

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-011972- -00007-0000

Fecha: 2013-01-17 16:20:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 523 RESPUESTA Folios: 27

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente No. 10.011.972

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Forma cristalina de la sal
diclorhidrato de ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-
((Metoxycarbonil)Amino)-3-Metilbutanol)-2-Pirrolidinil)-1H-Imidazol-5-
IL)-4-Bifenilil)-1H-Imidazol-2-il)-1-Pirrolidinil)Carbonil)-2-
Metilpropil)Carbamato de metilo"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 442
DEL 23 DE OCTUBRE DE 2012, OFICIO NO. 19150 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal.

1. Objeciones del Examinador

1.1 Reivindicaciones

En relación con las reivindicaciones su Despacho considera que:

"Las reivindicaciones 1-17 no son claras porque de acuerdo a lo soportado en la descripción "la forma N-2", hacer referencia a una forma cristalina, lo cual no aparece de manera explícita en las reivindicaciones. Se sugiere cambiar el término "la forma N-2", por la "la forma cristalina N-2."

La reivindicación 1 no es clara porque hace referencia a la forma N-2, que es una forma cristalina según lo soportado en la descripción, pero esta no se caracteriza apropiadamente debido a que no presenta el patrón de difracción de rayos X en mono cristal, el patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) con por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados e a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2 θ en el intervalo más representativo comprendido 5° hasta 90°, las espectroscopias Raman e IR la espectroscopia RMN-C , o, los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC. Se solicita caracterizar la forma cristalina de acuerdo a lo que se encuentre debidamente soportado en la descripción o eliminar la reivindicación del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 2 - 6, 9 - 11 y 14 son dependientes de la reivindicación 1, sin embargo dicha dependencia no está declarada. Se sugiere declarar la dependencia a la reivindicación 1 cuando corresponda. De lo contrario, la invención carecería de unidad de invención por tratar de diferentes formas cristalinas.

Las reivindicaciones 2 4 5 8, 9 12 13 y 15.17 no son claras cuando emplean los términos "aproximadamente", "al menos" los cuales son imprecisos por lo cual no permiten distinguir la invención del estado de la técnica, Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

La reivindicación 3 no es clara porque hace referencia a los dibujos de acuerdo a la expresión "como se enumeran en la Tabla...". Se sugiere eliminar la referencia a la descripción.

Las reivindicaciones 7 - 9, 11 - 13 y 15 - 17 no son claras cuando emplean los términos "tiene una pureza de..", "sustancialmente pura", los cuales hacen referencia a la pureza del compuesto, que es un resultado alcanzar. No define al compuesto porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlos por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen ala obtención de ese efecto y eliminar la alusión a los resultados a alcanzar del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 14, 18, y 20 no son claras cuando emplean los términos compuestos- 'adicionales que tienen actividad anti-HCV', "un interferón", "un compuesto que potencia el desarrollo de una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1 "ARN interferente", "ARN antisentido", "inhibidor de 5"-monofosfato de inosina deshidrogenasa", entre otros porque define los componentes de la composición farmacéutica por su función pero no por un compuesto como tal, lo que hace que se obtengan un número indefinido de composiciones que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere al solicitante definir claramente los componentes de la composición."

1.2 Oposición

En cuanto a la oposición presentada su Despacho considera que:

"La opositora no presenta ninguna evidencia que desvirtúe la novedad o el nivel inventivo de la presente solicitud debido a que la materia objeto de la solicitud corresponde a la forma cristalina de la sal diclorhidrato de ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4',2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanol)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropi)carbamato de metilo y su composición farmacéutica y no el compuesto Imiquimod. Por lo anterior el documento presentado en la oposición no desvirtúa la novedad, ni el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual no se considerará dentro del examen de patentabilidad."

1.3 Novedad

El Examinador plantea que, después de realizada la búsqueda de anterioridades, encontró documentos que afectan la novedad de las reivindicaciones 1 a 20 de la presente solicitud.

Particularmente, el Examinador considera que el documento D1 afecta la novedad de la presente solicitud por cuanto:

“Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer la forma cristalina de la sal diclorhidrato de ((1 S)-1-(((2S)-2-(5-(4''-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanol)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo y su difractograma de rayos X en polvo de 2 teta idénticos a los de la invención (fl 964). Como el hecho de nombrar la forma como N-2 no es una característica técnica esencial el compuesto divulgado en D1 es idéntico al de la Invención.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1”.

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Reivindicaciones

En respuesta a las observaciones de su Despacho el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se responde a todas las objeciones planteadas por su Despacho. Este capítulo reivindicatorio es notoriamente más limitado que el originalmente estudiado.

2.2 Novedad

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486

así: “una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida...”

En virtud de la anterior definición, consideramos que el documento D1 no constituye documento del arte previo que afecte la novedad de la presente solicitud.

El solicitante desea llamar la atención de su Despacho en el sentido de que el polimorfo descrito en la referencia D1 no era parte del documento de prioridad y se agregó en la fecha de presentación de la solicitud PCT que ocurrió en agosto 9 de 2007. La materia objeto de la presente solicitud ahora bajo examen, tiene fecha de prioridad de Agosto 8, 2007 y por lo tanto es anterior a la fecha de presentación del documento D1 (con la información del polimorfo) lo que hace que la referencia D1 no pueda afectar de manera alguna la presente invención, es decir no constituye anterioridad de la presente solicitud de patente.

