carga aproximada es 0.70 mmol/g por peso ganado.

Paso 3



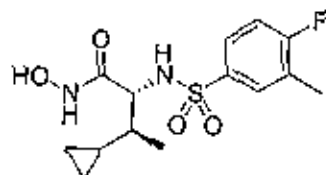
La resina **2**, 150 mg, ~0.7mmol/g se cargó, se trató con 2 ml de piperidina/DMF (25%) durante 2 hr. La resina se lavó con MDF 3x, DCM 3x. Una solución de DIEA (73 ul, 0.42 mmol, 4 eq.) en THF-DCM (1:1, 0.5 ml) que contiene DMAP (~2 mg) se añadió a la resina, seguida de una solución de cloruro 3-clorofenilsulfonil (66 mg, 3 eq.) en THF-DCM (0.5 ml). Después de 3 hr, la resina se

lavó con DMF 3x, DCM 3x, y se unió dos veces con 5% TFA/DCM (0.5 ml) durante 30 min. La solución de unión combinada se evaporó, y el residuo se disolvió en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ y se purificó en HPLC de fase reversa para dar el Ejemplo 25, N-hidroxi-2(R)-(3-clorofenilsulfonyl)amino-3(S)-metilvalerico amida. RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 0.82 (d, d, 6H), 1.04 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 3.52 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.60(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.84 (m, 1H).

La tabla 1 lista las estructuras de los ejemplos 3 a 144. Como se aprecia por un técnico en la material, los ejemplos 4 a 144 fueron realizados, con alguna modificación, de acuerdo con la descripción del ejemplo 3. Algunos compuestos requirieron un paso de desprotección (tratamiento con 50% TFA/DCM) después de separarla de la resina.

Ejemplo 145

15



El ácido 2-(R)-[(4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl]amino-3-(S)-ciclopropilbutírico (10 mg, 31 μmol) se disolvió en DMF (0.3 ml) con HOBt (4.5 mg, 0.031 mmol), DIEA (11 μl , 0.062 mmol), O-trimetilsililhidroxilamina (20 μl , 0.16 mmol). Se añadió una solución de PyBOP (20 mg, 0.038 mmol) en DMF (0.3 ml). La reacción se paró después de 30 min con $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 5% TFA) y se hizo pasar a través de HPLC de fase reversa para dar, después de la liofilización, N-hidroxi-2-(R)-[(4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl]amino-3-(S)-ciclopropilbutiramida. RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : -0.04 (m, 1H), 0.20 (m, 1H), 0.35 (m, 1H), 0.41 (m, 1H), 0.54 (m, 1H), 0.90 (d, 3H), 1.08 (m, 1H), 2.32 (d, 3H), 3.60 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.75 (m, 1H). MS: 331.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

El material de partida para el ejemplo 145 se preparó como sigue:
Se puso a reflujo metil glicolato (10.4 g, 114 mmol), crotil alcohol (100ml, en exceso), en la presencia de K_2CO_3 (0.8 g) durante 1 hr, durante este tiempo alrededor de 10 ml del condensado se eliminó a través del separador Dean-

Stock. Después de diluir con hexano (100 ml), el sólido se filtró a través de una columna corta de silica gel de corta (50 g), se lavó con 1:5 etilacetato:hexano (250 ml). El combinado filtrado y lavado se concentró a 100 ml, y se diluyó de nuevo con hexano (100 ml), se pasó a través de una columna de silica gel y se lavó. La solución se concentró a ~12.5 g de aceite, la cual se destiló al vacío para dar crotil glicolato: 9.3 g (97 °C/20 mmHg) como una mezcla de cis:trans (1:10). RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.3 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 5.6 (m, 1H), 5.84 (m, 1H). isómero cis: 1.71 (m, 3H), el resto de los picos se solapan con un isómero trans.

