

**JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.**

**ABOGADOS**

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 09-104558- -00004-0000**

Fecha: 2009-11-27 17:15:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

Re: **PI.-VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED.-Solicitud de**  
**Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "INHIBIDORES DE**  
**SERINA PROTEASAS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES**  
**DE VHC".-Clase C07D 498/10.-Expediente número 09-104.558.-**

1. Me refiero al Oficio No. **11091** dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 2 de Octubre de 2009.

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 16 a 46, las cuales deberán ser estudiadas junto con la presente solicitud.

3. Anexo me permito presentar:

(a) Recibo número 09-83.889, que acredita el pago de la tasa mencionada; y

(b) Copia del capítulo reivindicatorio que debe tenerse en cuenta para estudio compuesto por 46 reivindicaciones.

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

Señor Superintendente,

**ALICIA LLOREDA RICAURTE**

T.P. 53.215

1004

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 83,889  
FECHA : NOVIEMBRE 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-104558-00004-0000

Fecha: 2009-11-27 17:15:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|--------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|---------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 21740202 | 09/11/2009 | 22,034,440.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                           | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I     |                |
|       |             | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS | 775,000.00     |
|       |             | TOTAL :                            | \$ 775,000.00  |

SON: SETECIENTOS SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

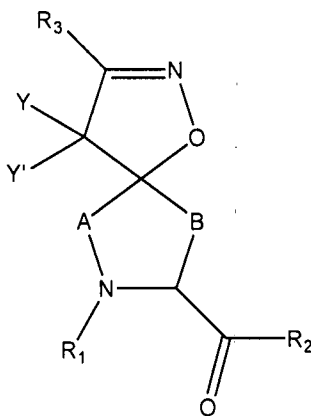
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

105

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I),



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada A es  $-\text{CH}_2-$ ;

cada B es  $-\text{CH}_2-$ ;

cada  $\text{R}_1$  es  $-\text{Z}^{\text{A}}\text{R}_4$ , en donde  $\text{Z}^{\text{A}}$  es  $-\text{C}(\text{O})-$  y  $\text{R}_4$  es un alquilo sustituido;

cada  $\text{R}_2$  es  $-\text{Z}^{\text{B}}\text{R}_5$ , en donde cada  $\text{Z}^{\text{B}}$  es independientemente un enlace o un alifático opcionalmente sustituido en donde hasta cuatro unidades de carbono de  $\text{Z}^{\text{B}}$  son opcional e independientemente reemplazadas por  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{B}}-$ , o  $-\text{NR}^{\text{B}}-$ ;

cada  $\text{R}_5$  es independientemente  $\text{R}^{\text{B}}$ , halo,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ , alcoxi, o haloalcoxi;

cada  $\text{R}^{\text{B}}$  es independientemente hidrógeno, un alifático opcionalmente sustituido, o un cicloalifático opcionalmente sustituido; o

$R_1$  y  $R_2$ , junto con los átomos a los cuales están fijados, forman un anillo heterocicloalifático opcionalmente sustituido de 6 miembros;

cada  $R_3$  es un amino opcionalmente sustituido,  $-O-R_{3A}$ , un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

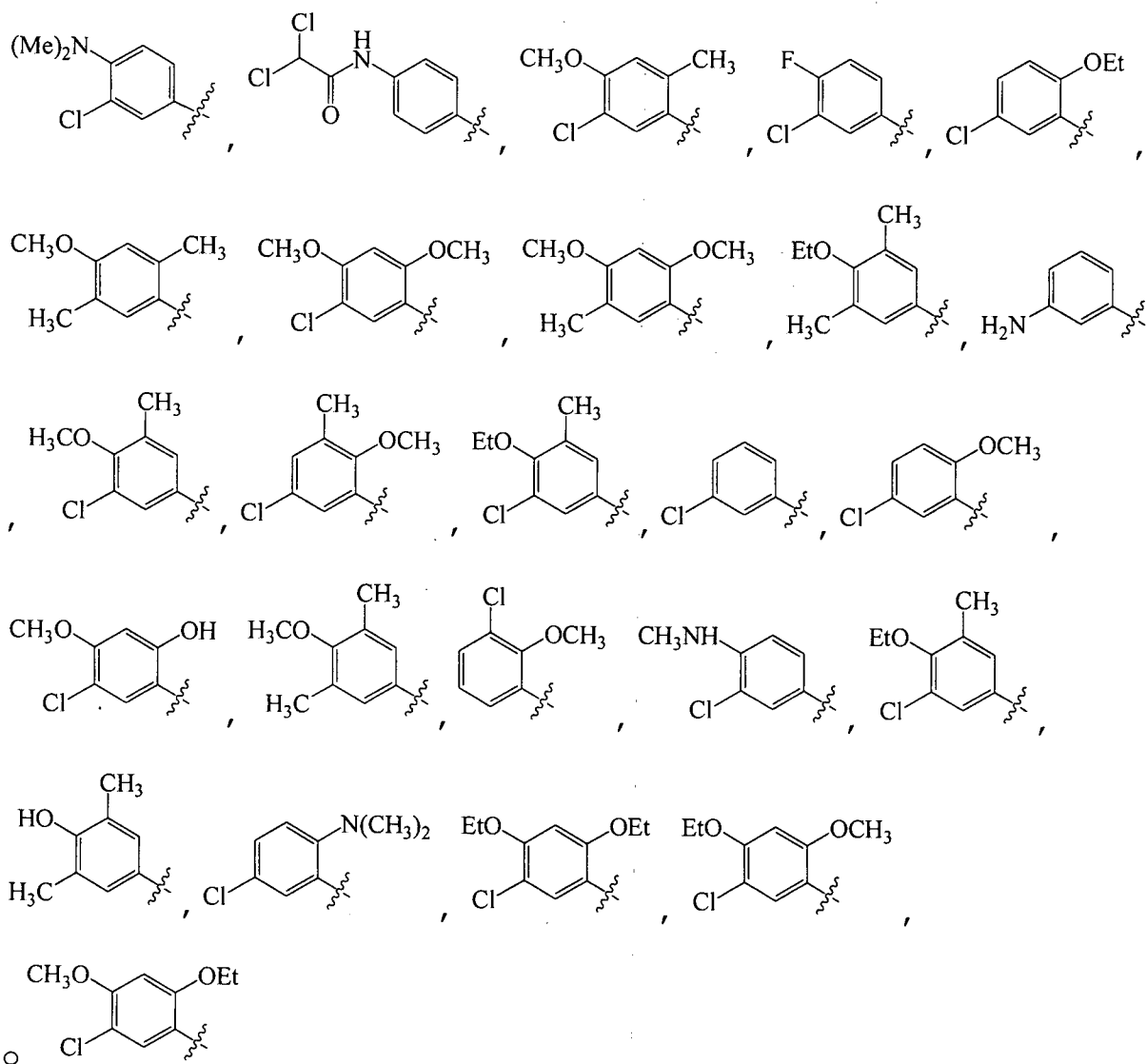
cada  $R_{3A}$  es independientemente un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada de Y e Y' es H.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R_3$  es un arilo opcionalmente sustituido.