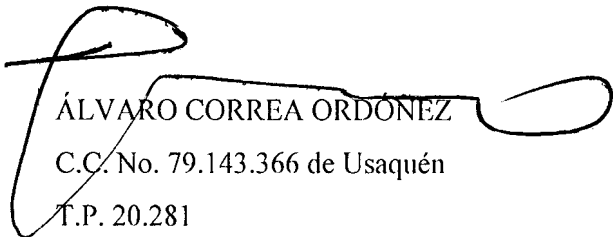
En atención a lo anterior debe ser claro que la presente solicitud es nueva y posee nivel inventivo sobre el documento D1.

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la autoridad europea ha informado que va a otorgar título de patente a la solicitud de patente en europea equivalente a la presente solicitud colombiana. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de y novedad nivel inventivo, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

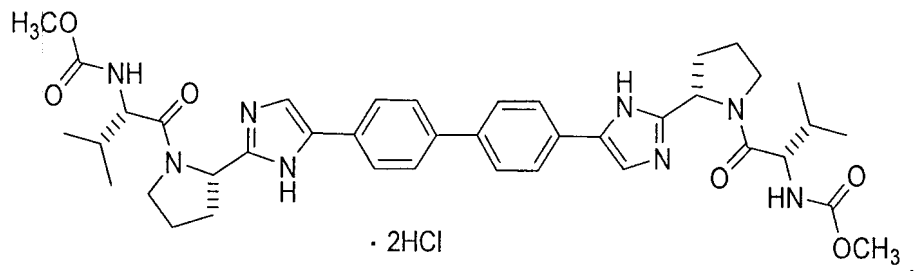
Atentamente,


ÁLVARO CORREA ORDÓNEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

Anexos: Nota de la intención de la autoridad europea de otorgar la patente
 Capítulo reivindicatorio modificado

7

1. Forma N-2 de



caracterizada por los siguientes patrones de difracción de rayos X en polvo experimentales y simulados (CuK α λ =1,54178 Å a T = temperatura ambiente):

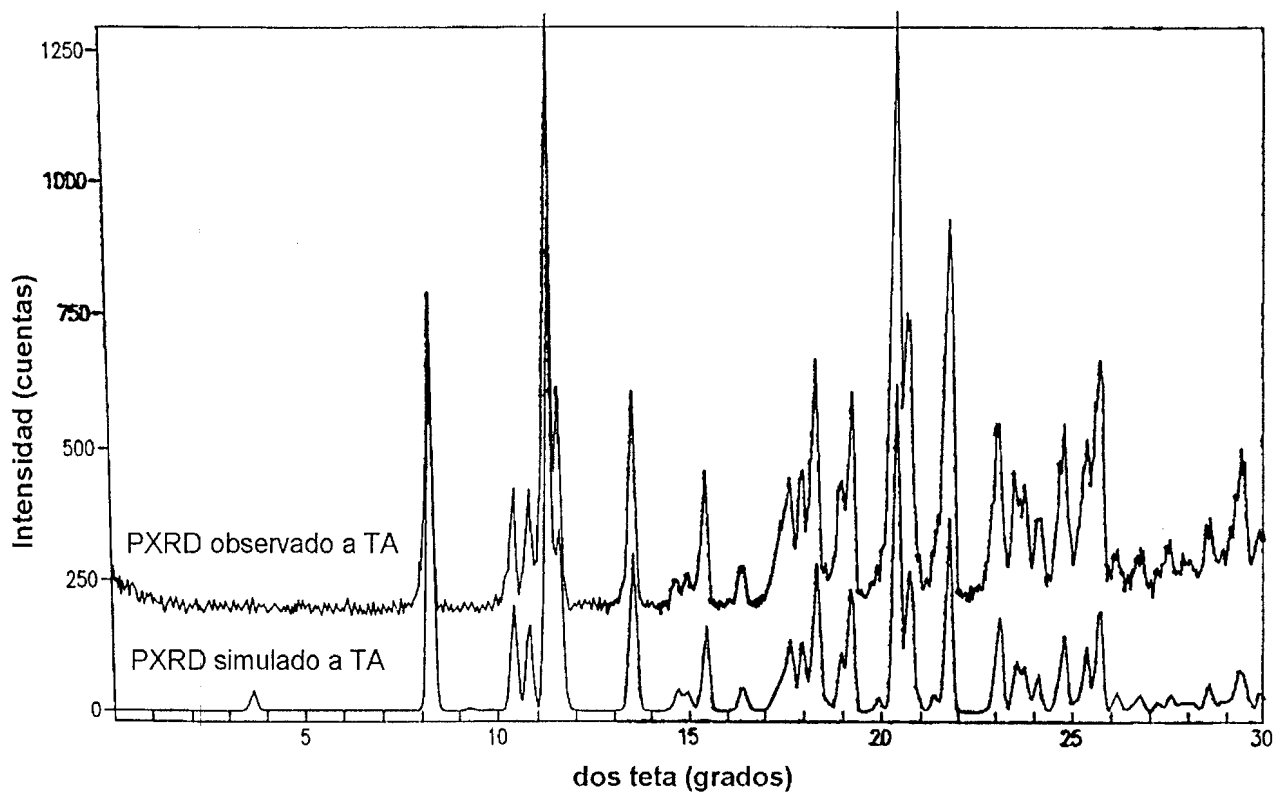
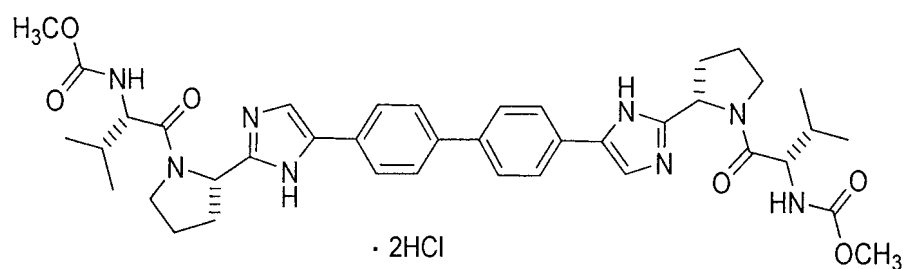


