

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E _____ S. _____ D

16A 167

Re **P1. MERCK & CO., INC e ISIS PHARMACEUTICALS, INC Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS NUCLEOSIDOS COMO INHIBIDORES DE POLIMERASA DE ARN VIRAL DEPENDIENTE DE ARN".-Clase C07H 19/14. Expediente numero 03-060.675.-**

1 Me refiero a mi memorial de 15 de Enero de 2004

2 Me permito manifestar a ese Despacho que debidamente autorizado por mi representado presento un nuevo juego de reivindicaciones en el que se cancelan las reivindicaciones 14 a 20 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado

En relación con la anterior modificación atentamente me permito manifestar a ese Despacho que la misma **no amplía** de manera alguna el alcance de la presente invención



3 Anexos

- (a) Recibo No 04 30 543 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio que acredita el pago de la tasa de modificación y
- (b) Copia de las páginas 82 a 87 del capítulo reivindicatorio que reemplaza aquel presentado originalmente en el cual se ha realizado la modificación expuesta anteriormente

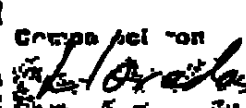
168
165

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

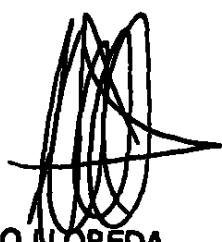
Señor Superintendente


JOSE ANTONIO LLOREDA
T P 10 784
Código 231

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
BOGOTÁ 03 JUN 2004
A MI SEÑOR JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Grupos del con

quien(es) exhibió(en) el C.C.
C.C. No 17 159 681 de Bogotá
y sus datos
en el act. del
q. por el d. d. del m. e. de Recon. Not.
i. fi. m. not. dilig. i.




JOSE ANTONIO LLOREDA
C C No 17 159 681 de Bogota



FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000 10

①

SOLICITUD DE

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación a una Solicitud

②

S LICITANTE

Nombre **MERCK & CO INC • ISIS
PHARMACEUTICALS INC**

Dirección **126 East Lincoln Avenue Rahway NJ
07065-0907 New Jersey Estados Unidos de
América**

Teléfono **3 264270** Fax **6 069701**

E mail **jllcco@lloredacamacho.com**

Domicilio **Rahway New Jersey Estados Unidos de
América**

IDENTIFICACION

C C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Numero _____

③

**REPRESENTANTE
AP DERADO**

Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección **Calle 72 No 5-83 Piso 5 Bogotá Colombia**

Teléfono **3 264270**

Fax **6 069701**

E mail **jllcco@lloredacamacho.com**

IDENTIFICACION

C C

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Número **17 159 681** TP **10 784**

④

Número de expediente

03-060.675

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada **modificación al capítulo reivindicatorio**
originalmente presentado

⑥

Comprobante de pago No **04-30 543**

Fecha **19 de Abril de 2004**

⑦

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa

☐

Poderes si fuere el caso

☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes cuando sean personas jurídicas

⑧

NOMBRE **JOSE ANTONIO LLOREDA**

FIRMA _____

C C **17 159 681** T P **10 784**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página

170
167

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03056575 03000000
Fecha (REC) : 2004-05-03 16:17 12
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 329 COMPLETEN
Dependencia : 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 30 543
FECHA : ABRIL 19 DE 2004

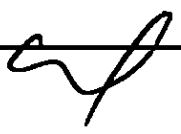
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLORERA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21916850	19/04/2004	1 208 200 00

CONCEPTO

CANT	CONTENIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	87 000
		TOTAL	\$ 87 000 00

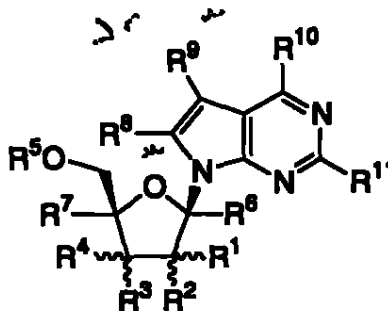
SON: OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE _____


RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

LO QUE SE REIVINDICA ES

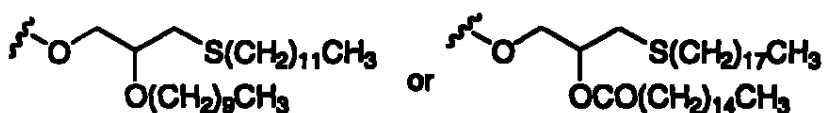
- 1 Un compuesto de la fórmula estructural I



(I)