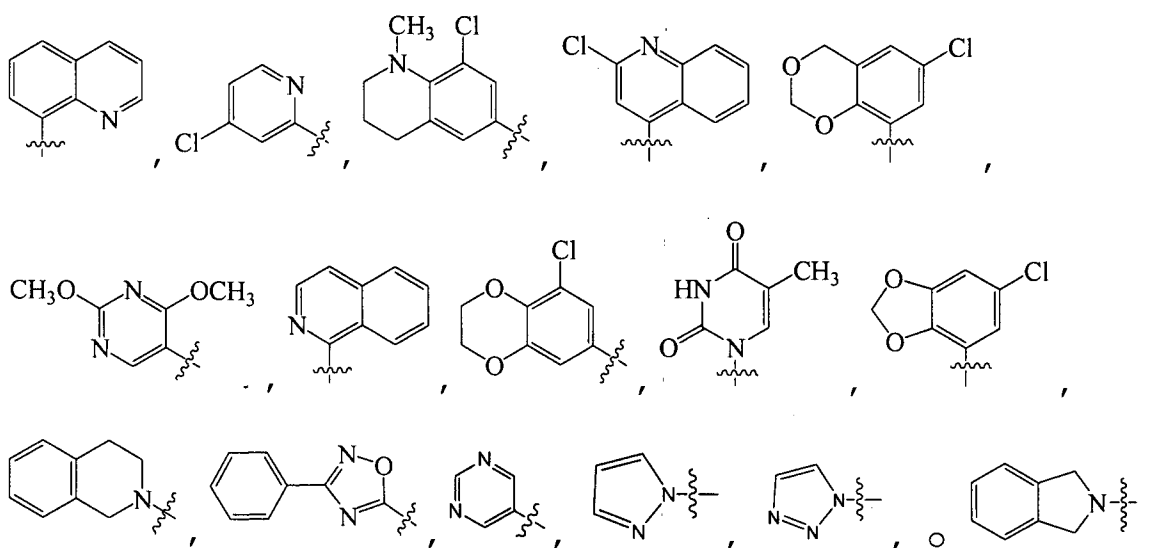
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde  $R_3$  es un arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alifático, haloalifático, (alifático)oxi, (halo(alifático))oxi, (alifático(oxi(aril)))oxi, arilo, heteroarilo, haloarilo, cicloalifático o heterocicloalifático.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde  $R_3$  es



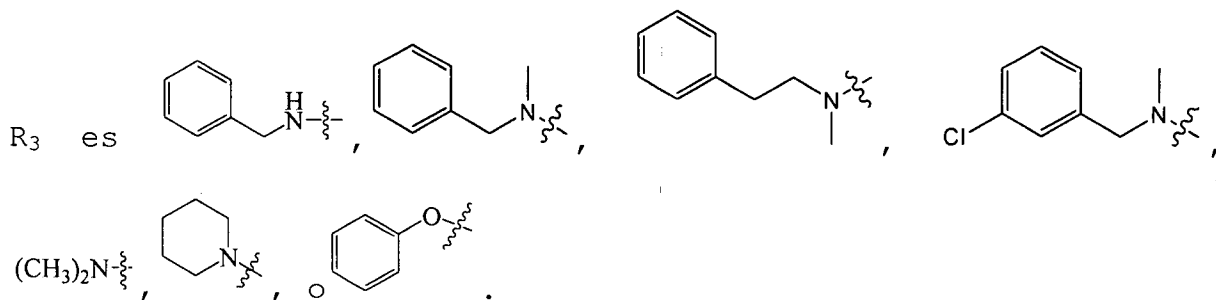
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R_3$  es un heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxí, ciano, amino, nitro, alifático, haloalifático, (alifático)oxi, (halo(alifático))oxi, (alifático(oxi(aril)))oxi, arilo, heteroarilo, haloarilo, cicloalifático o heterocicloalifático.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde  $R_3$  es