FIG. 1

2. Forma N-2 de



de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por los siguientes parámetros de celda unitaria:

dimensiones de celda: $a = 7,5680 \text{ \AA}$

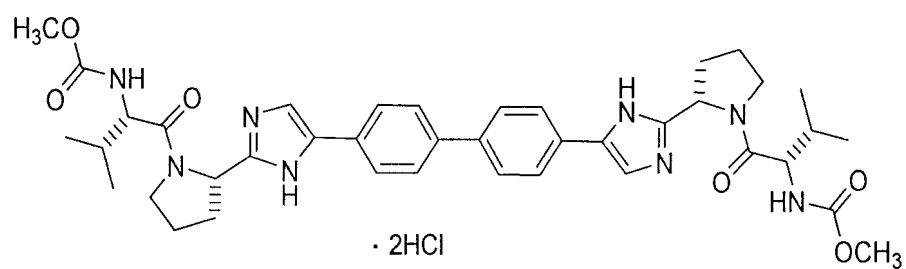
$$b = 9,5848 \text{ \AA}$$
$$c = 16,2864 \text{ \AA}$$
$$\alpha = 74,132 \text{ grados}$$
$$\beta = 84,132 \text{ grados}$$
$$\gamma = 70,646 \text{ grados}$$

grupo espacial P1

moléculas/celda unitaria 1

en la que la medida de dicha forma cristalina es a una temperatura entre 20°C y 25°C.

3. Forma N-2 de



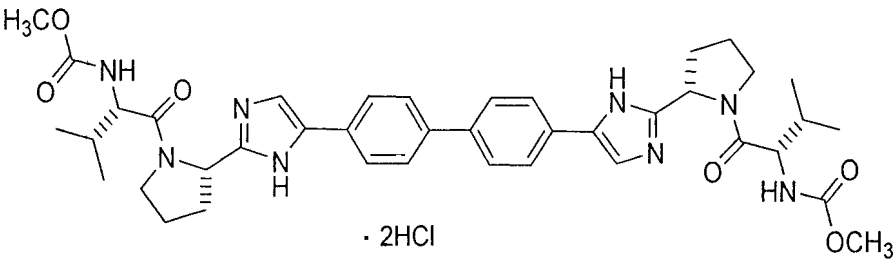
de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por coordenadas atómicas fraccionarias en la celda unitaria como se enumeran en la Tabla 3:

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
C7	0,0807	-0,0688	0,0165	H3	0,0264	0,2281	-0,0035
C16	-0,5489	0,4635	-0,1121	H17	-0,7884	0,4046	-0,0848
C4	-0,0807	0,0688	-0,0165	H2	-0,2192	0,4393	-0,0575
C18	-0,7034	0,6975	-0,1863	H5	-0,2549	-0,0380	-0,0365
C13	0,5516	-0,4628	0,1105	H6	-0,5015	0,1728	-0,0892
C15	0,7037	-0,6988	0,1841	H9	0,5090	-0,1737	0,0755
C3	-0,0789	0,2157	-0,0218	H14	0,7875	-0,4013	0,0906
C10	0,3885	-0,3317	0,0771	H12	-0,0376	-0,2264	0,0165
C1	-0,3895	0,3303	-0,0781	H11	0,2109	-0,4403	0,0683
C17	-0,7335	0,4794	-0,1115	H8	0,2590	0,0389	0,0270
C2	-0,2275	0,3428	-0,0531	H19	0,8664	-0,8827	0,2693
C5	-0,2458	0,0584	-0,0412	H20A	0,6721	-0,9411	0,1489
C6	-0,3950	0,1847	-0,0720	H20B	0,8848	-1,0218	0,1745
C9	0,3978	-0,1858	0,0641	H22A	0,4299	-0,9831	0,2863
C14	0,7330	-0,4774	0,1143	H22B	0,5433	-1,0623	0,3720
C12	0,0728	-0,2143	0,0290	H24	0,4288	-0,8972	0,4553
C11	0,2233	-0,3439	0,0597	H29A	0,3610	-0,6896	0,7199
C8	0,2471	-0,0573	0,0347	H29B	0,5410	-0,6388	0,7042
C19	0,7480	-0,8565	0,2404	H29C	0,5552	-0,8060	0,7046
C20	0,7591	-0,9804	0,1959	H26A	0,0099	-0,5669	0,3086

