

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137644- -00006-0000

Fecha: 2011-08-23 16:20:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD. y MEDIVIR AB.-Solicitud de
Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "INHIBIDORES
MACROCÍCLICOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C".-Clase C07D
487/04; A61K 31/33.-Expediente número 07-137.644.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 27 de Mayo de 2011.

2. Con el fin de dar respuesta a las observaciones manifestadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1586** en relación con el requisito de Claridad del capítulo reivindicatorio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

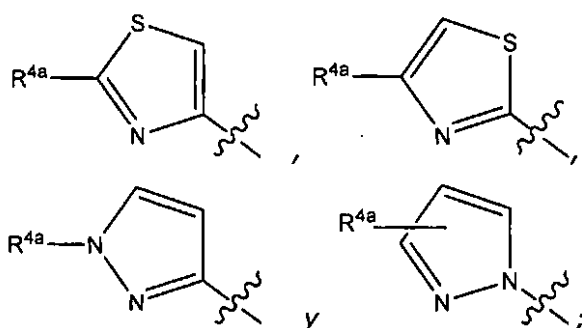
De conformidad con las objeciones expuestas por el señor Examinador en el Concepto Técnico anteriormente mencionado, se ha señalado que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado no cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486, toda vez que *"Se observa que para la reivindicación 1 las definiciones de R7, R8 y Het son muy amplias, lo cual le resta concisión"*, señalando algunos casos de los significados que toman los grupos R4, R7 y R8 de acuerdo con los ejemplos de la descripción y sugiriendo por lo tanto *"realizar una restricción de las funciones reclamadas para los sustituyentes arriba mencionados teniendo en cuenta que el alcance de las reivindicaciones debería ser una razonable generalización de los ejemplos"*.

En respuesta a la anterior observación, me permito manifestar al señor Examinador que el solicitante ha decidido limitar el alcance del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, con el fin de definir en forma más clara y precisa los límites de la protección solicitada, tal como ha sido sugerido en su Concepto Técnico, mediante la realización de las siguientes modificaciones a la reivindicación 1:

(i) Se ha restringido la definición del grupo R^7 limitándola ahora únicamente a "hidrógeno o alquilo C_{1-6} ";

(ii) De manera similar, el solicitante ha restringido la definición del grupo R^8 limitándola únicamente a "cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} "; y

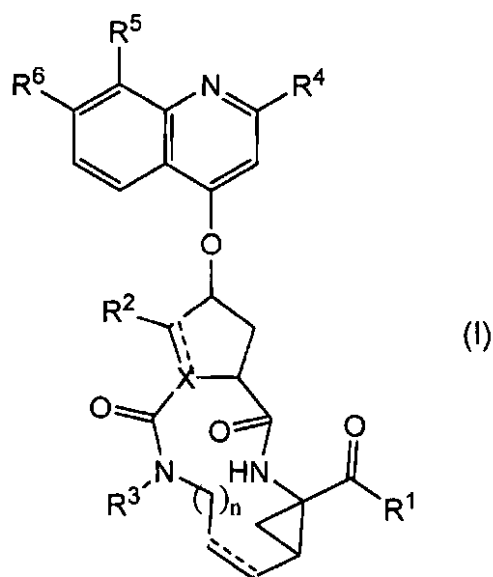
(iii) Finalmente, se ha restringido la definición del grupo R^4 al reemplazar el significado actualmente estudiado por el que aparece en la reivindicación 3, correspondiente a: " R^4 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridin-4-ilo,



donde R^{4a} es, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , amino, o mono- o di-alquilamino C_{1-6} ".

