

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161808-00003-0000

Fecha: 2011-03-17 16:20:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 13

Re: **PI.-CENTOCOR ORTHO BIOTECH PRODUCTS L.P. Y MEDIVIR**
AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"INHIBIDORES DE CICLOPROPIL POLIMERASA".-Clase C07H
19/073.-Expediente número 10-161.808.-

1. Me refiero al Oficio No. **03906** dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 4 de Marzo de 2011.

2. En respuesta a su comunicación arriba referida y estando dentro del término establecido para ello, atentamente me permito allegar el recibo de pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales de la solicitud arriba mencionada.

Me permito aclarar que dicho pago corresponde a las reivindicaciones 11, 12, 16 y 17 presentadas con mi solicitud de 23 de Diciembre de 2010. En consecuencia, han sido reenumeradas las reivindicaciones originales 16 y 17 quedando como nuevas reivindicaciones 13 y 14, las cuales deberán ser estudiadas junto con la presente solicitud.

3. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibos números 11-0018252, 11-0022915, 11-0021235 y 11-0021224, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago de la tasa mencionada; y
- (b) Copia del capítulo reivindicatorio que debe tenerse en cuenta para estudio compuesto por **14** reivindicaciones.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA-RICAURTE

T.P. 53.215

96

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0018252

Bogotá D.C., Febrero 28 de 2011 - 16:39:17

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	142967694	28/02/2011	22.315.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100.000.00	100.000.00
				\$100.000.00

SON: ** CIENTO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE ***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161808- -00003-0000

Fecha: 2011-03-17 16:20:27 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 13

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 28 de 2011 - 16:39:30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0022915

Bogotá D.C., Marzo 14 de 2011 - 13:49:52

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	142967753	14/03/2011	2.473.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00
			=====	

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161808- -00003-0000

Fecha: 2011-03-17 16:20:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 13

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 14 de 2011 - 13:49:55

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0021235

Bogotá D.C., Marzo 08 de 2011 - 06:32:01

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414995081	07/03/2011	26.246.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2.000.00	2.000.00
				\$2.000.00
			=====	

SON: **DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161808-00003-0000

Fecha: 2011-03-17 16:20:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 13

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 8 de 2011 - 06:32:08

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0021224

Bogotá D.C., Marzo 08 de 2011 - 06:32:01

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414995081	07/03/2011	26.246.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00
			=====	

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-161808- -00003-0000

Fecha: 2011-03-17 16:20:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 13

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

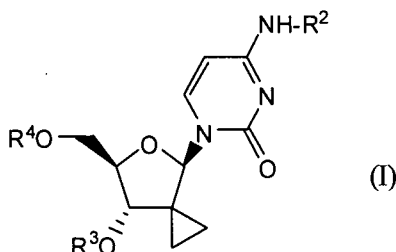
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 8 de 2011 - 06:32:08

100

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



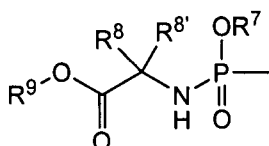
- 5 incluyendo cualquiera de los estereoisómeros posibles, donde:

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R³ y R⁴ se seleccionan, independientemente, del grupo formado por hidrógeno, -C(=O)R⁵, y -C(=O)CHR⁶-NH₂; o

R³ es hidrógeno y R⁴ es un éster de monofosfato, difosfato, o trifosfato; o

- 10 R³ es hidrógeno, -C(=O)CHR⁵, o -C(=O)CHR⁶-NH₂ y R⁴ es un grupo de fórmula



cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, y cicloalquilo C₃-C₇;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

- 15 R⁷ es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, y amino, o R⁷ es naftilo; o R⁷ es indolilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, bencilo;

R⁸' es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, bencilo; o

- 20 R⁸ y R⁸' junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman cicloalquilo C₃-C₇;

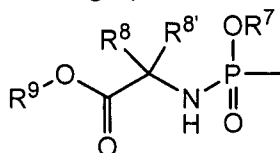
R^9 es alquilo C_1-C_6 , bencilo, o fenilo, donde dicho fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- y dialquilamino C_1-C_6 ;

- 5 siempre que R^2 , R^3 y R^4 no sean todos hidrógeno;
o sus sales o solvatos aceptables para uso farmacéutico.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 es hidrógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^3 y R^4 son
10 hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2, donde R^3 es hidrógeno y R^4 es un grupo de fórmula



15 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2 o con la reivindicación 4, donde R^7 es fenilo, opcionalmente sustituido con halo, o alquilo C_1-C_6 , o R^7 es naftilo.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2 o con las reivindicaciones 4 o 5, donde R^8 es hidrógeno, y $R^{8'}$ es hidrógeno o
20 alquilo C_1-C_6 .