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
C22	0,5494	-1,0075	0,3126	H26B	0,2158	-0,5619	0,2923
C24	0,3932	-0,7895	0,4232	H26C	0,1027	-0,5160	0,3723
C28	0,4299	-0,7573	0,5628	H25	0,2074	-0,8105	0,3478
C29	0,4783	-0,7007	0,6895	H21A	0,6629	-1,1660	0,2427
C26	0,1249	-0,5830	0,3353	H21B	0,8099	-1,1619	0,3036
C25	0,1972	-0,7461	0,3866	H27A	0,0368	-0,7163	0,4938
C21	0,7052	-1,0999	0,2661	H27B	0,1093	-0,8874	0,4894
C27	0,0588	-0,7834	0,4569	H27C	-0,0572	-0,7699	0,4319
C23	0,5435	-0,7711	0,3553	H30	-0,6271	0,8706	-0,2714
C30	-0,7440	0,8547	-0,2454	H31A	-0,9249	0,9498	-0,1547
C34	-0,8171	0,7743	-0,3628	H31B	-0,7674	1,0278	-0,1856
C31	-0,8522	0,9853	-0,2037	H33A	-1,1460	0,9828	-0,2916
C33	-1,0373	1,0092	-0,3191	H33B	-1,0659	1,0635	-0,3783
C32	-0,9782	1,1019	-0,2736	H32A	-1,0859	1,1679	-0,2499
C38	-0,8340	0,7734	-0,5748	H32B	-0,9111	1,1645	-0,3120
C36	-1,1117	0,7288	-0,3922	H36	-1,1758	0,7856	-0,3502
C39	-0,6953	0,7302	-0,7067	H39A	-0,7874	0,7037	-0,7301
C37	-1,0485	0,5605	-0,3464	H39B	-0,5733	0,6820	-0,7276
C35	-0,9477	0,7893	-0,4312	H39C	-0,7221	0,8392	-0,7235
N1	0,5385	-0,6067	0,1537	H37A	-1,1562	0,5276	-0,3279
N4	-0,5358	0,6044	-0,1590	H37B	-0,9757	0,5444	-0,2977
N2	0,8232	-0,6215	0,1585	H37C	-0,9736	0,5027	-0,3846

Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
N3	-0,8254	0,6252	-0,1572	H35	-0,9995	0,8976	-0,4608
N6	-0,8719	0,8722	-0,3123	H1	0,4378	-0,6316	0,1597
N5	0,5974	-0,8687	0,3055	H4	-0,4338	0,6276	-0,1688
N8	-0,8375	0,7087	-0,4913	H2A	0,9413	-0,6576	0,1685
N7	0,3941	-0,6991	0,4812	H3A	-0,9442	0,6631	-0,1654
O4	-0,6651	0,6742	-0,3518	H8A	-0,7710	0,6146	-0,4726
O1	0,6094	-0,6663	0,3446	H7	0,3699	-0,6020	0,4611
O2	0,4413	-0,8890	0,6028	H40A	-1,1909	0,7164	-0,5066
O3	0,4448	-0,6524	0,5991	H40B	-1,3113	0,8675	-0,4819
O5	-0,9383	0,8955	-0,6125	H40C	-1,3481	0,7128	-0,4362
O6	-0,7001	0,6782	-0,6138				
C40	-1,2538	0,7592	-0,4606				
Cl1	-0,2486	0,7587	-0,1475				
Cl2	0,2421	-0,7524	0,1377				

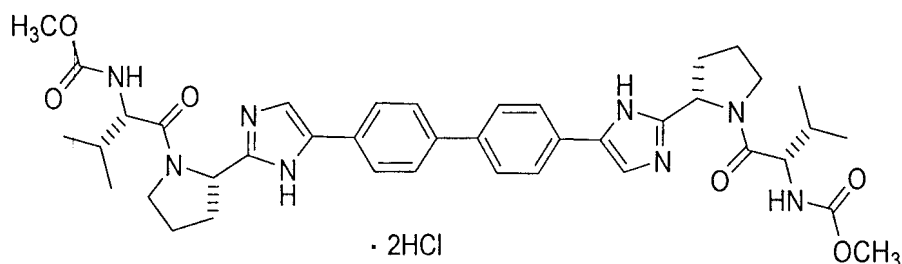
4. Forma N-2 de



de acuerdo con la reivindicación 1, con picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos teta de $10,3 \pm 0,1$, $12,4 \pm 0,1$, $12,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm$

0,1, $13,6 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, $20,3 \pm 0,1$, $21,2 \pm 0,1$, $22,4 \pm 0,1$, $22,7 \pm 0,1$ y $23,7 \pm 0,1$ a una temperatura entre 20°C y 25°C.

5. Forma N-2 de



de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por uno o más de los siguientes:

a) una celda unitaria con parámetros sustancialmente iguales a los siguientes:

dimensiones de celda: $a = 7,5680 \text{ \AA}$

$b = 9,5848 \text{ \AA}$

$c = 16,2864 \text{ \AA}$

$\alpha = 74,132 \text{ grados}$

$\beta = 84,132 \text{ grados}$

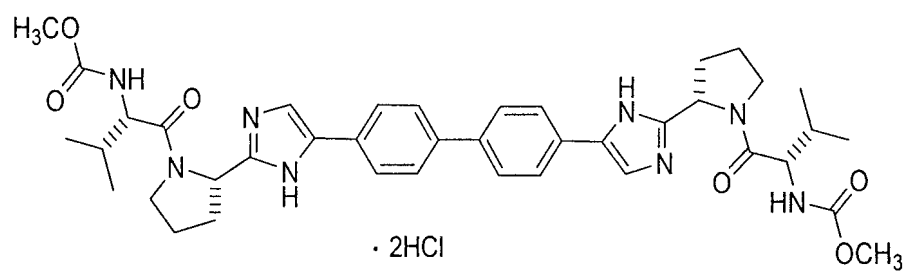
$\gamma = 70,646 \text{ grados}$

grupo espacial P1

moléculas/celda unitaria 1

en la que la medida de dicha forma cristalina es a una temperatura entre 20°C y 25°C;

b) picos característicos en el patrón de difracción de rayos X en polvo a valores de dos teta de $10,3 \pm 0,1$, $12,4 \pm 0,1$, $12,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, $20,3 \pm 0,1$, $21,2 \pm 0,1$, $22,4 \pm 0,1$, $22,7 \pm 0,1$ y $23,7 \pm 0,1$ a una temperatura entre 20°C y



de acuerdo con la reivindicación 1, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