El crotil glicolato de arriba (9.3 g, 71 mmol) en THF (10 ml) se añadió lentamente a una solución de LiN(TMS)₂ (200 ml, 1.0 M) en THF (200 ml) a -78 °C. Después de 40 min a esta temperatura, se añadió trimetilsilil cloruro (25.5 ml, 200 mmol). El baño frío se eliminó y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a ~150 ml y se diluyó con etilacetato (500 ml). Esto se lavó dos veces con HCl 2N. Los lavados fueron de nuevo extraídos con más etilacetato. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con K₂CO₃ 3X 5% . La solución base combinada se acidificó con HCl concentrado frío, y se extrajo con etilacetato. La solución de etilacetato se lavó con NaCl saturado, y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del solvente y el secado al vacío dio el ácido 2-hidroxi-3-metilpropen-4-enoico como una mezcla de diastereómeros. El RMN (500 MHz, CD₃OD) para el diastereómero 1 [(2R, 3S) y (2S, 3R)] δ: 1.02 (d, 3H), 2.60 (m, 1H), 4.05 (d, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.87 (m, 1H); diastereómero 2 [(2R, 3R) y (2S, 3S)] δ: 1.11(d, 3H), 2.6 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.80 (m, 1H). El ratio diastereomérico mediante RMN es alrededor de 7 a 1 con el diastereómero 1 como el mayor.

El ácido realizado arriba (8.5 g, 65 mmol) se disolvió en DMF seco (100ml) y DIEA (16 ml, 91 mmol). Se añadió metil ioruro (11.7 ml, 85 mmol). Esto se agitó durante 15 hr, y se diluyó con etilacetato (500 ml), se lavó con HCl 0.1N 3x, salmuera 2x, se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del solvente deja éster metil 2-hidroxi-3-metilpenten-4-enoico. RMN (500 MHz, CD₃OD) para diastereómero 1 [(2R, 3S) y (2S, 3R)] δ: 1.02 (d, 3H), 2.55 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.04 (d, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.81 (m, 1H); diastereómero 2 [(2R, 3R) y (2S, 3S)] δ: 1.08 (d, 3H), 2.58 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.07 (d, 1H), 5.00 (m 1H), 5.06 (m, 1H), 5.80 (m, 1H).

El metil éster realizado arriba (2.9 g, 20 mmol) se disolvió en DCM seco (100 ml) con diiodometano (8.1 ml, 100 mmol), y se enfrió a 0°C. Se añadió una

solución de dietilzinc (100ml, 1.0 M en hexano). El baño frío fue eliminado y la mezcla se agitó en nitrógeno durante 3 días. Una solución de NH_4Cl se añadió para parar la reacción. La capa orgánica se lavó con HCl 2x, salmuera 2x, y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del solvente dejó un aceite que contiene un 70% del producto metil 2-hidroxi-3-ciclopropilbutirato y el 30% del material de partida. Se usa sin más purificación.

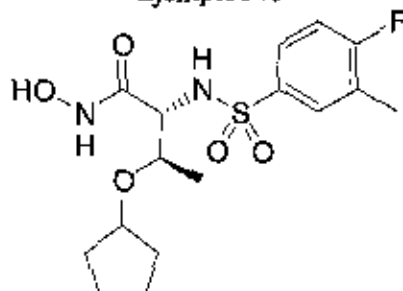
Una solución del éster hecho arriba (3 g, 20 mmol), piridina (2.0 ml, 24 mmol) en DCM seco (10 ml) se añadió lentamente a una solución agitada de TiF_2O (4.0 ml, 24 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. Después de 1 hr a 0 °C, se añadió agua para parar la reacción. Esto luego se lavó con HCl (0.1 N) diluido, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del solvente dio 5.3 g de triflato como un aceite. Esto se agitó con NaN_3 (2.4 g, 36 mmol) en DMF (80 ml) durante 15 hr. La mezcla de reacción se diluyó con etilacetato (400 ml), se lavó con HCl diluido 3x, salmuera 2x, y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del solvente dejó 2.96 g de aceite. El paso a través de una columna flash de cromatografía silica gel, eluyendo con 5% de éter en hexano dio metil 2-azido-3-ciclopropil-butirato como un aceite sin color. El diastereómero deseado 1 [(2R, 3S) y (2S, 3R)] puede ser aislado a través de una HPLC preparativa de fase reversa eluyendo con solvente en gradiente $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$. RMN (500 MHz, CDCl_3) para el diastereómero 1 [(2R, 3S) y (2S, 3R)] δ : 0.04 (m, 1H), 0.18 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.74 (m, 1H), 1.09 (d, 3H), 1.35 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (d, 1H).