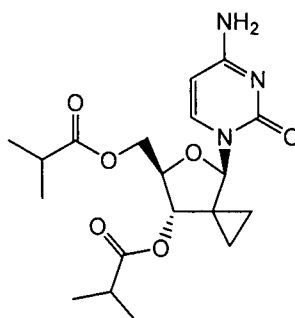
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2 o con las reivindicaciones 4 o 5, donde uno de R^3 y R^4 es $-C(=O)R^5$ y el otro de R^3 y R^4 es hidrógeno; o donde ambos R^3 y R^4 son $-C(=O)R^5$; y donde R^5 es alquilo C_1-C_6 .

25 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 donde R^5 es isopropilo.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2 o con las reivindicaciones 4 – 8, donde R^9 es alquilo C_1-C_6 o bencilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula:

5



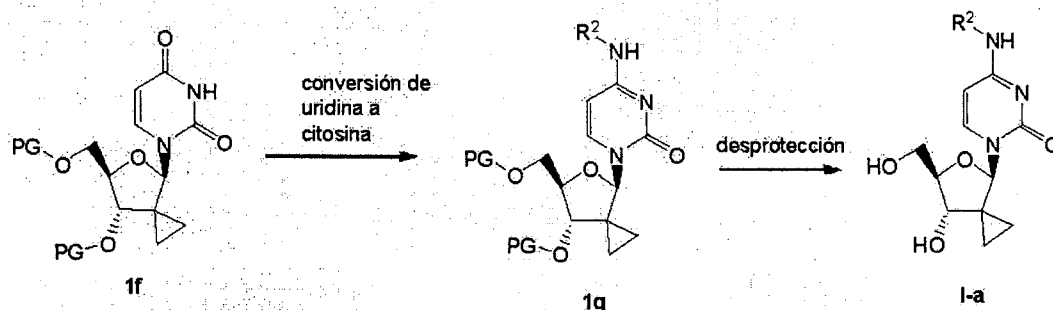
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde el compuesto está en forma libre.

10 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antiviral de un compuesto de fórmula I según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1–11 y un portador aceptable para uso farmacéutico.

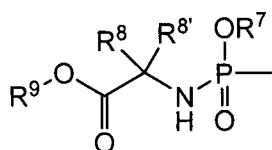
13. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula I, así como también el compuesto de fórmula I donde R^2 , R^3 y R^4 son todos hidrógeno,
15 con otro inhibidor del VHC.

14. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1–11, donde

(a) un compuesto de fórmula I se prepara donde R^3 y R^4 son ambos hidrógeno, en la presente representado mediante la fórmula I-a, mediante una
20 reacción de conversión de uracilo a citosina a partir de una 2'-desoxi-2'-espirociclopropiluridina 1f a la correspondiente 2'-desoxi-2'-espirociclopropil citidina 1g, seguido por la remoción de los grupos protectores PG proporcionando el compuesto I-a:

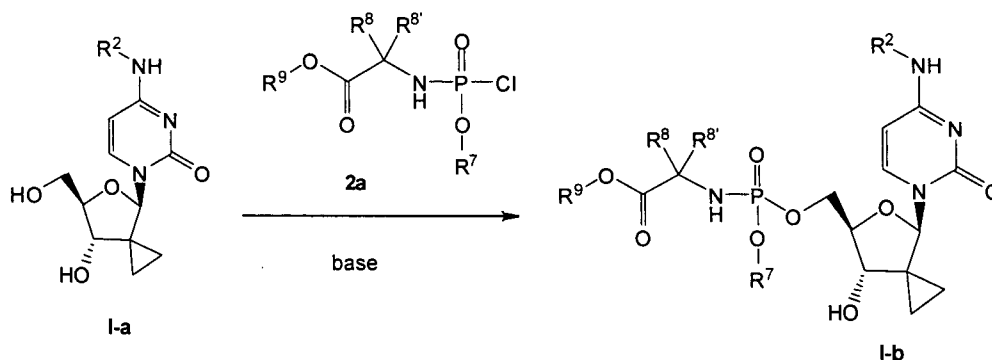


(b) se prepara un compuesto de fórmula I donde R^3 es hidrógeno y R^4 es



haciendo reaccionar un compuesto I-a con un fosforocloridato 2a en

5 presencia de una base proporcionando un fosforamidato I-b:

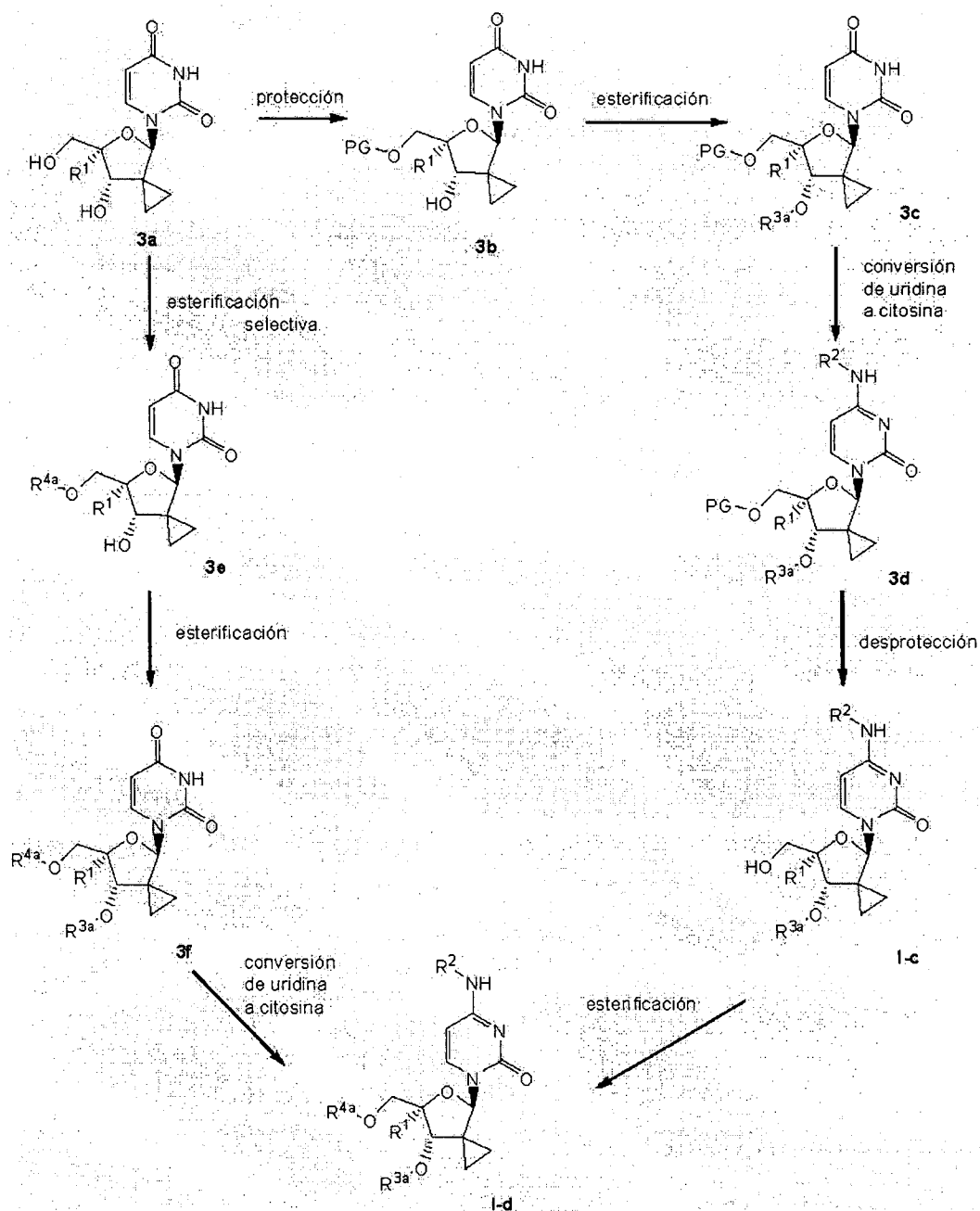


(c) se prepara un compuesto de fórmula I donde R^3 es hidrógeno y R^4 es $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{CHR}^6-\text{NH}_2$, en la presente representado por R^{4a} y dicho compuesto mediante la fórmula I-c; o R^3 y R^4 independientemente uno del otro son $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{CHR}^6-\text{NH}_2$, en adelante representado mediante R^{3a} respectivamente R^{4a} y dicho compuesto mediante la fórmula I-d; y donde el grupo amino en $-\text{C}(=\text{O})\text{CHR}^6-\text{NH}_2$ puede ser protegido con un grupo protector amino que puede ser eliminado después;

protegiendo selectivamente el grupo 5'-hidroxi en un compuesto
15 intermedio 3a proporcionando un compuesto intermedio 3b, el cual, a su vez, es esterificado a un compuesto intermedio 3c, seguido por una conversión de uracilo