BM_RAC/BOGDMS-#1345191-VI-P2010_000002-NUEVO CAPÍTULO_REIVINDICATORIO.DOCX



European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY
Tel: +49 89 2399 0
Fax: +49 89 2399 4465



Reitstötter - Kinzebach
Patentanwälte
Sternwartstrasse 4
81679 München
ALLEMAGNE

F: 11. 12. 12 let Hh

Patentanwälte
Reitstötter, Kinzebach & Part.
Eing. 02. AUG. 2012 *M.H.*
Sternwartstr. 4 D-81679 München

Formalities Officer
Name: Bonomelli, Federico
Tel: +49 89 2399 - 8450
or call
+31 (0)70 340 45 00

Application No. 08 796 938.2 - 2101	Ref. M51003-EP	Date 01.08.2012
Applicant Bristol-Myers Squibb Company		

Communication under Rule 71(3) EPC

1. Intention to grant

You are informed that the Examining Division intends to grant a European patent on the basis of the above application with the text and drawings and the related bibliographic data as indicated below.

A copy of the relevant documents is enclosed.

1.1 In the text for the Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE
SI SK TR

Description, Pages

8-20, 22-34	as published		
1-7, 21	received on	02-11-2011 with letter of	02-11-2011

Claims, Numbers

1-12	received on	20-08-2010 with letter of	19-08-2010
------	-------------	---------------------------	------------

Drawings, Sheets

1/3-3/3	as published
---------	--------------

kein 1.7p.

1.2 Bibliographic data

The title of the invention in the three official languages of the European Patent Office, the international patent classification, the designated Contracting States, the registered name(s) of the applicant(s) and the other bibliographic data are shown on **enclosed EPO Form 2056**.

2. Invitation

You are invited, **within a non-extendable period of four months** of notification of this communication,

2.1 to EITHER approve the text communicated above and verify the bibliographic data (R. 71(5) EPC)

(1) by filing a translation of the claim(s) in the two other official languages of the EPO

	Fee code	EUR
(2a) by paying the fee for grant including the fee for publication: minus any amount already paid (R. 71a(5) EPC):	007	875.00 0.00
Total amount:		875.00
(3) by paying additional claims fees under Rule 71(4) EPC; number of claims fees payable: 0 minus any amount already paid (R. 71a(5) EPC):	016	0.00 0.00
Total amount:		0.00

Note 1: See "Important notes concerning fee payments" below.
Note 2: Any overpaid "minus" amounts will be refunded when the decision to grant (EPO Form 2006A) has been issued.

2.2 OR, in case of disapproval, to request reasoned amendments or corrections to the text communicated above or keep to the latest text submitted by you (R. 71(6) EPC).

In this case the claims translations and fee payments mentioned under point 2.1 above are NOT due.

The terms "amendment(s)" and "correction(s)" refer only to amendments or corrections of the application documents and not of other documents (e.g. bibliographic data, the designation of the inventor, etc.).

If filing amendments, you must identify them and indicate the basis for them in the application as filed. Failure to meet either requirement may lead to a communication from the Examining Division requesting that you correct this deficiency (R. 137(4) EPC).

2.3 Bibliographic data

Where the applicant requests a change or correction of bibliographic data in response to the Rule 71(3) communication, this will **not** cause the sending of a second communication under Rule 71(3) EPC. The applicant will still have to pay the fees and file translations in reply to the Rule 71(3) communication in case of 2.1 above, unless he also files a reasoned request for amendments or corrections in response to the Rule 71(3) communication (see case 2.2 above).

3. Loss of rights

If either of the two possible actions above (see points 2.1 or 2.2) is not performed in due time, the European patent application shall be deemed to be withdrawn (R. 71(7) EPC).

4. Further procedure

4.1 In case of point 2.1 above

- 4.1.1 The decision to grant the European patent shall be issued, and the **mention of the grant** of the patent shall be published in the European Patent Bulletin, if the requirements concerning the translation of the claims and the payment of all fees are fulfilled and there is agreement as to the text to be granted (R. 71a(1) EPC).

Note on payment of the renewal fee:

If a renewal fee becomes due before the next possible date for publication of the mention of the grant of the European patent, publication will be effected only after the renewal fee and any additional fee have been paid (R. 71a(4) EPC).

Under Article 86(2) EPC, the obligation to pay renewal fees to the European Patent Office terminates with the payment of the renewal fee due in respect of the year in which the mention of the grant of the European patent is published.

Note on payment of the designation fee(s):

If the designation fee(s) become(s) due after the communication under Rule 71(3) EPC, the mention of the grant of the European patent shall not be published until the designation fee(s) has/have been paid (R. 71a(3) EPC).

- 4.1.2 After publication, the **European patent specification** can be downloaded free of charge from the EPO publication server <https://data.epo.org/publication-server> or ordered from the Vienna sub-office upon payment of a fee (OJ EPO 2005, 126).

Upon request in writing each proprietor will receive the certificate for the European patent together with one copy of the patent specification provided that the request is filed within the time limit of Rule 71(3) EPC. If such request has been previously filed, it has to be confirmed within the time limit of Rule 71(3) EPC. The requested copy is free of charge. If the request is filed after expiry of the Rule 71(3) time limit, the certificate will be delivered without a copy of the patent specification (R. 74 EPC, Decision of the President of the EPO, Special edition No. 3, OJ EPO 2007, D.2).