El azida aislada arriba diastereómero [(2R, 3S) y (2S, 3R)] (400 mg, 2.2 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml), se enfrió en un baño de agua a 20 °C. Se añadió cloruro de estaño (860 mg, 4.4 mmol). Esto se agitó durante 15 hr. A la mezcla de reacción se añadió dioxano (10 ml), K_2CO_3 (1.5g 10.1 mmol)/ H_2O (10 ml). El sólido se filtró, se lavó con dioxano (5 ml). Al combinado filtrado y lavado se añadió una solución de 4-fluoro-3-metilfenilsulfonil cloruro (560 mg, 2.4 mmol) en dioxano (5 ml). Alrededor de 30 min. Después, la reacción se acidificó con HCl a pH 3, se diluyó con $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$. El producto se aisló a través de HPLC en fase reversa preparativa (repetidas inyecciones) a metil 2-(4-fluoro-3-metilfenilsulfonamido)-3-ciclopropilbutirato. Otras separaciones a través de la columna Chiralpk AD eluyendo con 7% EtOH en heptano dio dos enantiómeros, con el deseado isómero 1 (2R, 3S) eluido primero. RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 0.01 (m, 2H), 0.39 (m, 2H), 0.62 (m, 1H), 1.01 (d, 3H), 1.19 (m, 1H), 2.312 (d, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.90 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.73 (m, 1H).

Ester metil 2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenil)sulfonylamino]-3-(S)-ciclopropil-butírico (20 mg, 0.061 mmol) se disolvió en MeOH (0.2 ml), seguido de la adición de LiOH (8 mg, en exceso)/H₂O (0.15 ml). Después de 2 hr la reacción se acidificó con 1.5 ml de CH₃CN:H₂O (1:1, 5% TFA) y se cromatografió con HPLC en fase reversa para dar ácido 2-(R)-[(4-fluoro-3-metilfenil-sulfonamida)-3-(S)-ciclopropilbutírico. RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: -0.01 (m, 1H), 0.15 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.65 (m, 1H), 1.02 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 2.31 (d, 3H), 4.83 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.75 (m, 1H).

10

Ejemplo 146



Se disolvió ácido 2(R)-[(4-Fluoro-3-metilfenil)sulfonylamino]-3(R)-ciclopentoxilbutírico (11 mg, 0.03 mmol) en DMF (200ul) con DIEA (12 ul, 0.12 mmol), HOBT (8 mg, 0.06 mmol), y TMSOHNH₂ (10 ul, 0.08 mmol). Se añadió una solución de PyBOP (31 mg, 0.06 mmol) en DMF (100 ul). La reacción se paró después de 20 min con 5% TFA/ H₂O, y el producto se aisló en HPLC en fase reversa para dar, después liofilización, N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenil)sulfonylamino]-3(R)-ciclopentoxilbutiramida. RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 0.97 (d, 3H), 1.44~1.68 (m, 8H), 2.32 (d, J_{H-F}, 3H), 3.61 (d, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.76 (m, 1H).