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
donde R^1 es C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino o C₁₋₄ alquilo, donde el alquilo es insustituido o sustituido con hidroxilo, amino, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo o uno a tres átomos de flúor
 R^2 es hidrógeno, flúor, hidroxilo, mercapto, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₄ alquilo o R^1 y R^2
10 conjuntamente con el átomo de carbono al que se conjugan forman un sistema de anillo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros que optativamente contiene un heteroátomo seleccionado a partir de O y N C₀₋₄ alquilo
 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente a partir del grupo que comprende hidrógeno, ciano, azido, halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, C₁₋₄ alcoxi, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino y C₁₋₄ alquilo, donde alquilo es insustituido o sustituido
15 con hidroxilo, amino, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo o uno a tres átomos de flúor
 R^5 es hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilcarbonilo, P₃O₉H₄, P₂O₆H₃ o P(O)R¹³R¹⁴
 R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, hidroximetilo o fluorometilo
20 R^8 es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquino, halógeno, ciano, carboxilo, C₁₋₄ alquilo, alquiloxycarbonilo, azido, amino, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquil)amino, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, (C₁₋₄ alquilo)₀₋₂, aminometilo o C₄₋₆ cicloheteroalquilo, insustituido o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, amino, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi
25 R^9 es hidrógeno, ciano, nitro, C₁₋₃ alquilo, NHCONH₂, CONR¹²R¹², CSNR¹²R¹², COOR¹², C(=NH)NH₂, hidroxilo, C₁₋₃ alcoxi, amino, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄

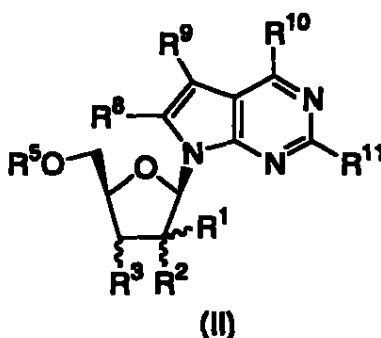
- alquil)amino, halógeno (1,3-oxazol-2-ilo) (1,3-tiazol-2-ilo) o (imidazol-2-ilo) donde el alquilo es insustituido o sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente a partir de halógeno, amino, hidroxilo, carboxilo y C₁₋₃ alcoxi.
- R¹⁰ y R¹¹ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, C₁₋₄ alcoxi, amino, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquil)amino, C₃₋₆ cicloalquilamino, di(C₃₋₆ cicloalquil)amino o C₄₋₆ cicloheteroalquilo, insustituido o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, amino, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi.
- 5 cada R¹² es independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquilo; y
- 10 R¹³ y R¹⁴ son cada uno, independientemente, hidroxilo, OCH₂CH₂SC(=O)C₁₋₄ alquilo, OCH₂O(C=O)OC₁₋₄ alquilo, NHCHMeCO₂Me, OCH(C₁₋₄ alquil)O(C=O)C₁₋₄ alquilo.



- 15 siempre que, cuando R¹ es β-metilo y R⁴ es hidrógeno o R⁴ es β-metilo y R¹ es hidrógeno, R² y R³ son α-hidroxilo, R¹⁰ es amino y R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R¹¹ son hidrógeno, entonces R⁹ no es ciano ni CONH₂.

2 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula estructural II

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde

173
170

- R¹** es C₁₋₃ alquilo, donde alquilo es optativamente sustituido con hidroxilo amino C₁₋₃ alcoxi C₁₋₃ alquiltio o uno a tres átomos de flúor
R² es hidroxilo flúor o C₁₋₄ alcoxi
R³ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo amino o C₁₋₄ alcoxi
5 **R⁵** es hidrógeno, P₃O₉H₄ P₂O₆H₃ o PO₃H₂
R⁸ es hidrógeno amino o C₁₋₄ alquilamino
R₉ es hidrógeno, ciano, metilo halógeno o CONH₂ y
R¹⁰ y **R¹¹** son cada uno, independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo amino, C₁₋₄ alquilamino di(C₁₋₄ alquil)amino o C₃₋₆ cicloalquilamino
10 siempre que cuando **R¹** es β-metilo, **R²** y **R³** son α-hidroxilo **R¹⁰** es amino y **R⁵** **R⁸** y **R¹¹** son hidrógeno entonces **R⁹** no es ciano ni CONH₂

- 3 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 donde
R¹ es metilo fluorometilo, hidroximetilo, difluorometilo, trifluorometilo o
15 aminometilo
R² es hidroxilo flúor o metoxi
R³ es hidrógeno, flúor hidroxilo amino o metoxi
R⁵ es hidrógeno o P₃O₉H₄
R⁸ es hidrógeno o amino
20 **R⁹** es hidrógeno ciano, metilo, halógeno o CONH₂ y
R¹⁰ y **R¹¹** son cada uno, independientemente, hidrógeno, flúor hidroxilo o amino
siempre que cuando **R¹** es β-metilo, **R²** y **R³** son α-hidroxilo **R¹⁰** es amino y **R⁵** **R⁸** y **R¹¹** son hidrógeno, entonces **R⁹** no es ciano ni CONH₂

- 25 4 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo que comprende
4-amino-7-(2-C metil β D-arabinofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina
4-amino-7-(2-C metil β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina
4-metilamino-7 (2-C metil β-D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina,
30 4-dimetilamino-7-(2 C metil β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina,
4-ciclopropilamino-7 (2 C metil β D-ribofuranosil) 7H pirrol[2,3-d]pirimidina,
4-amino-7 (2 C vinil β D-ribofuranosil) 7H pirrol[2,3-d]pirimidina,
4-Amino-7 (2 C hidroximetil β-D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina
4-amino-7 (2 C fluorometil β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina,

124
171

- 4-amino-5 metil 7 (2 C metil β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina
 Ácido 4-amino 7 (2 C metil β D-ribofuranosil) 7H pirrol[2,3-d]pirimidina 5
 carboxílico,
- 4-amino-5 bromo-7 (2 C metil β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina
 5 4-amino-5-cloro-7-(2-C metil β -D ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina,
 4-amino-5 flúor 7 (2-C metil β -D-ribofuranosil) 7H pirrol[2,3-d]pirimidina
 2,4-diamino-7 (2 C metil β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina
 2-amino-7 (2-C metil β D-ribofuranosil) 7H pirrol[2,3-d]pirimidina,
 2-amino-4-ciclopropilamino-7 (2 C metil β -D ribofuranosil) 7H pirrol[2,3
 10 d]pirimidina,
 2-amino-7 (2 C metil β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina-4(3H)-ona,
 4-amino-7 (2-C-etil β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina
 4-amino-7-(2-C 2 O-dimetil- β -D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina
 7 (2 C metil β -D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina-4(3H)-ona,
 15 2-amino-5 metil 7-(2 C 2-O-dimetil- β -D-ribofuranosil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina
 4(3H)-ona,
 4-amino-7-(3-desoxi 2-C metil β -D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d] pirimidina,
 4-amino-7 (3-desoxi 2 C metil- β D-arabinofuranosil)-7H pirrol[2,3-d] pirimidina,
 4-amino-2 flúor 7 (2-C metil β -D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina,
 20 2,4-diamino-7-(2-C metil β -D ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina,
 4-amino-7 (3 C metil β D-ribofuranosil) 7H pirrol[2,3-d]pirimidina
 4-amino-7 (3-C metil β D-xilofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina,
 4-amino-7 (2,4-di C metil β -D-ribofuranosil) 7H pirrol[2,3-d]pirimidina, y
 4-amino-7 (3-desoxi 3 flúor 2-C metil β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3
 25 d]pirimidina
 y los 5 trifosfatos correspondientes
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

- 5 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 seleccionado
 30 a partir del grupo que comprende
 4-amino-7-(2 C metil β D-arabinofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina
 4-amino-7-(2-C metil β D-ribofuranosil) 7H pirrol[2,3-d]pirimidina
 4-amino-7 (2 C fluorometil β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-d]pirimidina,
 4-amino-5 metil 7 (2 C metil β -D-ribofuranosil) 7H pirrol[2,3-d]pirimidina,

475
172

- 4-amino-5 bromo-7 (2 C metil β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2 3-*d*]pirimidina
 4-amino-5-cloro-7 (2-C metil β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2 3-*d*]pirimidina
 4 amino-5 flúor 7 (2 C metil β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2 3-*d*]pirimidina,
 y
- 5 4-amino-7-(2-C 2 O-dimetil- β D-ribofuranosil) 7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidina,
 y los 5 trifosfatos correspondientes
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos
- 6 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que es
- 10 4-amino-7 (2 C metil β D-arabinofuranosil) 7H pirrol[2 3-*d*]pirimidina o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo
- 7 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que es
- 15 4-amino-7 (2 C metil- β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-*d*]pirimidina, o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 8 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que es 4-
 amino-7 (2 C fluorometil β -D-ribofuranosil) 7H pirrol[2 3-*d*]pirimidina o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo
- 20 9 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que es 4-
 amino-5-cloro-7 (2-C metil- β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2 3-*d*]pirimidina o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo
- 25 10 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que es 4-
 amino-5 bromo-7 (2 C metil β D-ribofuranosil)-7H pirrol[2,3-*d*]pirimidina o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 11 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto
 de acuerdo con la reivindicación 1 y un agente portador farmacéuticamente aceptable
- 12 La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación
 11 que es útil para inhibir la polimerasa de ARN viral dependiente del ARN inhibir la

replicación de ARN dependiente del ARN y/o tratar la infección viral de ARN dependiente del ARN

13 La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 donde dicha polimerasa de ARN viral dependiente del ARN es polimerasa NS5B del VHC dicha replicación del ARN viral dependiente del ARN es replicación del VHC y dicha infección viral de ARN dependiente del ARN es infección por el VHC

5 14 El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la inhibición de la polimerasa de ARN viral dependiente del ARN o la inhibición de la replicación del ARN viral dependiente del ARN en un mamífero

10 15 El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de la infección viral por ARN dependiente del ARN en un mamífero.

15 16 El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 donde dicha infección viral por ARN dependiente de ARN es la infección por hepatitis C

20 17 El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la polimerasa de ARN viral dependiente de ARN o la inhibición de la replicación del ARN viral dependiente del ARN en un mamífero.

25 18 El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la infección viral por ARN dependiente del ARN en un mamífero.

30 19 El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 donde dicha infección viral por ARN dependiente del ARN es la infección por hepatitis C