De conformidad con los cambios arriba expuestos, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que la reivindicación independiente 1 ahora modificada deberá leerse en adelante tal como sigue:

"1. Un compuesto que posee la fórmula



un N-óxido, sal o estereoisómero del mismo, donde

cada línea punteada (representada por - - - -) representa un doble enlace opcional;

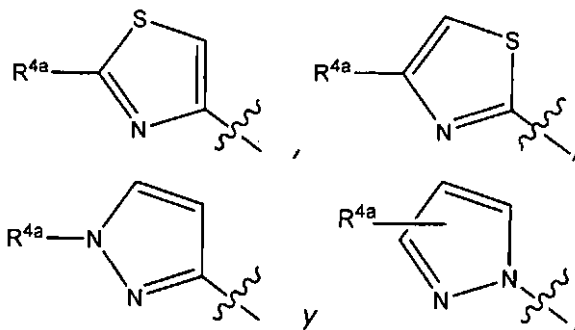
X es N, CH y cuando X posee un doble enlace es C;

R^1 es $-OR^7$, $-NH-SO_2R^8$;

R^2 es hidrógeno y cuando X es C o CH, R^2 también puede ser alquilo C_{1-6} ;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} ;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridin-4-ilo,



donde R^{4a} es, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , amino, o mono- o di-alquilamino C_{1-6} ;

n es 3, 4, 5 o 6;

R^5 representa halo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , o fenilo;

R^6 representa alcoxi C_{1-6} o dimetilamino;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^8 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} .

En conexión con las anteriores modificaciones, me permito manifestar que se ha removido también cualquier referencia a los grupos "arilo" y "het" de la reivindicación 1 y que dada la inclusión de la materia de la reivindicación 3 dentro de la nueva

reivindicación 1, las reivindicaciones 4 a 21 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado han sido reenumeradas y corresponden a las reivindicaciones 3 a 20 del capítulo ahora aportado, en las cuales se han corregido también sus respectivas dependencias. Finalmente, se ha eliminado el término "fenilo" de la definición de R⁸ en la opción (b) de la reivindicación 5 actualmente presentada, correspondiente ahora a la reivindicación 4, así como también se han restringido las definiciones dadas para los grupos R⁴ y R^{4a} en las reivindicaciones 8 y 9 originales (nuevas 7 y 8), con el fin de mantener la coherencia respecto de las modificaciones anteriormente señaladas.

Sobre este particular, me permito manifestar al señor Examinador que el solicitante considera que mediante las limitaciones introducidas al capítulo reivindicatorio se ha dado plena respuesta a sus observaciones respecto de la concisión del mismo, restringiendo de conformidad el alcance de protección pretendido a una generalización razonable de los ejemplos proporcionados en la memoria descriptiva, superando así cualquier objeción en este sentido.

Adicionalmente, me permito señalar que de acuerdo con los cambios realizados anotados en los puntos precedentes, junto con el presente memorial se adjunta una copia del capítulo reivindicatorio ahora modificado, compuesto por 20 reivindicaciones y que reemplaza al actualmente presentado.

Finalmente, teniendo en mente los puntos anteriormente expuestos, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que dichas modificaciones **no amplían** de ninguna forma el alcance y contenido de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que las mismas corresponden a claras limitaciones sobre la materia revelada, realizadas no solo con el fin de superar las objeciones de falta de claridad presentadas en su Concepto Técnico No. **1586**, tal como se señaló en los párrafos precedentes, sino además con el propósito de delimitar en forma más clara el alcance de la invención, y de esta manera diferenciarla aún más de las enseñanzas del estado de la técnica, cumpliendo así con las disposiciones contenidas en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486.

4. Anexo me permito presentar copia de las páginas 171 a 180, correspondientes al nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por **20** reivindicaciones y que reemplaza al actualmente presentado, en las cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

5. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (e) con: T.P. 53.215 y tarjeta
profesional de abogado No. CC 39.690.718 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2222/80 mod. 35)

10 AGO. 2011

Alicia Lloreda Ricaurte
C.C. No. 39.690.718 de Usaquén



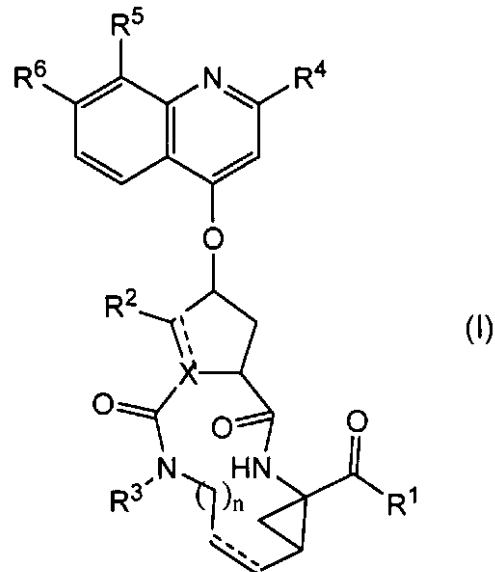
Jeimy Nataly
Morales Beltrán
C.C. 1.015.393.013
V.B.



REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Un compuesto que posee la fórmula



un N-óxido, sal o estereoisómero del mismo, donde cada línea punteada (representada por - - - -) representa un doble enlace opcional;

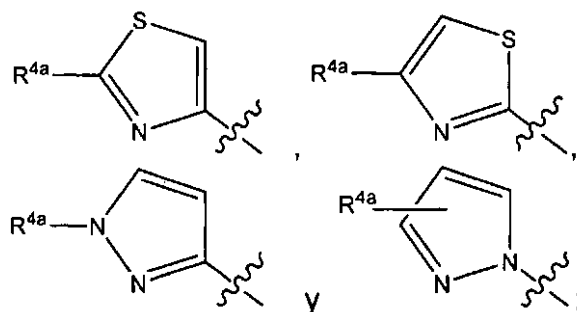
X es N, CH y cuando X posee un doble enlace es C;

R¹ es -OR⁷, -NH-SO₂R⁸;

R² es hidrógeno y cuando X es C o CH, R² también puede ser alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridin-4-ilo,



donde R^{4a} es, cada uno independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , amino, o mono- o di-alquilamino C_{1-6} ;

n es 3, 4, 5 o 6;

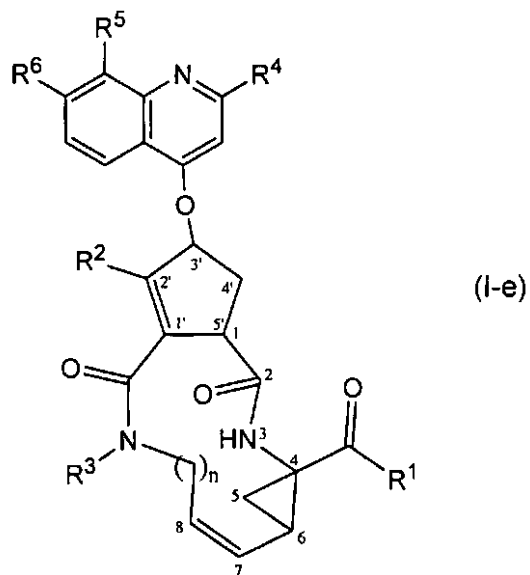
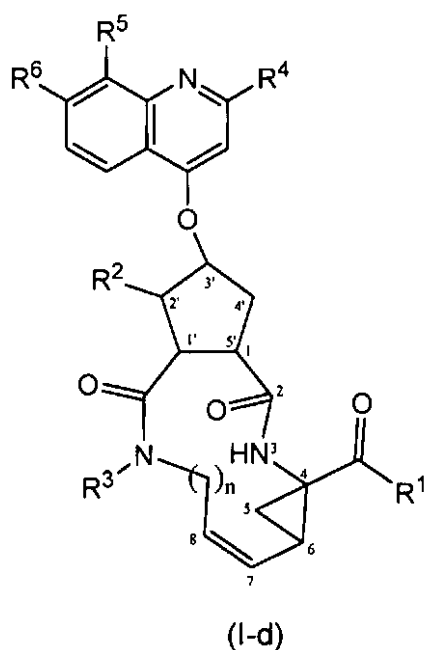
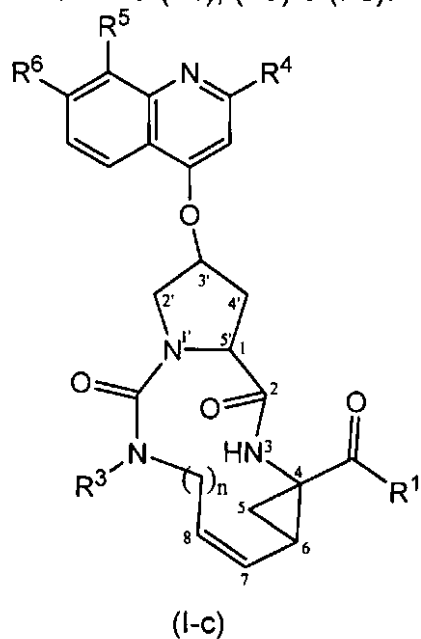
R^5 representa halo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , o fenilo;

R^6 representa alcoxi C_{1-6} o dimetilamino;

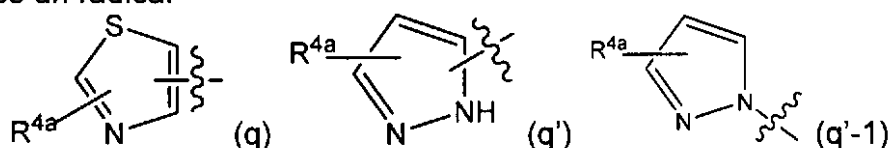
R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^8 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} .

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto posee la fórmula (I-c), (I-d) o (I-e):

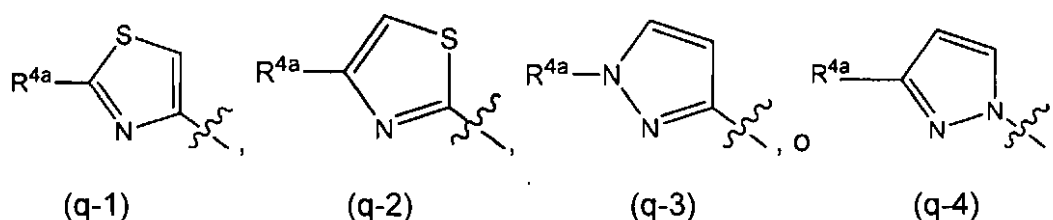


3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el cual R^5 es metilo, etilo, isopropilo, *ter*-butilo, fluoro, cloro, o bromo; y R^6 es metoxi.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el cual
- (a) R^1 es $-OR^7$, donde R^7 es alquilo C_{1-6} o hidrógeno;
- (b) R^1 es $-NHS(=O)_2R^8$, donde R^8 es metilo o ciclopropilo; o R^1 es $-NHS(=O)_2R^8$, donde R^8 es ciclopropilo sustituido con metilo.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el cual n es 4 o 5.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el cual R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en especial R^3 es hidrógeno o metilo.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el cual R^4 es un radical



donde, cuando es posible un nitrógeno puede poseer un sustituyente R^{4a} o una unión al resto de la molécula; cada R^{4a} en cualquiera de los sustituyentes R^4 se pueden seleccionar de aquellos mencionados como posibles sustituyentes según se especifica en la reivindicación 1.

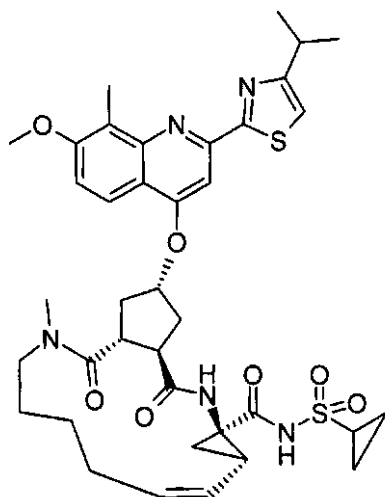
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el cual R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



donde cada R^{4a} es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , amino, o mono- o di-alquilamino C_{1-6} .

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el cual R^6 es metoxi.

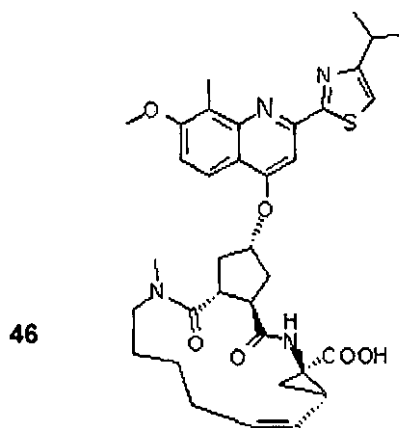
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el compuesto es:



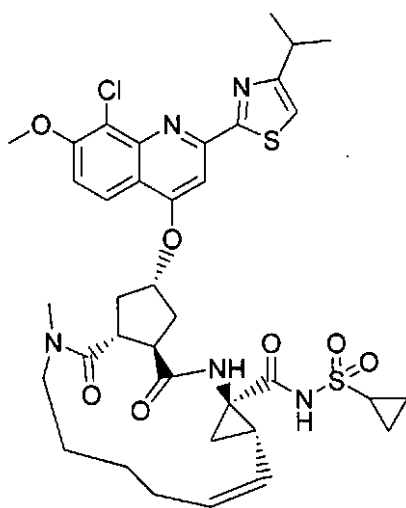
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 donde el compuesto está en una forma amorfa.

12. Una forma del compuesto de la reivindicación 10 obtenible por:

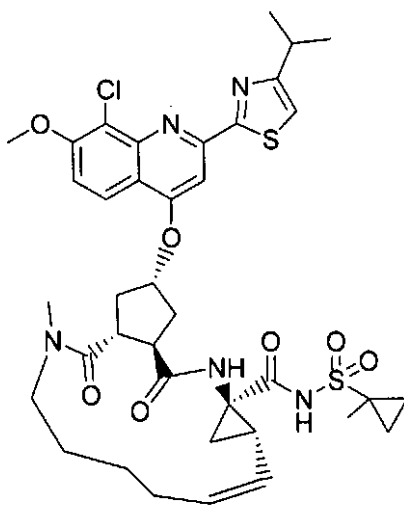
(a) agitación en reflujo bajo nitrógeno por 2 horas, de una solución de 560mg (0.867mmol) de compuesto no. 46 y 308 mg (1.90mmol) de carbonildiimidazol en 10 mL de tetrahidrofurano seco;



(b) enfriamiento de la mezcla de reacción obtenible del paso a) a temperatura



15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el compuesto es:



16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 que no sea un N-óxido, o sal.

17. Una combinación que comprende

(a) un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo; y

(b) ritonavir, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

18. Una combinación que comprende

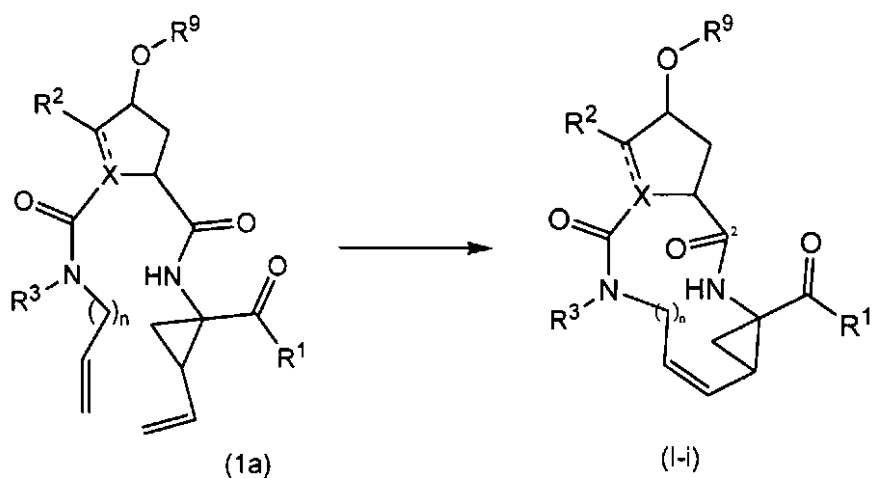
(a) un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo; y

(b) Interferón-alfa (pegilado), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

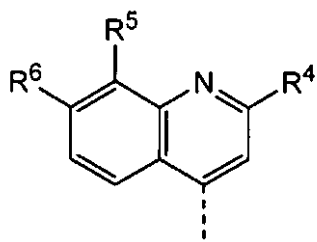
19. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo y como componente activo, una cantidad efectiva como agente anti-viral de un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-18.

20. Un proceso para preparar un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde dicho proceso comprende:

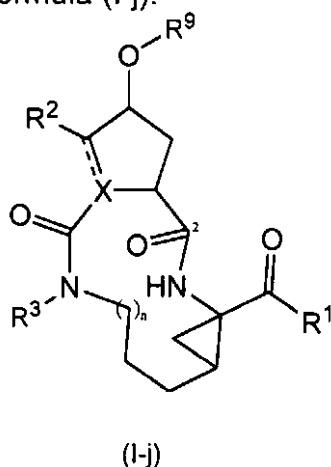
(a) preparar un compuesto de fórmula (I) donde el enlace entre C₇ y C₈ es un doble enlace, que es un compuesto de fórmula (I-i), mediante la formación de un doble enlace entre C₇ y C₈, en especial mediante una reacción de metátesis olefínica, con la ciclación concomitante al macrociclo según se indica en el siguiente esquema de reacción:



donde en el anterior y en los siguientes esquemas de reacción R^9 representa un radical



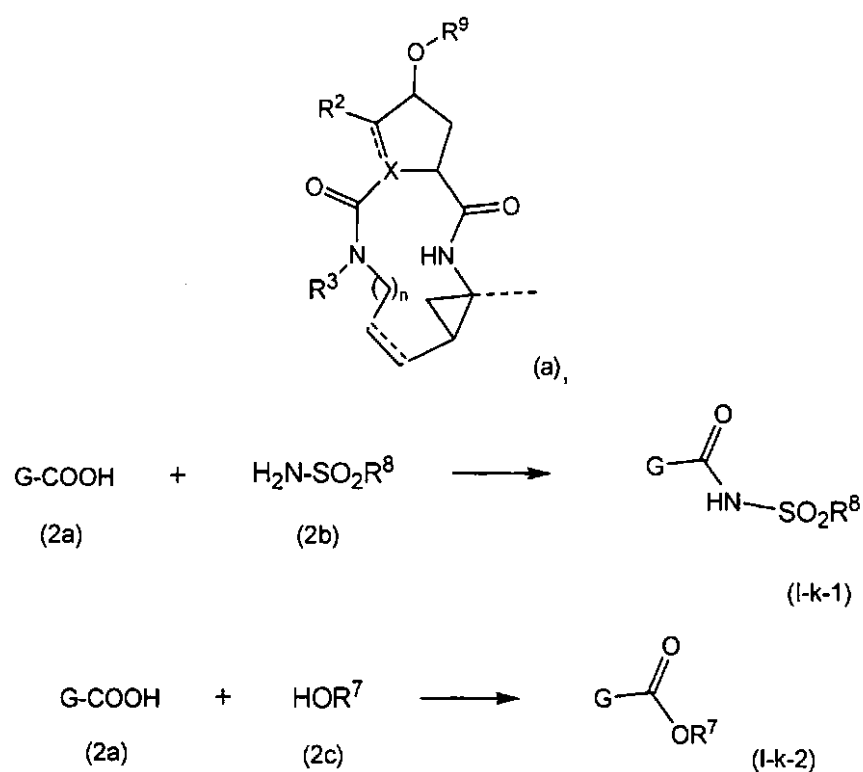
(b) convertir un compuesto de fórmula (I-i) en un compuesto de fórmula (I) donde el enlace entre C7 y C8 en el macrociclo es un enlace simple, es decir un compuesto de fórmula (I-j):