20

El material de partida del ejemplo 146 se preparó como sigue:

El éster N-tritil-D-treonina bencil (2.5 g, 5.5 mmol), TEA (2.8 ml, 20 mmol) se disolvieron en 100 ml de tolueno seco a -50 °C. Una solución de sulfúrico cloruro (800 ul, 8 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió en 15 min. La reacción se templó a temperatura ambiente. Se añadió etilacetato (100 ml) y se lavó con NaCl sat, se secó sobre Na₂SO₄. El producto se cristalizó en MeOH (10 ml) para dar bencil N-tritil-3(S)-metilaziridina-2(R)-carboilato. RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (d, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.95 (d, 1H), 5.15(d, J = 12 Hz, 1H), 5.28(d, J = 12 Hz, 1 H), 7.19~7.28 (m, 12 H), 7.33~7.36 (m, 1H), 7.36~7.39 (m, 3H), 7.51~7.54 (m, 4H).

25

Se disolvió bencil N-tritil-3(S)-metilaziridina-2(R)-carboxilato, (2.13 g, 4.92 mmol) en 20 ml de MeOH:DCM (1:1) a 0 °C, seguido por la adición de TFA (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hr, el exceso de reactivo y el solvente se eliminaron en un rotavapor ($T < 25$ °C). El residuo se separó con DCM (50 ml) y H₂O (100 ml). La fase acuosa se lavó una vez con DCM, y el pH se ajustó a básico con NaHCO₃ se extrajo con etilacetato, y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente dejó 650 mg de bencil 3(S)-metilaziridina-2(R)-carboxilato. Esto se disolvió en DMF (15 ml) a 0 °C. Se añadió TEA (2.1 ml, 15 mmol), seguido de Boc₂O (1.64 g, 7.5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron etilacetato (100 ml), H₂O (100 ml), y la capa orgánica se lavó dos veces con un 10% de ácido cítrico, aguas madre, y se secó sobre Na₂SO₄. El producto bruto se cromatografió en una columna flash, se eluyó con un solvente en gradiente del 5% -- 10% EA/hexano conteniendo 0.1% TBA, para dar bencil N-Boc-3(S)-metilaziridina-2(R)-carboxilato. RMN (500 MHz, CD₃OD) δ : 1.21(d, 3H), 1.44(s, 9H), 2.82 (m, 1H), 3.21(d, 1H), 5.2 (q, 2H), 7.30~7.38(m, 5H).

Se disolvió bencil N-Boc-3(S)-metilaziridina-2(R)-carboxilato (50 mg, 0.17 mmol), ciclopentil alcohol (0.5 ml, 5.5 mmol) en DCM (0.5 ml), seguido por unas pocas gotas de BF₃.Et₂O. Esto se agitó a temperatura ambiente durante 10 hr. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó a través de HPLC en fase reversa. El producto recogido y tratado con 50% TFA/DCM dio bencil 2(R)-amino-3(R)-ciclopentoxilbutirato trifluoroacetato. RMN (500 MHz, CD₃OD) δ : 1.28 (d, 3H), 1.4~1.7 (m, 8 H), 3.92 (m, 1H), 4.06 (d, 1H), 4.14 (dq, 1H), 5.26 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.38 (m, 3H), 7.43 (m, 2H).

Bencil 2(R)-amino-3(R)-ciclopentoxilbutirato trifluoroacetato (63 mg, 0.16 mmol), DIEA (174 μ l, 1.0 mol), DMAP (1 mg) fueron disueltos en dioxano (2 ml), seguido por la adición lenta de una solución de 4-fluoro-3-metilfenilsulfonyl cloruro (~0.33 mmol) en dioxano (1 ml). Después de 15 min, la reacción se paró con 5% TFA/H₂O, y se purificó a través de HPLC en fase reversa para dar bencil 2(R)-[(4-Fluoro-3-metilfenil)sulfonyl]amino-3(R)-ciclopentoxilbutirato. El grupo protector del bencil éster se eliminó mediante hidrogenación en MeOH:EA (1 ml) con 10% Pd/C (2 mg) durante toda la noche para dar ácido 2(R)-[(4-Fluoro-3-metilfenil)sulfonyl]amino-3(R)-ciclopentoxilbutírico.