4.1.3 Filing of translations in the Contracting States

As regards translation requirements prescribed by the Contracting States under Article 65(1) EPC, please consult the website of the European Patent Office

www.epo.org → Law & practice → All Legal texts → National law relating to the EPC

www.epo.org → Law & practice → All Legal texts → London Agreement

In case of a valid extension

As regards translation requirements prescribed by the Extension States, please consult the website of the European Patent Office

www.epo.org → Law & practice → All Legal texts → National law relating to the EPC

Failure to supply a prescribed translation in a Contracting State or an Extension State may result in the patent being deemed to be void *ab initio* in the State concerned (Art. 65(3) EPC).

4.2 In case of 2.2 above

If the present communication under Rule 71(3) EPC is based upon an auxiliary request, and within the time limit you maintain the main or higher ranking request which is not allowable, the application will be refused (Art. 97(2) EPC).

If the Examining Division gives its consent to the requested amendments or corrections, it shall issue a new communication under Rule 71(3) EPC; otherwise, it shall resume the examination proceedings (R. 71(6) EPC).

5. Filing of a divisional application

Any divisional application relating to this European patent application must be filed directly with the European Patent Office in Munich, The Hague or Berlin and shall be in the language of the proceedings for the present application, or if the latter was not in an official language of the EPO, the divisional application may be filed in the language of the present application as filed (cf. Art. 76(1) and R. 36(2) EPC). Any such divisional application must be filed while the present application is still pending and the time limit for filing divisional applications must be observed (R. 36(1) EPC; Guidelines A-IV, 1.1.1).

6. Important notes concerning fees payments

6.1 For all payments you are requested to refer to the relevant **fee code(s)**.

6.2 Automatic debiting procedure

The fee for grant including the fee for publication and any additional claims fees due under Rule 71(4) EPC will be debited automatically on the date of filing of the translations of the claims, or on the last day of the period of this communication. However, if the designation fee(s) become(s) due as set out in Rule 71a(3) EPC and/or a renewal fee becomes due as set out in Rule 71a(4) EPC, these should be paid separately by another permitted way of payment in order not to delay the publication of the mention of the grant. The same applies in these circumstances to the payment of extension fees. For further details see the Arrangements for the automatic debiting procedure (AAD) and accompanying information from the EPO concerning the automatic debiting procedure (Annexes A.1 and A.2 to the Arrangements for deposit accounts (ADA) in Supplement to OJ EPO 3/2009).

6.3 Fee amounts

Following any amendment to the Rules relating to Fees, the amount(s) mentioned in this communication may be different from the amount(s) **actually due on the date of payment**. The latest version of the Schedule of fees and expenses, published as a Supplement to the Official Journal of the EPO, is also available on the EPO website (www.epo.org) and can be found under www.epo.org/schedule-of-fees, which allows the viewing, downloading and searching for individual fee amounts, both current and previous.

6.4 **Payments by cheque** delivered or sent direct to the EPO are no longer accepted as from 1 April 2008 (see OJ EPO 2007, 626).

Date 01.08.2012

Sheet 5

Application No.: 08 796 938.2

Examining Division:

Chairman:	Usuelli, Ambrogio
2nd Examiner:	Nikolai, Joachim
1st Examiner:	Schuemacher, Anne



Bonomelli, Federico
For the Examining Division
Tel. No.: +49 89 2399 - 8459

Enclosure(s): 39 Copies of the relevant documents

EPO Form 2056



European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY
Tel: +49 89 2399 0
Fax: +49 89 2399 4465

Annex to EPO Form 2004, Communication pursuant to Rule 71(3) EPC

Bibliographical data of European patent application No. 08 796 938.2

For the intended grant of the European patent, the bibliographical data are set out below, for information:

Title of invention:

- KRISTALLINE FORM VON METHYL ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((METHOXYCARBONYL)AMINO)-3-METHYLBUTANOYL)-2-PYRROLIDINYL)-1H-IMIDAZOL-5-YL)-4-BIPHENYLYL)-1H-IMIDAZOL-2-YL)-1-PYRROLIDINYL)CARBONYL)-2-METHYLPROPYL) CARBAMAT-DIHYDROCHLORIDSALZ
- CRYSTALLINE FORM OF METHYL ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((METHOXYCARBONYL)AMINO)-3-METHYLBUTANOYL)-2-PYRROLIDINYL)-1H-IMIDAZOL-5-YL)-4-BIPHENYLYL)-1H-IMIDAZOL-2-YL)-1-PYRROLIDINYL)CARBONYL)-2-METHYLPROPYL) CARBAMATE DIHYDROCHLORIDE SALT
- FORME CRISTALLINE DE DIHYDROCHLORURE DE MÉTHYL ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((METHOXYCARBONYL)AMINO)-3-METHYLBUTANOYL)-2-PYRROLIDINYL)-1H-IMIDAZOL-5-YL)-4-BIPHENYLYL)-1H-IMIDAZOL-2-YL)-1-PYRROLIDINYL)CARBONYL)-2-METHYLPROPYL)CARBAMATE

Classification:

INV. C07D403/12 A61K31/4178 A61P31/12

Date of filing:

31.07.2008

Priority claimed:

US /08.08.2007 /USP954592

Contracting States*

for which fees have
been paid:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV
MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR

Extension States*

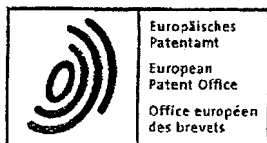
for which fees have
been paid:

Applicant(s)**:

Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 and Province Line Road
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
US

Inventor(s):

KIM, Soojin
23 Country Club Way
Demarest, New Jersey 07627
US



European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY
Tel: +49 89 2399 0
Fax: +49 89 2399 4465

GAO, Qi
c/o Bristol-Myers Squibb Company
1 Squibb Drive
New Brunswick, New Jersey 08903
US

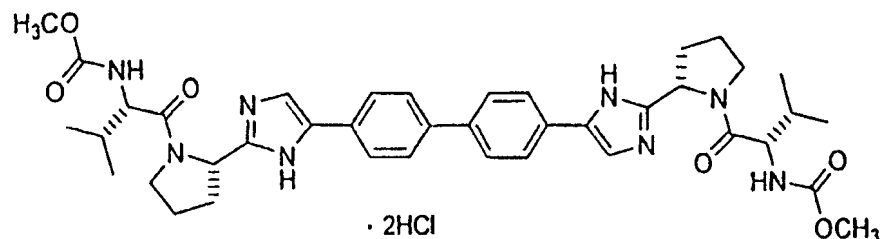
YANG, Fukang
c/o Bristol-Myers Squibb Company
5 Research Parkway
Wallingford, CT 06492
US

*) If the time limit for the payment of designation fees according to Rule 39(1) EPC has not yet expired and the applicant has not withdrawn any designation, **all Contracting States/Extension States** are currently still deemed to be designated. See also Rule 71(8) EPC and, if applicable, the above Note to users of the automatic debiting procedure.

**) If two or more applicants have designated different Contracting States, this is indicated here.

CLAIMS

1. Form N-2 of



characterized by one or more of the following:

- a) a unit cell with parameters substantially equal to the following:

Cell dimensions: $a = 7.5680 \text{ \AA}$

$b = 9.5848 \text{ \AA}$

$c = 16.2864 \text{ \AA}$

$\alpha = 74.132 \text{ degrees}$

$\beta = 84.132 \text{ degrees}$

$\gamma = 70.646 \text{ degrees}$

Space group P1

Molecules/unit cell 1

wherein measurement of said crystalline form is at a temperature between about 20 °C to about 25 °C;

- b) characteristic peaks in the powder X-Ray diffraction pattern at values of two theta of 10.3 ± 0.1 , 12.4 ± 0.1 , 12.8 ± 0.1 , 13.3 ± 0.1 , 13.6 ± 0.1 , 15.5 ± 0.1 , 20.3 ± 0.1 , 21.2 ± 0.1 , 22.4 ± 0.1 , 22.7 ± 0.1 , and 23.7 ± 0.1 at a temperature between about 20°C and about 25 °C; and/or

- c) a melt with decomposition endotherm with onset typically in the range of 225-245 °C.

2. The form of Claim 1 having a purity of at least 90 weight percent.

3. The form of Claim 2 having a purity of at least 95 weight percent.

4. The form of Claim 2 having a purity of at least 99 weight percent.

5. A pharmaceutical composition comprising Form N-2 according to any one of claims 1 to 4 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, optionally in combination with one or two additional compounds having anti-HCV activity.
6. The pharmaceutical composition of Claim 5 wherein said Form N-2, if combined with one or two additional compounds having anti-HCV activity, has a purity of at least 90 weight percent.
7. The pharmaceutical composition of Claim 6 wherein said Form N-2, if combined with one or two additional compounds having anti-HCV activity, has a purity at least 95 weight percent.
8. The pharmaceutical composition of Claim 6 wherein said Form N-2, if combined with one or two additional compounds having anti-HCV activity, has a purity at least 99 weight percent.
9. The composition of any one of Claims 5 to 8 wherein at least one of the additional compounds having anti-HCV activity is an interferon or ribavirin.
10. The composition of Claim 9 wherein the interferon is selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblastoid interferon tau.
11. The composition of Claim 5 wherein at least one of the additional compounds is selected from interleukin 2, interleukin 6, interleukin 12, a compound that enhances the development of a type 1 helper T cell response, interfering RNA, anti-sense RNA, Imiquimod, ribavirin, an inosine 5'-monophosphate dehydrogenase inhibitor, amantadine, and rimantadine.
12. A compound of any one of claims 1 to 4 for use in a method of treating HCV infection.