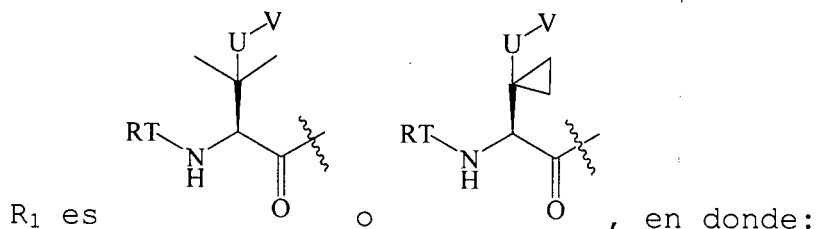


7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R_3$  es un amino opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, o un ariloxi opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde



9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde



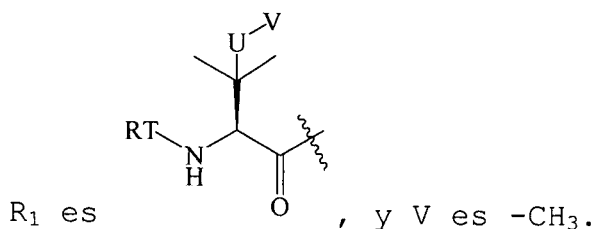
U es un enlace u -O-;

V es un alquilo;

T es -C(O)-; y

R es un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, o (cicloalquil)oxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alifático, haloalifático, (alifático)oxi, (halo(alifático))oxi, (alifático(oxi(aril)))oxi, arilo, heteroarilo, haloarilo, cicloalifático o heterocicloalifático.

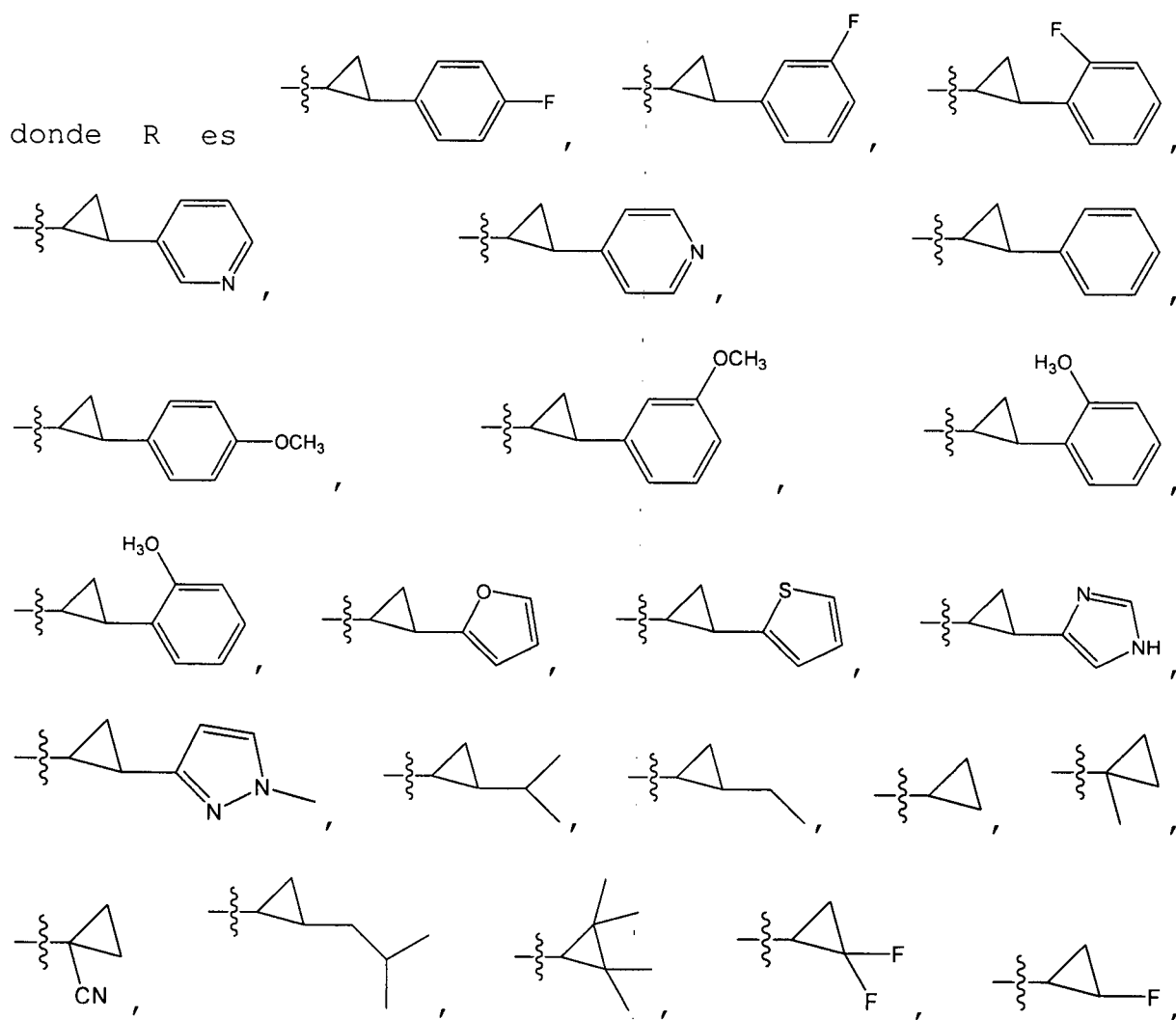
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde

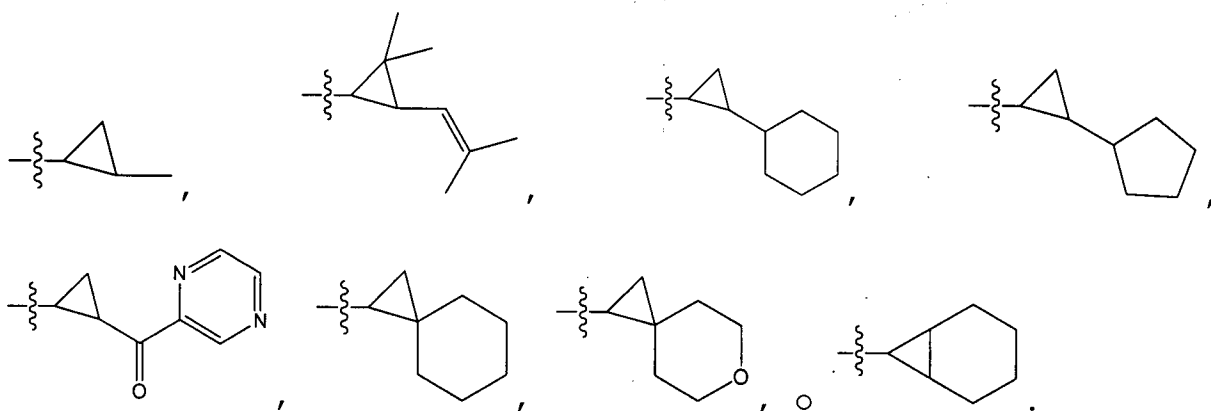


11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R es ciclopropilo con 1-4 sustituyentes opcionales.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde cada de los 1-4 sustituyentes opcionales en ciclopropilo es independientemente arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, alquilo, alquenoilo, ciano o halo, y está fijado a ciclopropilo a través de un enlazador de carbonilo opcional; o dos de los sustituyentes opcionales, junto con el átomo o los átomos a los cuales están fijados, forman un heterocicloalquilo o cicloalquilo.

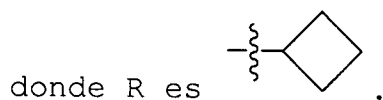
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en





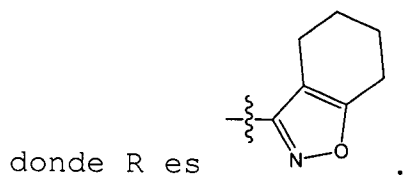
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R es ciclobutilo opcionalmente sustituido o heterociclobutilo opcionalmente sustituido.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en



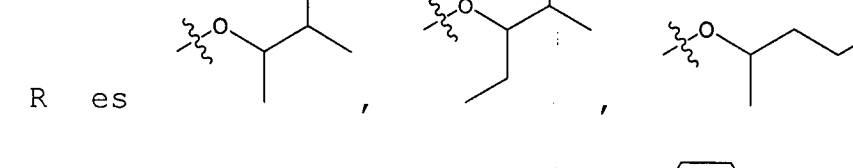
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R es un heteroarilo opcionalmente sustituido.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en



18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R es un alcoxi opcionalmente sustituido o un cicloalquiloxi opcionalmente sustituido.

donde R es



21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en

donde R es

Chemical structures for R groups:

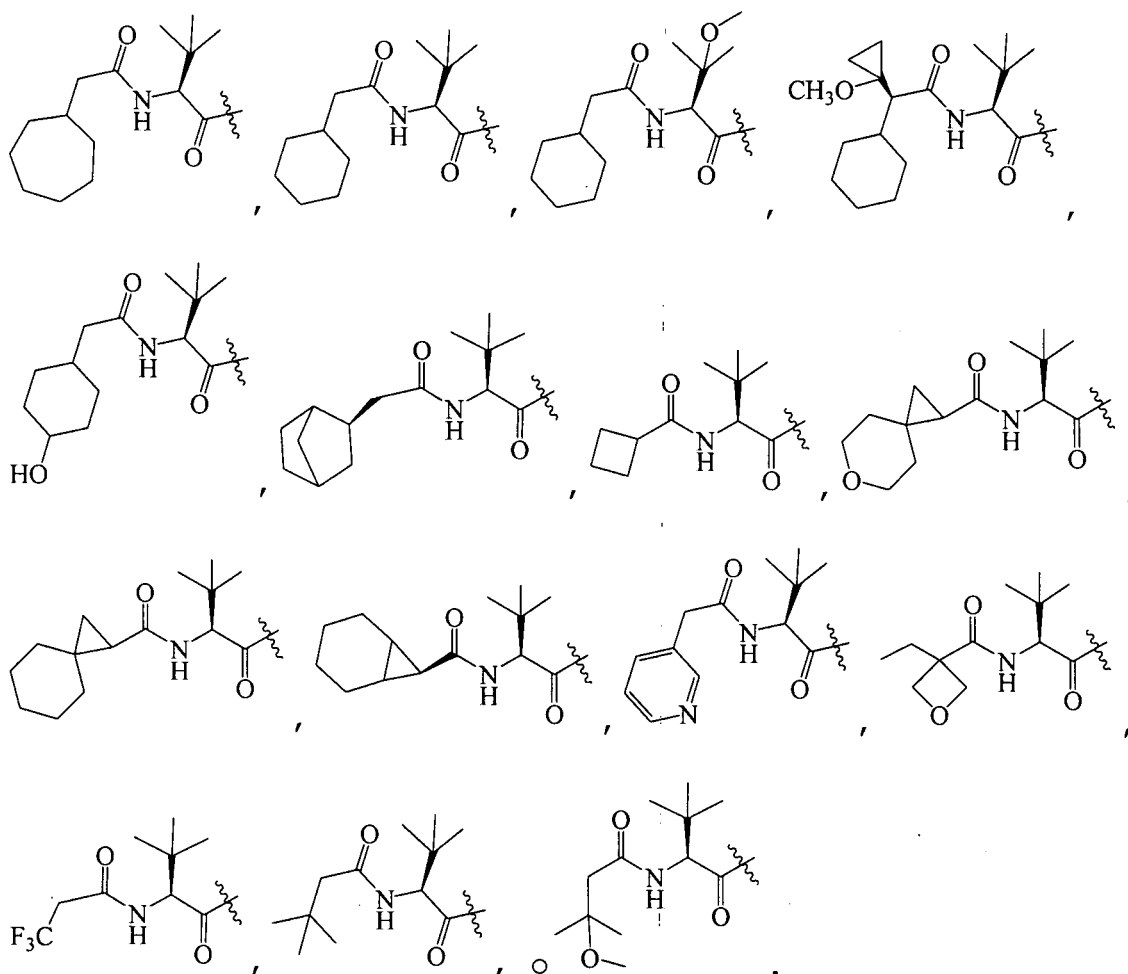
- 1. 2-methoxy-2-methylpropyl
- 2. 2-methyl-2-propyl
- 3. 2-(trifluoromethyl)ethyl
- 4. cyclohexylmethyl
- 5. cyclooctylmethyl
- 6. norbornylmethyl
- 7. cyclohexylmethyl
- 8. 2-methyl-2-oxetanyl
- 9. 4-hydroxycyclohexylmethyl