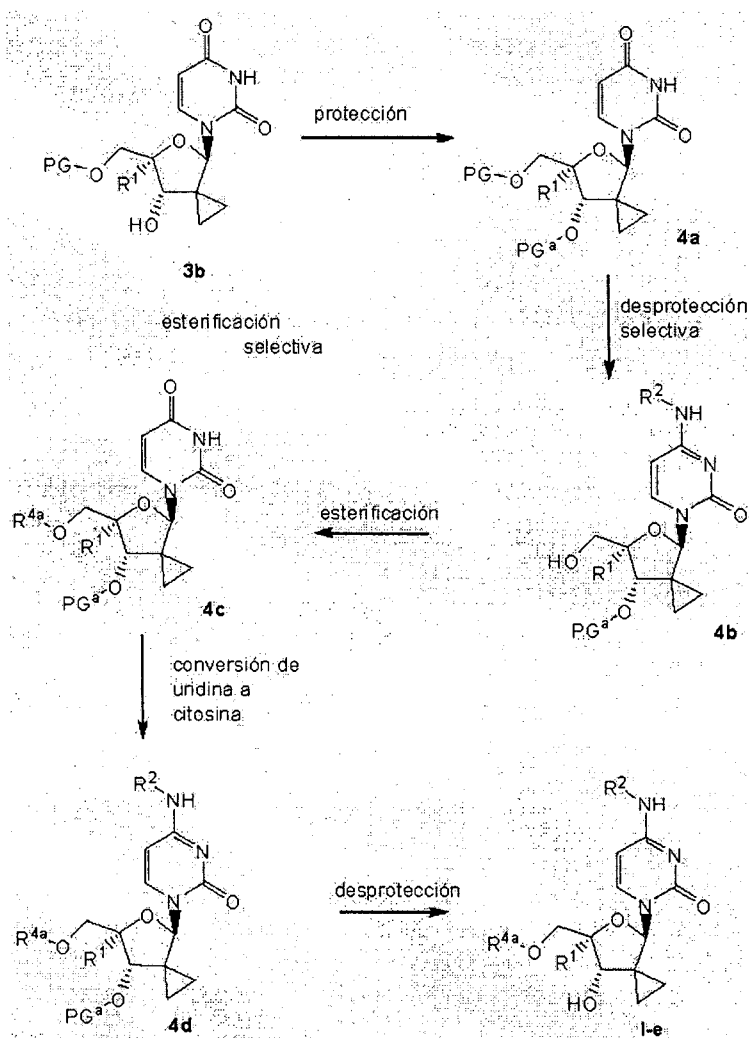
a citosina a un compuesto intermedio 3d; desprotegiendo éste último al 3'-monoéster I-c; o esterificando el 5'-hidroxi en I-c a un compuesto I-d; o

esterificando selectivamente el grupo 5'-hidroxi en un compuesto intermedio 3a introduciendo de ese modo un grupo R^{4a} dando como resultado un
5 compuesto intermedio 3e, y el compuesto intermedio 3e es posteriormente esterificado con un ácido diferente introduciendo de ese modo un grupo R^{3a}, proporcionando un compuesto intermedio di-éster 3f, el cual es sometido a una conversión de uracilo en citosina, para proporcionar un compuesto I-d:



(d) se prepara un compuesto de fórmula I donde R³ es hidrógeno y R⁴ es R^{4a} según lo especificado anteriormente, estando dicho compuesto representado mediante la fórmula I-e, protegiendo el hidroxilo libre en un compuesto intermedio 3b con un grupo protector hidroxilo que es selectivamente disociable hacia el otro grupo protector hidroxilo dando como resultado un

compuesto intermedio 4a; eliminando el grupo protector 5'-hidroxi proporcionando un compuesto intermedio 4b; esterificando este último a un compuesto intermedio 4c; sometiendo a este último a una conversión de uracilo en citosina obteniendo de ese modo un derivado de citidina protegida con 4'-hidroxi 4d, el cual es
 5 desprotegido para proporcionar un compuesto I-e; según lo representado en el siguiente esquema, donde el grupo PG^a tiene los mismos significados que PG, aunque se selecciona de modo que sea selectivamente dissociable hacia el grupo PG:



10

Esquema 4: Síntesis de monoésteres

107

(e) se prepara un compuesto de fórmula I donde R^{3a} y R^{4a} son iguales y son según lo especificado anteriormente, estando dicho compuesto representado mediante la fórmula I-f, esterificando ambos grupos hidroxilo en un compuesto intermedio 3a:

