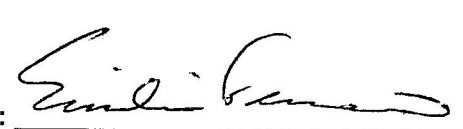


FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

377
383

1		SOLICITUD DE:	
☐		☒ Corrección de Error Material	
☐		☒ Modificación a una solicitud	
2	SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM (CANADA) LTD. sociedad constituida y existente de acuerdo con las leyes de Canadá Dirección: 2100 Cunard, Laval, Québec, Canadá Teléfono: 546 09 70 E-mail: clientes@camyp.com Fax: 249 40 70 Domicilio: Laval, Québec, Canadá	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio Ferrero Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 E-mail: cavelier@cavelier.com Fax: 217 92 11 Domicilio: Bogotá, Colombia	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: 00.024.874		Clase: A61K 38/00
TITULO: PÉPTIDOS MACROCICLICOS ACTIVOS FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C			
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada Se presenta un nuevo pliego reivindicatorio en el cual se ha modificado la reivindicación 61 y se han adicionado unas nuevas reivindicaciones 63 a 142. (ver hojas anexas) 		
6	Comprobante de pago No. <u>02-43,312</u>		Fecha <u>2 de julio de 2002</u>
7	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa por valor de \$ 78,000. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica		
8	NOMBRE: <u>EMILIO FERRERO</u>		FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

55. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad viralmente eficaz anti-hepatitis C de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, o una sal o éster del mismo aceptable farmacéuticamente, mezclada con un medio vehículo o agente auxiliar aceptable farmacéuticamente.

56. La composición farmacéutica según la reivindicación 55, que comprende además un agente inmunomodulador adicional.

57. La composición farmacéutica según la reivindicación 56, en la que dicho agente inmunomodulador se elige entre el grupo formado por interferones α , β y δ .

58. La composición farmacéutica según la reivindicación 55, que comprende además un agente antiviral.

59. La composición farmacéutica según la reivindicación 58, en la que dicho agente antiviral se elige entre el grupo formado por ribavirina y amantadina.

60. La composición farmacéutica según la reivindicación 55, que comprende además otro inhibidor de proteasa del HCV.

61. La composición farmacéutica según la reivindicación 55, que comprende además un inhibidor de otras dianas en el ciclo vital del HCV.

62. La / composición farmacéutica según la reivindicación 55

379
~~385~~

utilizada para la preparación de un medicamento para tratar una infección viral de hepatitis C en un mamífero.

63. La composición farmacéutica de la reivindicación 61, en donde dicho inhibidor se selecciona del grupo que consiste de helicasa, polimerasa y metaloproteasa.

64. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 57, en donde dicho agente inmunomodulador es α -interferon.

65. La composición farmacéutica de la reivindicación 57, que adicionalmente comprende un agente antiviral.

66. La composición farmacéutica de la reivindicación 65 en donde dicho agente antiviral es ribavirina.

67. La composición farmacéutica de la reivindicación 64, que adicionalmente comprende un agente antiviral.

68. La composición farmacéutica de la reivindicación 67 en donde dicho agente antiviral es ribavirina.

69. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 57, utilizada en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral de hepatitis C en un mamífero.

70. Una composición farmacéutica de acuerdo con la

380
~~386~~

reivindicación 59, utilizada en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral de hepatitis C en un mamífero.

71. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 60, utilizada en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral de hepatitis C en un mamífero.

72. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 61, utilizada en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral de hepatitis C en un mamífero.

73. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 64, utilizada en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral de hepatitis C en un mamífero.

74. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 65, utilizada en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral de hepatitis C en un mamífero.

75. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 66, utilizada en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral de hepatitis C en un mamífero.

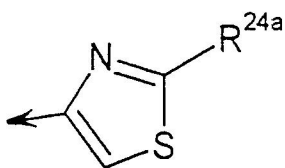
76. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 67, utilizada en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral de hepatitis C en un mamífero.

77. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 68, utilizada para la fabricación de un medicamento

381
~~387~~

para tratar una infección viral de hepatitis C en un mamífero.

78. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43 en donde R^3 es $-NH-C(O)-OR^{32}$, en donde R^{32} es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-6} ; D es una cadena de carbón C7, saturada o con un enlace doble cis en la posición 13,14; y R^{22} es



En donde R^{24a} es $NH-(alquilo\ C_{1-4})$; $NH-(cicloalquilo\ C_{3-6})$; $NH-C(O)-(alquilo\ C_{1-4})$; $NH-C(O)-O-(alquilo\ C_{1-4})$; o $NH-C(O)-NH-(alquilo\ C_{1-4})$.

79. El compuesto 208 de acuerdo con la reivindicación 46.

80. El compuesto 209 de acuerdo con la reivindicación 46.

81. El compuesto 214 de acuerdo con la reivindicación 46.

82. El compuesto 217 de acuerdo con la reivindicación 46.

83. El compuesto 408 de acuerdo con la reivindicación 48.

84. El compuesto 508 de acuerdo con la reivindicación 49.

85. El compuesto 601 de acuerdo con la reivindicación 50.

86. El compuesto 603 de acuerdo con la reivindicación 50.

382
~~388~~

87. El compuesto 702 de acuerdo con la reivindicación 51.
 88. El compuesto 703 de acuerdo con la reivindicación 51.
 89. El compuesto 709 de acuerdo con la reivindicación 51.
 90. El compuesto 714 de acuerdo con la reivindicación 51.
 91. El compuesto 715 de acuerdo con la reivindicación 51.
 92. El compuesto 719 de acuerdo con la reivindicación 51.
 93. El compuesto 725 de acuerdo con la reivindicación 51.
 94. El compuesto 736 de acuerdo con la reivindicación 51.
 95. El compuesto 738 de acuerdo con la reivindicación 51.
 96. El compuesto 801 de acuerdo con la reivindicación 52.
 97. El compuesto 809 de acuerdo con la reivindicación 52.
 98. El compuesto 810 de acuerdo con la reivindicación 52.
 99. El compuesto 811 de acuerdo con la reivindicación 52.
 100. El compuesto 812 de acuerdo con la reivindicación 52.
- /

383
~~389~~

101. El compuesto 814 de acuerdo con la reivindicación 52.
102. El compuesto 818 de acuerdo con la reivindicación 52.
103. El compuesto 819 de acuerdo con la reivindicación 52.
104. El compuesto 821 de acuerdo con la reivindicación 52.
105. El compuesto 822 de acuerdo con la reivindicación 52.
106. El compuesto 823 de acuerdo con la reivindicación 52.
107. El compuesto 904 de acuerdo con la reivindicación 53.
108. El compuesto 909 de acuerdo con la reivindicación 53.
109. El compuesto 914 de acuerdo con la reivindicación 53.
110. El compuesto 916 de acuerdo con la reivindicación 53.
111. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad viralmente efectiva anti-hepatitis C de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 79 a 110, o una sal o éster terapéuticamente aceptable o del mismo, en conjunto con un medio portador o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.
112. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 111, que además comprende un agente inmunomodul¹atorio adicional.

113. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 112, en donde dicho agente inmunomodulatorio adicional se selecciona del grupo que consiste de α -, β -, y δ -interferones.

114. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 113, en donde dicho agente inmunomodulatorio adicional es α -interferón.

115. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 111, que además comprende un agente antiviral.

116. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 115 en donde dicho agente antiviral es ribavirina.

117. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 113, que además comprende un agente antiviral.

118. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 117 en donde dicho agente antiviral es ribavirina.

119. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 114, que además comprende un agente antiviral.

120. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 119 en donde dicho agente antiviral es ribavirina.

121. La / composición farmacéutica de acuerdo con la

reivindicación 111, que además comprende otro inhibidor de proteasa HCV.

122. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 que además comprende un inhibidor de otras dianas en el ciclo de vida del HCV.

123. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 122 en donde dicho inhibidor se selecciona del grupo que consiste de una helicasa, una polimerasa y una metaloproteasa.

124. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 111, utilizada en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral de hepatitis C en un mamífero.

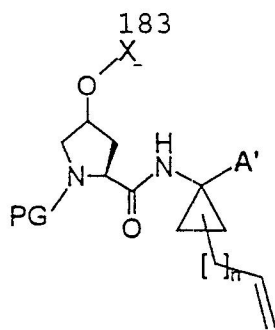
125. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 114, utilizada en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral de hepatitis C en un mamífero.

126. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 116, utilizada en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral de hepatitis C en un mamífero.

127. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 120, utilizada en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral de hepatitis C en un mamífero.

128. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (A):

/



(A)

En donde X es PG o R^2 ;

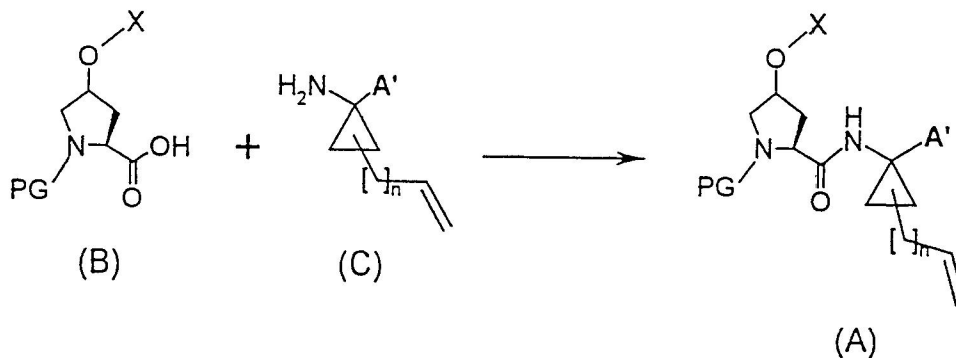
Cada PG es independientemente un grupo protector;

R^2 es como se definió en la reivindicación 1;

A' es un ácido carboxílico protegido;

y n es 2.

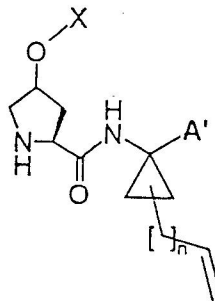
129. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (A) de acuerdo con la reivindicación 128, en donde dicho proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (B) con un compuesto de fórmula (C):



(A)

En donde PG, X, A' y n son como se definieron en la reivindicación 128.

130. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (D):



(D)

En donde X es PG o R^2 ;

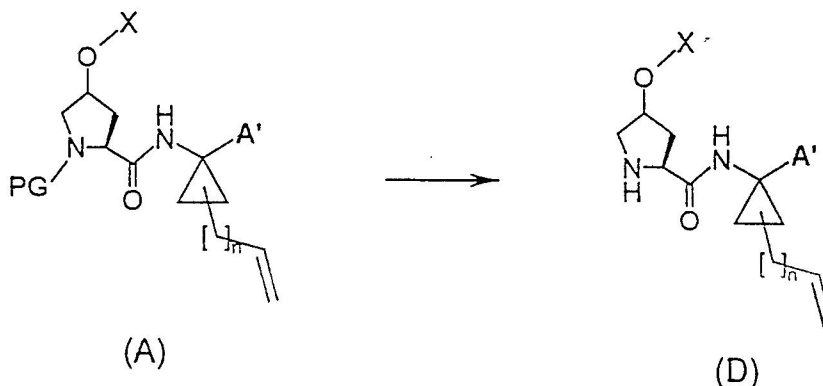
Cada PG es independientemente un grupo protector;

R^2 es como se definió en la reivindicación 1;

A' es un ácido carboxílico protegido;

y n es 2.

131. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (D) de acuerdo con la reivindicación 130, en donde dicho proceso comprende escindir el grupo protector PG en el anillo pirrolidina en el compuesto de fórmula (A):

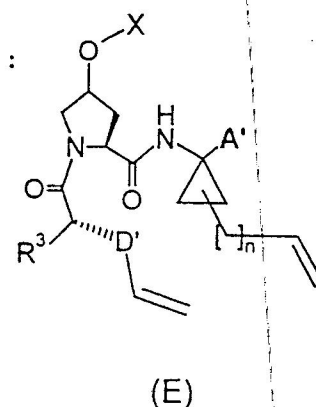


En donde X es PG o R²;

Cada PG es independientemente un grupo protector;

R², A' y n son como se definieron en la reivindicación 130.

132. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (E):



En donde X es PG o R²;

PG es un grupo protector;

R² es como se definió en la reivindicación 1;

A' es un ácido carboxílico protegido;

R³ es como se definió en la reivindicación 1;

n es 0 ó 2;

y:

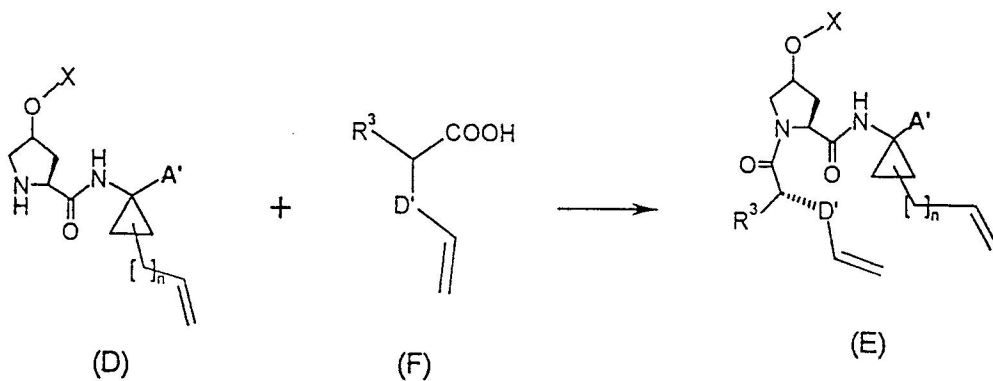
(1)/ cuando n es 0, D' es una cadena alquilenos saturada de

cinco átomos que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, S, o N-R⁴¹, o

- (2) cuando n es 2, D' es una cadena alquilenos saturada de cinco átomos que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, S, o N-R⁴¹;

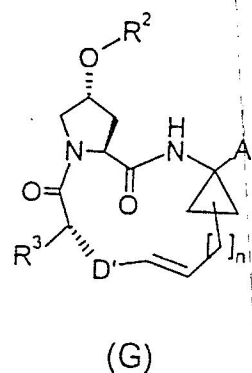
y R⁴¹ es como se definió en la reivindicación 1.

133. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (E) de acuerdo con la reivindicación 132, en donde dicho proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (D) con un compuesto de fórmula (F):



En donde X, A', n, R³, y D' son como se definieron en la reivindicación 132.

134. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (G):



En donde R² y R³ son como se definieron en la reivindicación 1;

A' es un ácido carboxílico protegido;

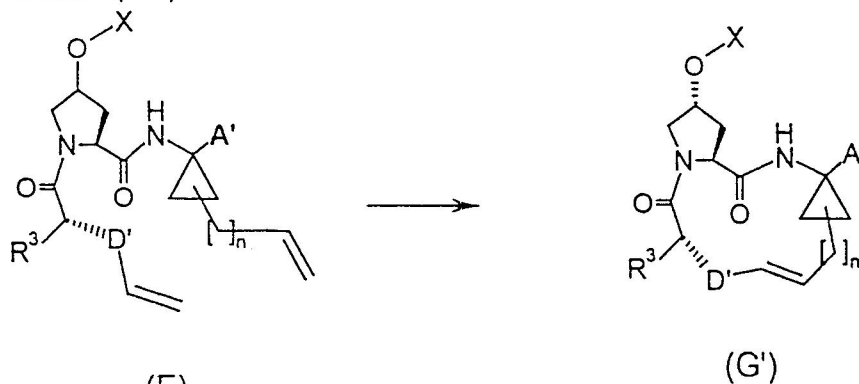
~~395~~
389

n es 0 ó 2; y

- (1) cuando n es 0, D' es una cadena alquileo saturada de cinco átomos que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, S, o N-R⁴¹, o
- (2) cuando n es 2, D' es una cadena alquileo saturada de cinco átomos que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, S, o N-R⁴¹;

y R⁴¹ es como se definió en la reivindicación 1.

135. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (G) de acuerdo con la reivindicación 134, en donde dicho proceso comprende causar el cierre de anillo del compuesto de fórmula (E) al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (E) en presencia de un catalizador basado en metal de transición, para obtener un compuesto de fórmula (G'):



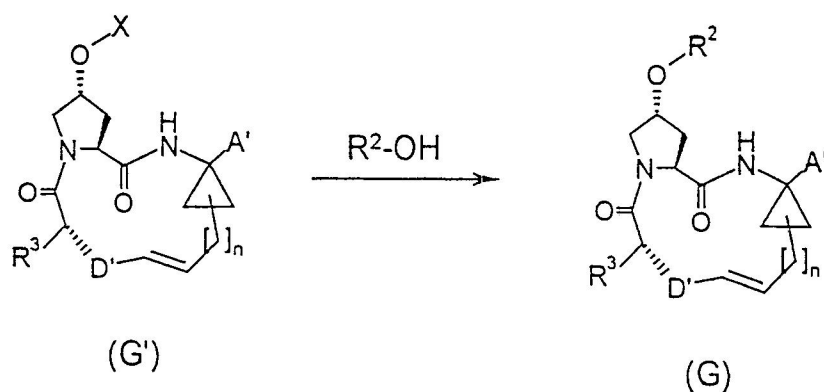
En donde X es PG o R²;

PG es un grupo protector;

y R², R³, D', n y A' son como se definieron en la reivindicación 134;

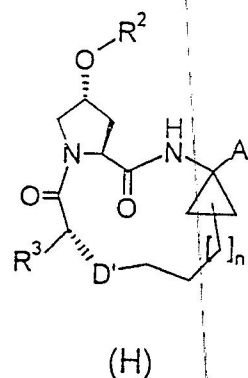
y cuando X es PG, el compuesto de fórmula (G') se desprotege y adicionalmente se hace reaccionar con un compuesto R²-OH para obtener un compuesto de la fórmula (G):

~~396~~
390



En donde R^2 , R^3 , D' , n y A' son como se definieron en la reivindicación 134.

136. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (H):



En donde R^2 y R^3 son como se definieron en la reivindicación

1;

A' es un ácido carboxílico protegido;

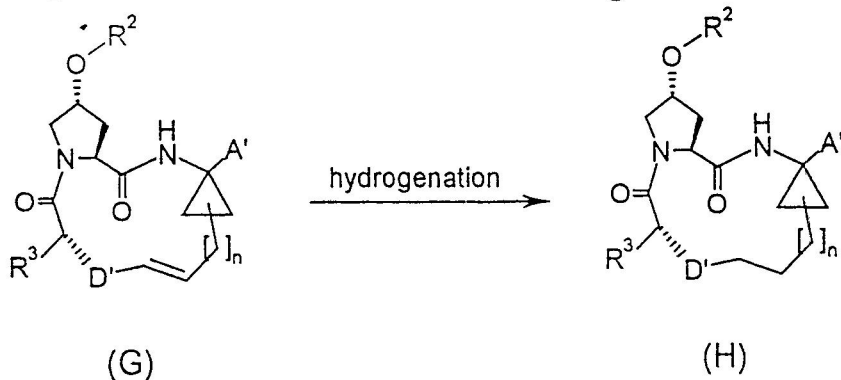
n es 0 ó 2; y

- (1) cuando n es 0, D' es una cadena alquileo saturada de cinco átomos que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, S, o $N-R^{41}$, o
- (2) cuando n es 2, D' es una cadena alquileo saturada de cinco átomos que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, S, o $N-R^{41}$;

y R^{41} es como se definió en la reivindicación 1.

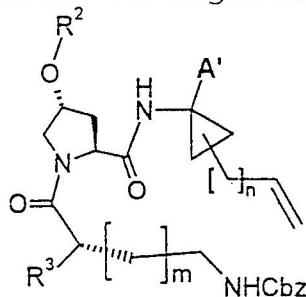
137. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (H) de

acuerdo con la reivindicación 136, en donde dicho proceso comprende someter el compuesto de fórmula (G) a hidrogenación:



En donde R^2 , R^3 , D' , n y A' son como se definieron en la reivindicación 136.

138. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (J):



(J)

En donde R^2 y R^3 son como se definieron en la reivindicación

1;

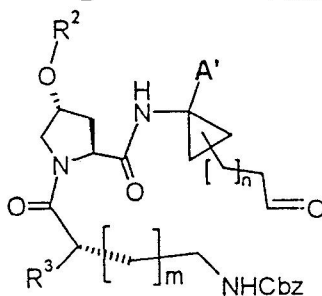
m es 1 a 5;

n es 1 a 5;

A' es un ácido carboxílico protegido;

y Cbz es benciloxycarbonilo.