COC12C(C(=O)C(R1)N(R2)C)C1

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde

R<sub>1</sub>

es

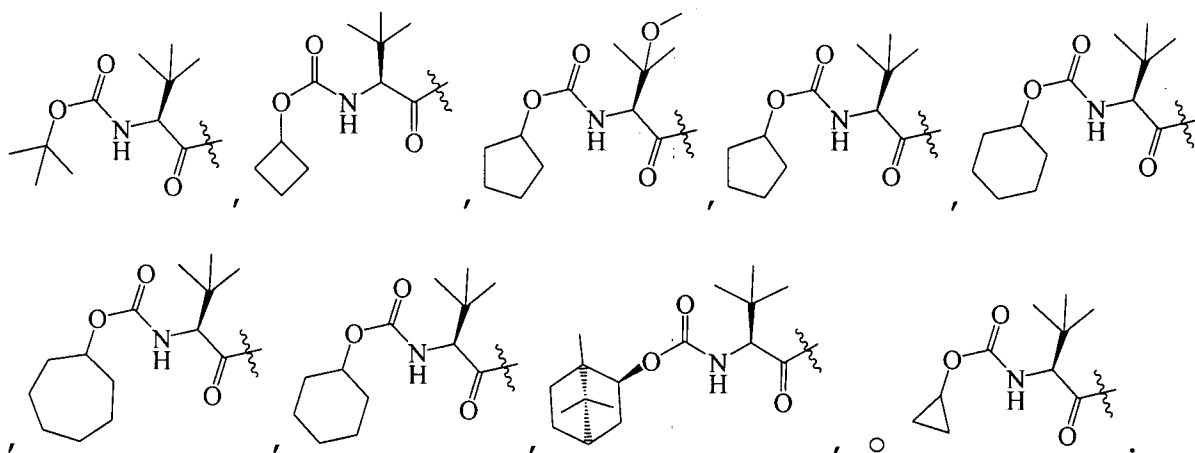


24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde

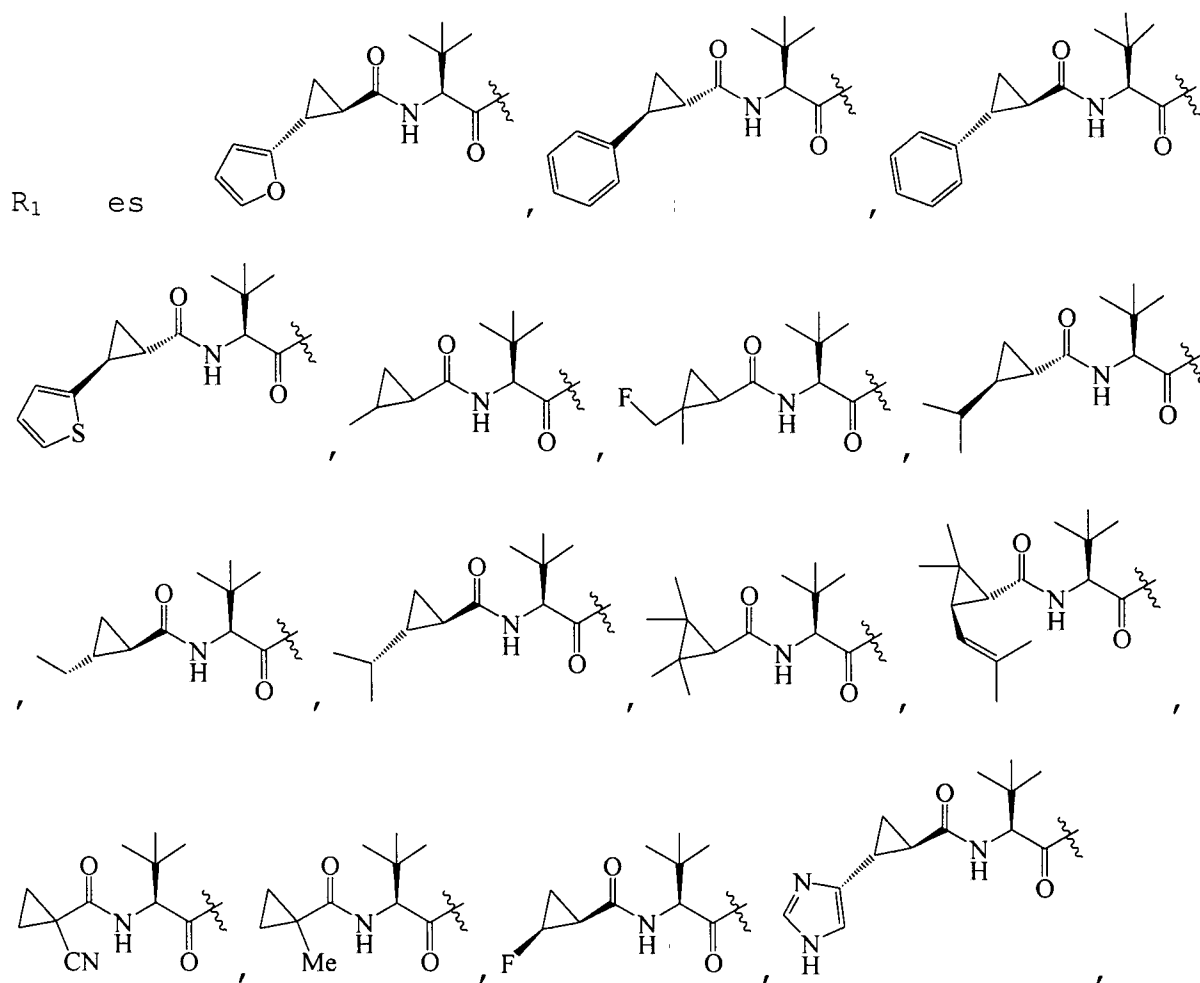
R<sub>1</sub>

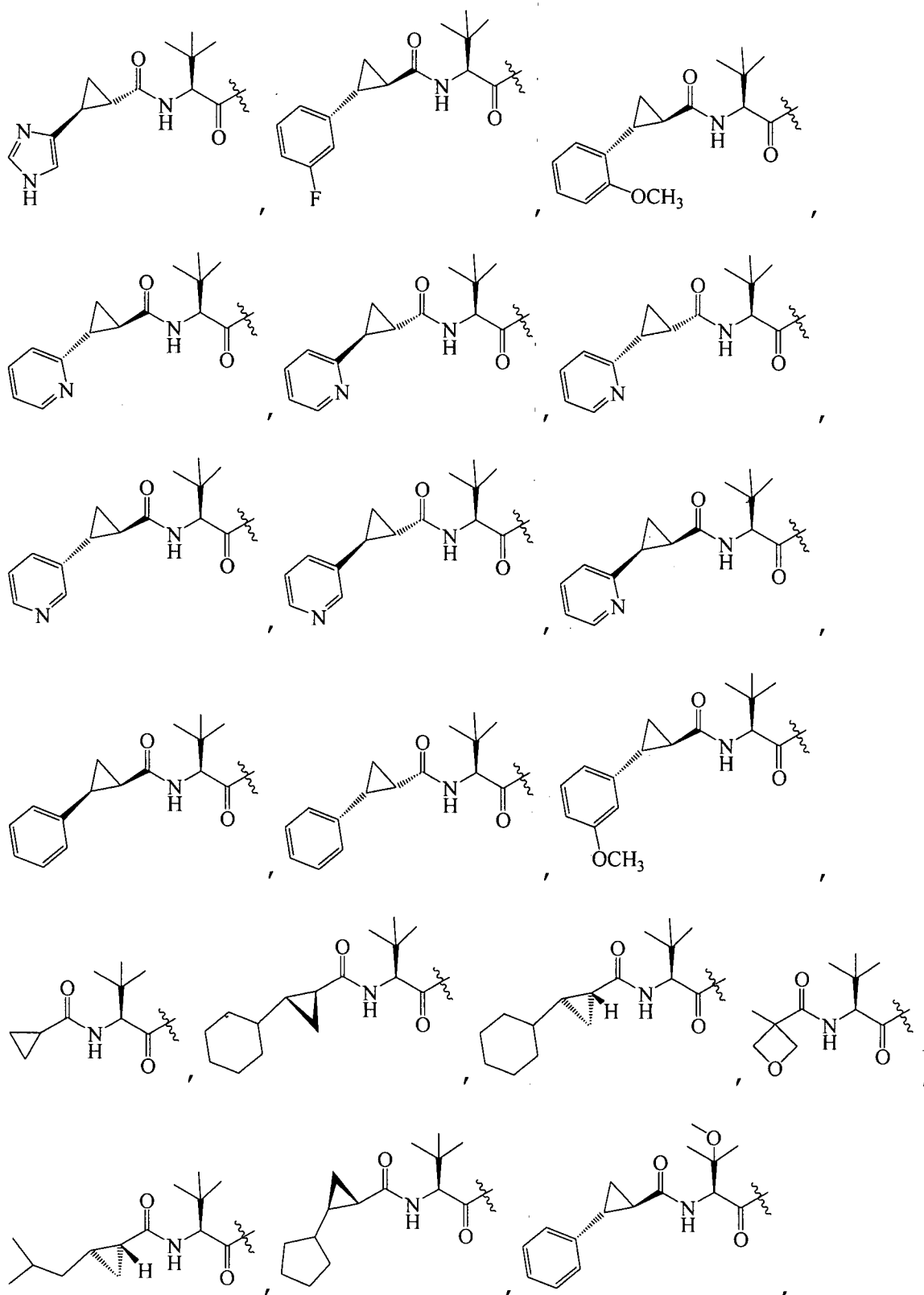