1/3

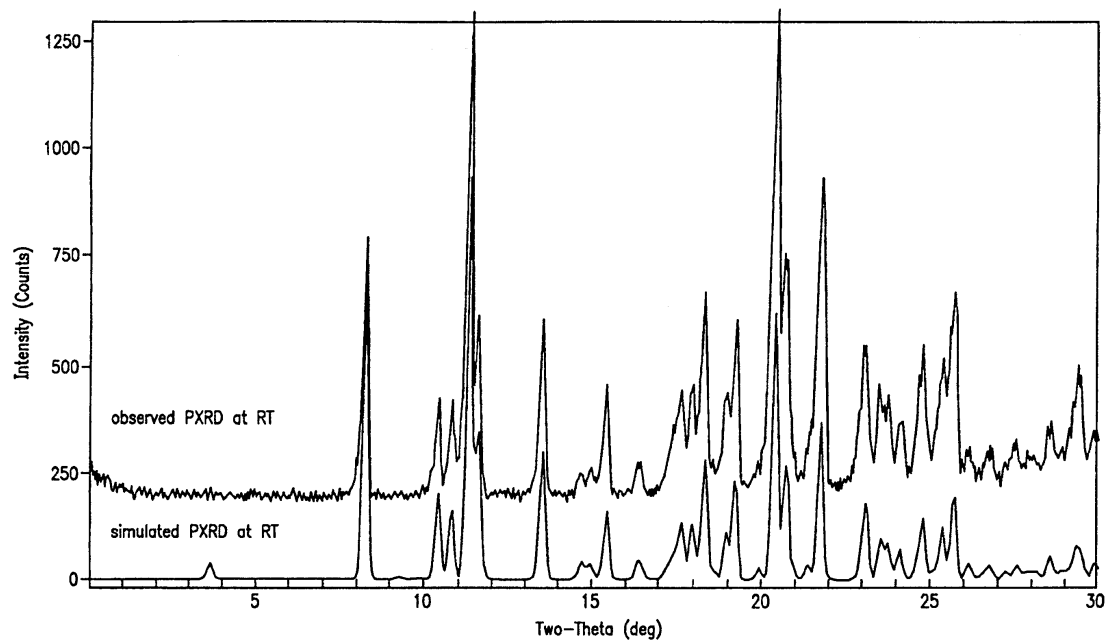


FIG. 1

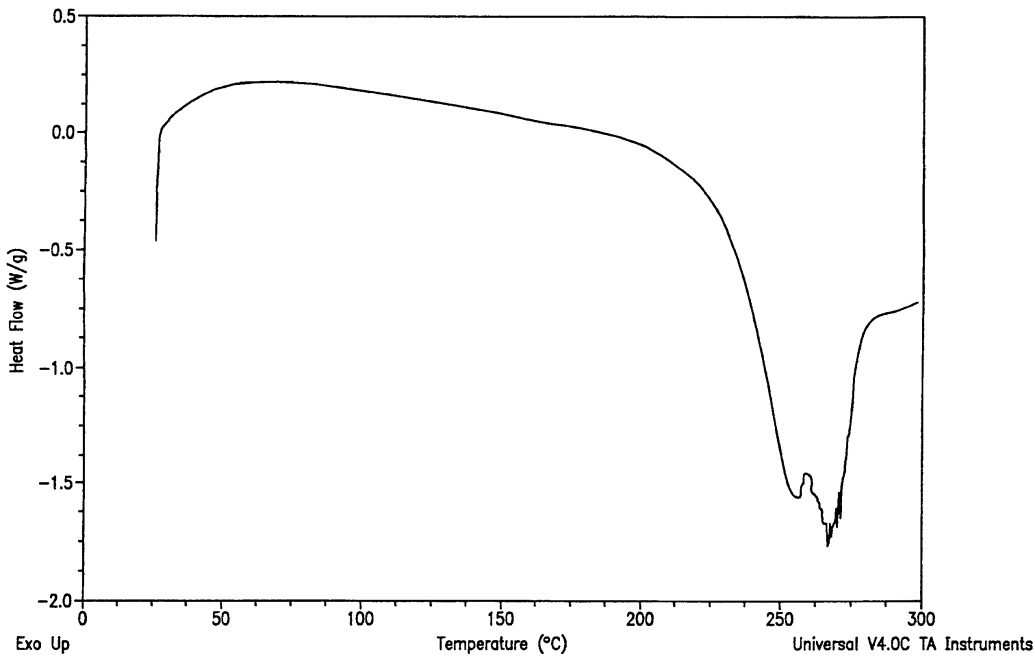


FIG. 2

3/3

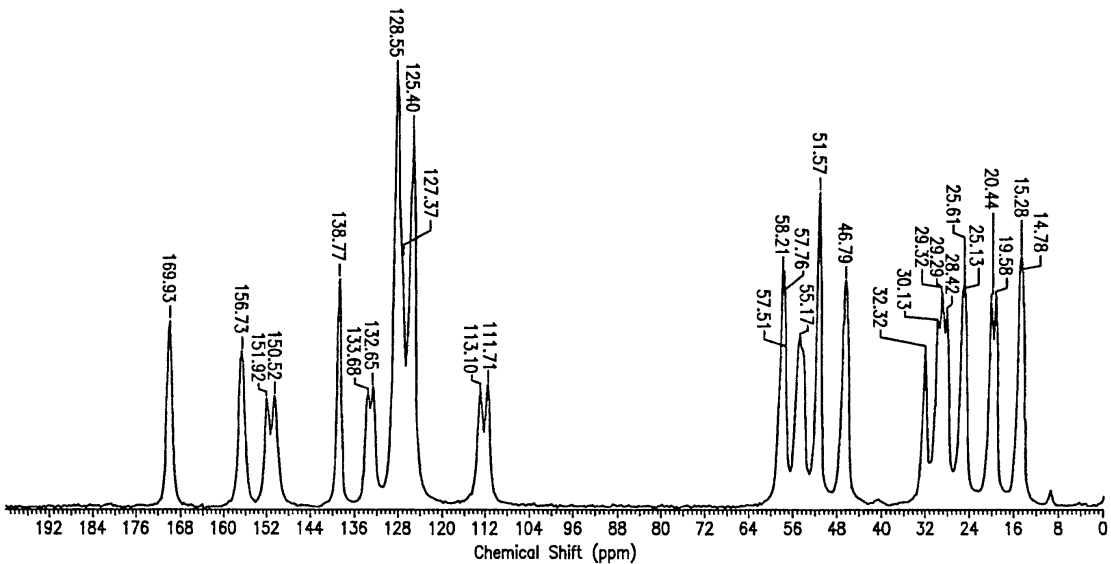


FIG. 3