Con algunas modificaciones conocidas por los expertos en la materia, los ejemplos 147 a 153 de la Tabla 2 se hicieron de acuerdo con el ejemplo 146.

Ensayo para la determinación de la inhibición del factor letal

El siguiente ensayo se describe en Cummings et al., PNAS, May 14, 2002, vol. 99, no. 10, página 6603-6606 y solicitud PCT US03/05552, solicitada el 2/21/2003 (solicitud de patente EEUU No. 60/359,707, solicitada 2/25/2002),

- 5 incorporada aquí como referencia en su integridad. Se usa para determinar la inhibición del factor letal después de reaccionar con un compuesto que se cree que es un inhibidor del factor letal.

- 10 Los compuestos inhibidores del factor letal pueden ser usados también para el estudio de la actividad del factor letal, y estos compuestos inhibidores tienen propiedades farmacológicas adecuadas que pueden ser utilizadas para ayudar al tratamiento y prevención del ántrax. Las propiedades farmacológicas apropiadas incluyen eficacia, metabolismo y ausencia de efectos secundarios indeseados.

- 15 Un screening a gran escala de inhibidores del factor letal puede ser usado para la criba de un gran número de compuestos que identifiquen aquello que afecta a la actividad del factor letal. Un screening a gran escala se facilita mediante este ensayo que se automatiza y se utiliza en bajos niveles de enzima purificada.

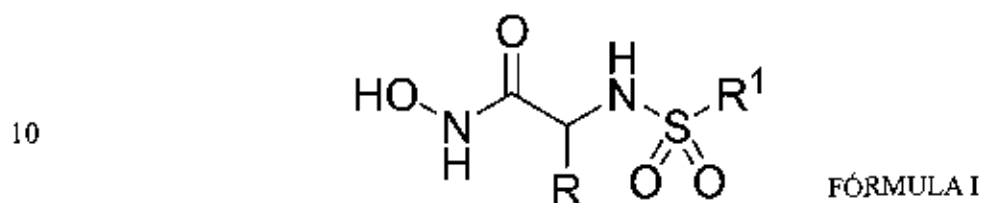
Medida de la Actividad

- 20 Los sustratos del factor letal pueden ser utilizados en métodos de medida de la actividad del factor letal del *Bacillus anthracis* y el efecto de un compuesto de tal actividad. Tales métodos implican la incubación de un sustrato del factor letal descrito aquí con el factor letal de *Bacillus anthracis* utilizando un medio de incubación donde el factor letal *Bacillus anthracis* es activo, y puede incluir la presencia de un compuesto que es testado. El anclaje del sustrato puede ser detectado como una medida de la actividad del factor letal de *Bacillus anthracis* o del efecto de
- 25 un compuesto en la actividad del factor letal. La medida puede ser cuantitativa o cualitativa. El ensayo de unión de la enzima del factor letal IC50 resulta de los compuestos de la invención en un rango de 15 μM o menos. Específicamente el IC50 para
- 30 N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-3-metilbutiramida y N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidopirani)-acetamida son 0.13 μM y 0.06 μM respectivamente.

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde,

- 15 R^1 es un grupo fenil, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a ;

R^a es seleccionado del grupo conformado por alquil C_1 - C_6 y halógeno; y,

R es un grupo tetrahidropiranyl ó piperidil.

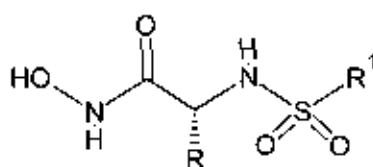
20

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R^1 es un grupo fenil sustituido con 1 a 3 grupos escogidos entre halógeno, metil, etil, propil y butil.