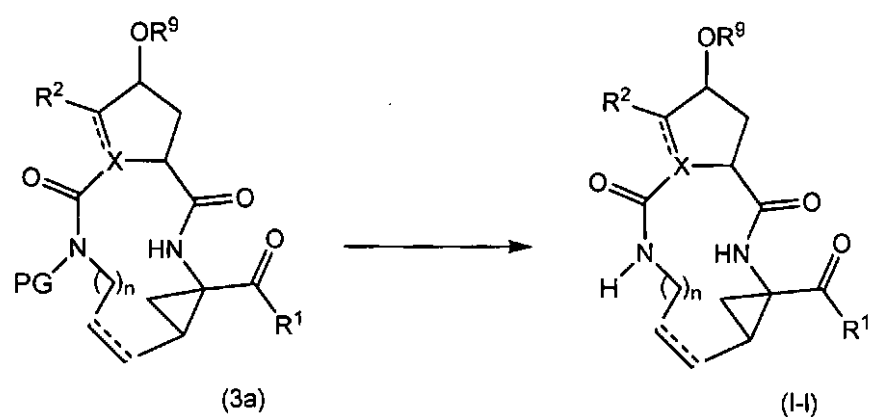
mediante una reducción del doble enlace C7-C8 en los compuestos de fórmula (I-j);

(c) preparar un compuesto de fórmula (I) donde R^1 representa $-NHSO_2R^8$, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-k-1), formando un enlace amida entre un intermediario (2a) y una sulfonilamina (2b), o

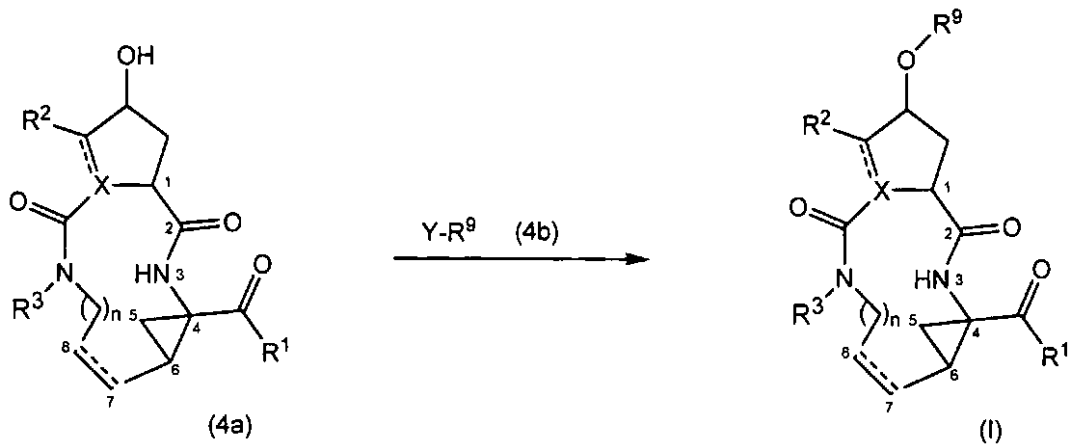
preparar un compuesto de fórmula (I) donde R^1 representa $-OR^7$, es decir un compuesto (I-k-2), mediante la formación de un enlace éster entre un intermediario (2a) y un alcohol (2c) según se indica en el siguiente esquema, donde G representa un grupo:



(d) preparar un compuesto de fórmula (I) donde R^3 es hidrógeno, estando dicho compuesto representado por (I-l), a partir de un correspondiente intermediario con nitrógeno protegido (3a), donde PG representa un grupo protector de nitrógeno:



(e) hacer reaccionar un intermediario (4a) con el intermediario (4b) según se indica en el siguiente esquema de reacción:



donde Y en (4b) representa hidroxilo o un grupo saliente; y cuando Y representa hidroxilo, la reacción de (4a) con (4b) es una reacción de Mitsunobu; y cuando Y representa un grupo saliente la reacción de (4a) con (4b) es una reacción de sustitución;

(f) convertir los compuestos de fórmula (I) entre sí mediante una reacción de transformación de grupos funcionales; o

(g) preparar una forma de sal haciendo reaccionar la forma libre de un compuesto de fórmula (I) con un ácido o una base.