es

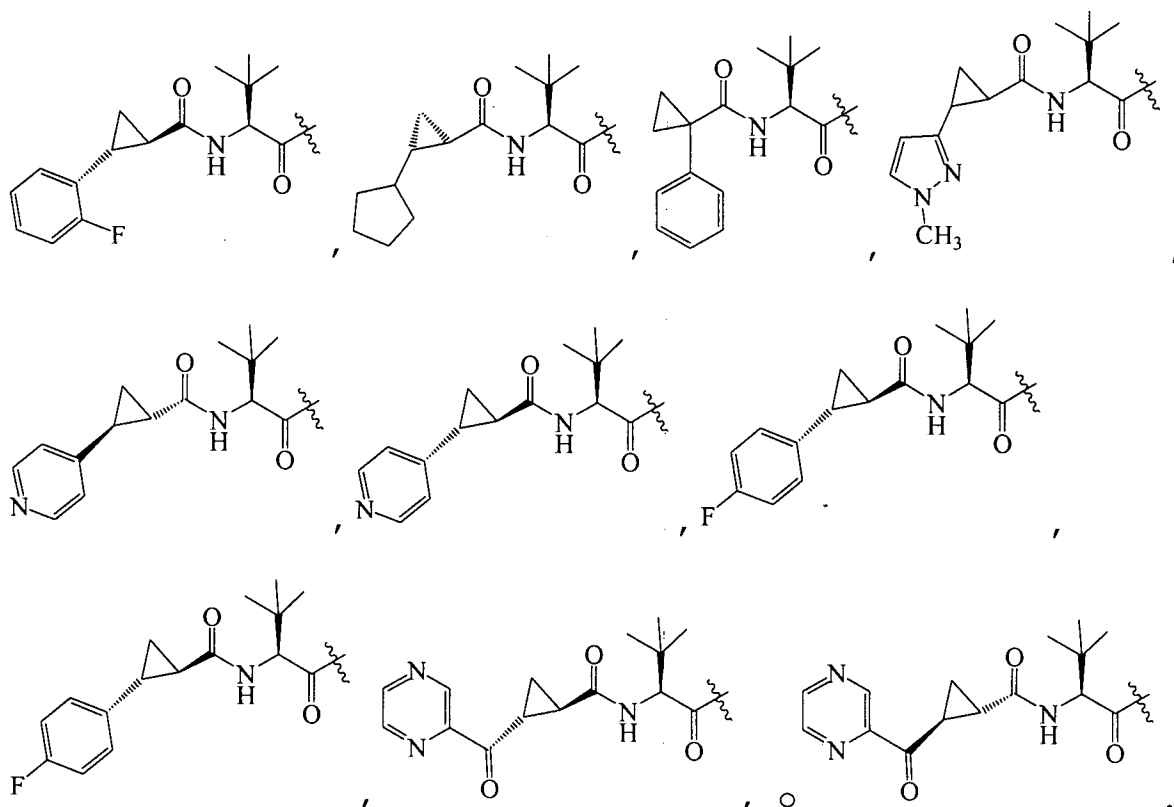
1124



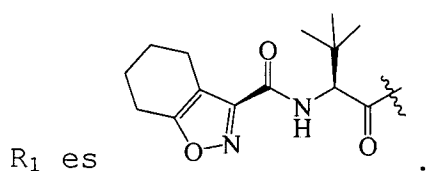
25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde





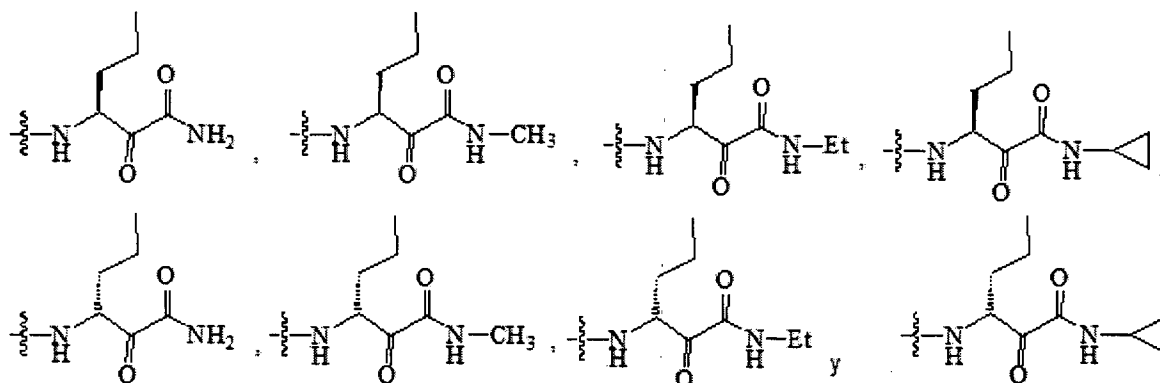


26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde

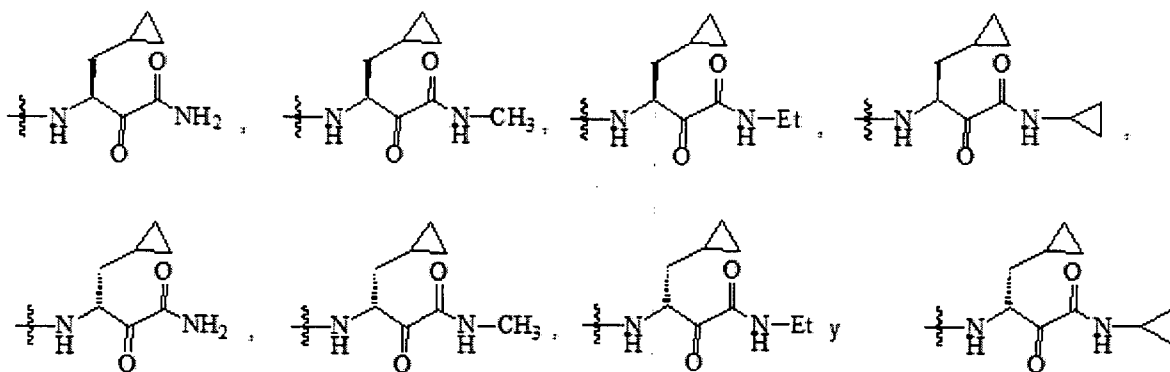


27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R_2$  es un (cicloalifático(carbonil(carbonil(alifático))))amino, (amino(carbonil(carbonil(alifático))))amino, o (alifático(carbonil(carbonil(alifático))))amino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

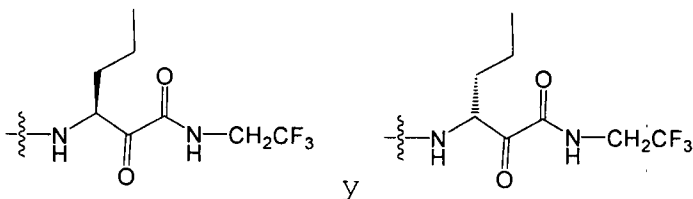
28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde  $R_2$  está seleccionado del grupo que consiste en



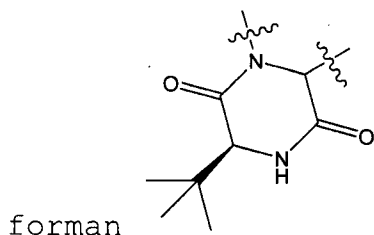
29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde  $\text{R}_2$  está seleccionado del grupo que consiste en



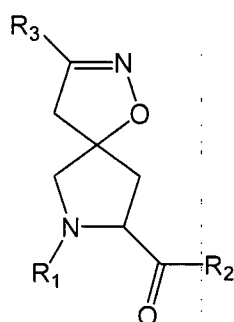
30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde  $\text{R}_2$  está seleccionado del grupo que consiste en



31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R_1$  y  $R_2$ , junto con los átomos a los cuales están fijados,



32. Un compuesto de la fórmula (II), en donde

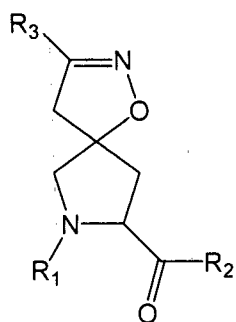


(II)

cada  $R_1$  es a  
(cicloalquil(alquil)carbonil))amino(alquil)carbonilo;  
cada  $R_2$  es a  
(cicloalquilamino(carbonil))(carbonil)alquil))amino o  
(alquilamino(carbonil))(carbonil)alquil))amino; y  
cada  $R_3$  es un arilo opcionalmente sustituido.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en donde  $R_3$  es fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y halo.

34. Un compuesto de la fórmula (II), en donde



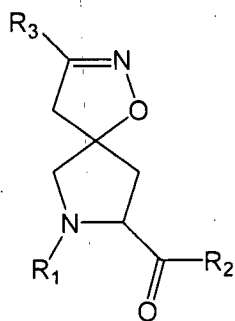
(II)

cada  $R_1$  es a  
(cicloalquil(alquil)carbonil))amino(alquil)carbonilo;

cada  $R_2$  es a  
(cicloalquilamino(carbonil))(carbonil)alquil))amino o  
(alquilamino(carbonil))(carbonil)alquil))amino; y

cada  $R_3$  es un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y halo.

35. Un compuesto de la fórmula (II), en donde



(II)

cada  $R_1$  es a  
(cicloalquil(alquil)carbonil))amino(alquil)carbonilo;

cada  $R_2$  es a  
(cicloalquilamino(carbonil))(carbonil)alquil))amino o  
(alquilamino(carbonil))(carbonil)alquil))amino; y

cada  $R_3$  es un amino opcionalmente sustituido,  
heterocicloalifático opcionalmente sustituido o ariloxi  
opcionalmente sustituido.

36. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los  
compuestos números 595 a 1044.

37. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto  
de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 36, o  
una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador,  
adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.

38. La composición de acuerdo con la reivindicación 37, que  
además comprende un agente adicional seleccionado de un agente  
inmunomodulador; un agente antiviral; un segundo inhibidor de  
proteasa HCV; un inhibidor de otro objetivo en el ciclo de  
vida de HCV; y un inhibidor de citocromo P-450.

39. La composición de acuerdo con la reivindicación 38, en  
donde dicho agente inmunomodulador es  $\alpha$ -,  $\beta$ -, o  $\gamma$ -interferón o  
timosina; dicho agente antiviral es ribavirina, amantadina o  
telbivudina; y dicho inhibidor de otro objetivo en el ciclo de

vida de HCV es un inhibidor de HCV helicasa, polimerasa o metaloproteasa.

40. La composición de acuerdo con la reivindicación 38, en donde dicho inhibidor de citocromo P-450 es ritonavir.

41. Un método para inhibir una serina proteasa en una célula, que comprende contactar la célula con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 36.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en donde dicha serina proteasa es una proteasa HCV NS3.

43. Un método para tratar un paciente infectado con HCV, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 36.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 43, que además comprende administrar a dicho paciente un agente adicional seleccionado de un agente inmunomodulador, un agente antiviral, un segundo inhibidor de proteasa HCV y un inhibidor de otro objetivo en el ciclo de vida de HCV.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 44, en donde dicho agente inmunomodulador es  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -interferón o timosina; dicho agente antiviral es ribavarina o amantadina; y dicho inhibidor de otro objetivo en el ciclo de vida HCV es un inhibidor de HCV helicasa, polimerasa o metaloproteasa.

46. Un método para eliminar o reducir la contaminación HCV de una muestra biológica, o médica o un equipo de laboratorio, que comprende la etapa de contactar dicha muestra biológica, o médica o equipo de laboratorio con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 36.