139. Un compuesto de la siguiente fórmula (K):



(K)

En donde R^2 y R^3 son como se definieron en la reivindicación 1;

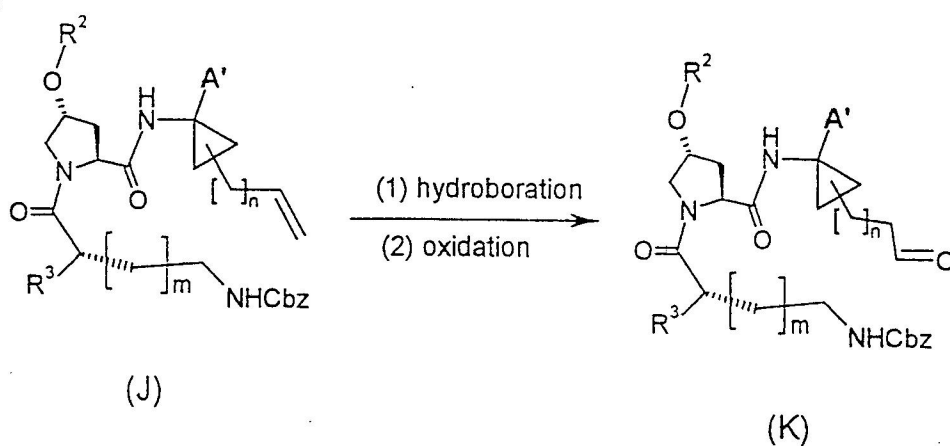
m es 1 a 5;

n es 1 a 5;

A' es un ácido carboxílico protegido;

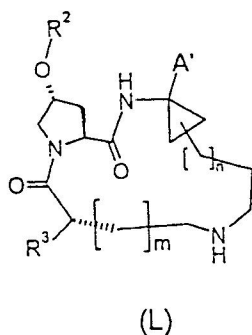
y Cbz es benciloxycarbonilo.

140. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (K) de acuerdo con la reivindicación 139, en donde dicho proceso comprende someter un compuesto de fórmula (J) a hidrobioración y luego a oxidación:



En donde R^2 , R^3 , m , n , A' y Cbz son como se definieron en la reivindicación 139.

141. Un compuesto de la siguiente fórmula (L):



En donde R^2 y R^3 son como se definieron en la reivindicación 1;

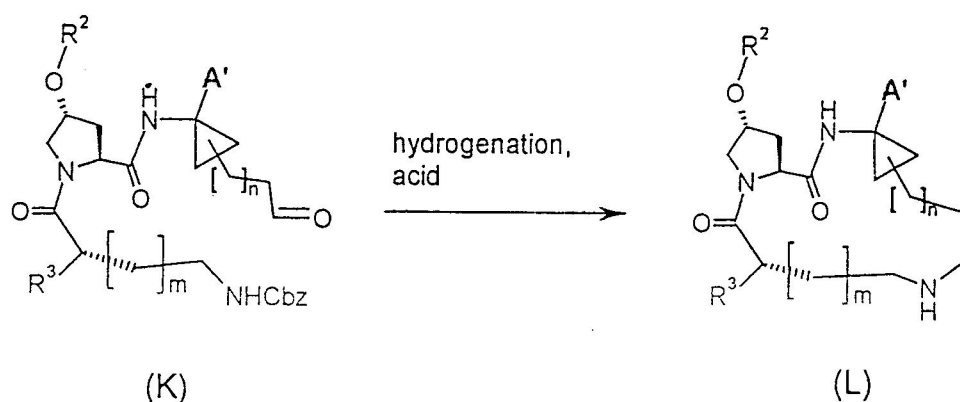
m es 1 a 5;

~~399~~
393

n es 1 a 5;

y A' es un ácido carboxílico protegido.

142. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (L) de acuerdo con la reivindicación 141, en donde dicho proceso comprende someter el compuesto de fórmula (K) a hidrogenación en presencia de ácido:



En donde R^2 y R^3 , m, n, y A' son como se definieron en la reivindicación 141;
y Cbz es benciloxicarbonilo.

COLO 11041 801 005-1
RCB/jag.
31.