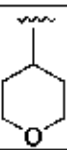
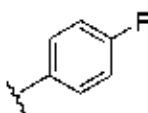
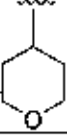
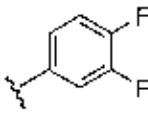
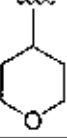
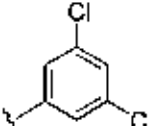
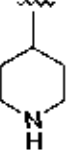
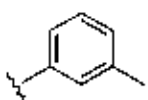
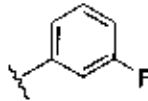
- 25 3. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es seleccionado del grupo de compuestos que es proporcionado en la tabla 1:

Tabla 1

30



35

Ejemplo #	R	R ¹
64		
74		
78		
105		
130		

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es:

N-hidroxi-2(R)-[(4-fluoro-3-metilfenilsulfonil)]amino-2-(4'-tetrahidropiranyl)-acetamida, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 10 5. Una composición que comprende un compuesto o una mezcla de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

296 297

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

Radicación No. 04118236.

Clasificación Internacional (IPC): A61K31/18; A61K31/00; C07D309/04;
A61K31/18; A61K31/351; A61K35/00; A61P1/00; A61P1/12; A61P31/04; A61P43/00.

Concepto Técnico No. 3255

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/US2003/101382

Fecha de Presentación Internal. 23/05/2003

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 90 a 123 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 124 a 141 como se radicó inicialmente
5, Folios 294- 295 modificación de fecha Octubre 24 de 2008.
- 1.3. Prioridad: 29 de Mayo de 2002, US, 60/383.996
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 252 a 295.

2. Análisis de la Prioridad

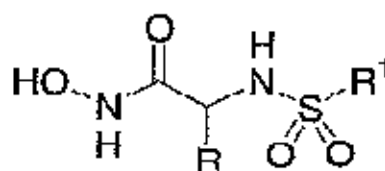
Se acepta la prioridad dado que cumple con los requisitos establecidos.

3. Objeto de la invención:

Título de la solicitud: **COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ANTRAX E INHIBIDORES DEL FACTOR LETAL.**

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en presentar compuestos derivados de formula (I) y una composición que los contiene.

Reivindicación 1: Un compuesto de la fórmula general (I)



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para el tratamiento de desordenes o enfermedades asociadas a infecciones bacteriales, mediados por metaloproteasas y una composición que los contiene.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona derivados de la fórmula (I) y una composición que los contiene.

La invención se catalogó según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.) como: A61K31/18; A61K31/00; C07D309/04; A61K31/18; A61K31/351; A61K35/00; A61P1/00; A61P1/12; A61P31/04; A61P43/00.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción sí cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Las reivindicaciones sí cumplen con el requisito de definición, claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

5. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud en estudio sí cumple con el requisito de unidad de invención.

6. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f) (según causal)

La reivindicación sí es una invención.

7. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d)

La invención reivindicada sí es patentable.

8. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

La materia de la reivindicación no es de uso.

9. Determinación del Estado de la Técnica

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 29 de Mayo de 2002.

Una vez consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud.

10. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante argumenta que realizó las modificaciones en cuanto a claridad en el capítulo descriptivo y reivindicaciones. Así mismo envía un nuevo capítulo reivindicatorio acorde a las modificaciones de claridad hechas por este despacho.

Por lo anterior, esta oficina considera que luego del estudio del nuevo capítulo reivindicatorio (reivindicaciones 1-5, folios 294- 295), los argumentos y las modificaciones realizadas por el solicitante con respecto a la claridad de la solicitud dan respuesta a las observaciones que se habían generado en el oficio 09878 de Agosto 01 de 2008.

11. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)**11.1 Novedad (artículo 16 D486)**

De acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la materia reivindicada, por lo tanto la solicitud es novedosa de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

11.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

De acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que afecte el nivel inventivo, de la materia reivindicada, por lo tanto la solicitud tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

11.3 Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

La presente solicitud de invención sí tiene Aplicación Industrial.

12. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones 1-5 (folios: 294-295).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 3255

EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202078