



No. 10-069276- -00009-0000

Fecha: 2013-06-05 16:36:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 23

Señor Director

División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 10 069276

Solicitud de Patente de invención para: **“COMPUESTOS QUE CONTIENEN
QUINOXALINA COMO INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C”**

Solicitante: **ENANTA PHARMACEUTICALS, INC**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, identificada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio **No.456** notificado por fijación en lista del 22 de enero de 2013, estando dentro del término de la prórroga solicitada el 15 de abril de 2013, en los siguientes términos:

De la solicitud de patente

Su Despacho concluye que el pliego reivindicatorio de la presente solicitud de patente no cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486. El Examinador señala lo siguiente:

- “La reivindicación 1 no es clara ni concisa porque la definición de la invención en términos de sustituyentes “arilo”, “arilo sustituido”, “heteroarilo”, “heteroarilo sustituido”, entre otros, son géneros funcionales que no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Esto debido a que no se especifican el número de átomos de

carbono que los conforman, en el caso de los anillos, ni el número y la clase de heteroátomos que los pueden llegar a conformar en el caso de los “hetero”, motivo por el cual se obtienen un sin número de compuestos que no encuentran soporte en la descripción”.

- “El capítulo reivindicatorio no es conciso, ni está sustentado en la descripción porque no hay suficientes ejemplos que demuestren que se hayan obtenido los compuestos con los sustituyentes tal como se encuentran allí definidos”.

Con el fin de atender las observaciones formuladas a este respecto, y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 13 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas de la siguiente manera:

- Se ha redactado nuevamente el pliego reivindicatorio, de conformidad con las sugerencias del Señor Examinador, con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y el alcance de la misma.
- En particular, las reivindicaciones modificadas tienen un alcance acorde a los Ejemplos 1-69 de la descripción, para los cuales se aportaron datos experimentales en la solicitud tal como fue presentada y los datos biológicos se ilustran en la tabla que se muestra a continuación. A este respecto, se pone de presente que las expresiones tales como "arilo", "heteroarilo", "heterociclilo", entre otras, fueron definidas de acuerdo con el número y la naturaleza de los átomos contenidos en la descripción originalmente presentada y de acuerdo con los Ejemplos 1-69 divulgados.

Adicionalmente, las expresiones “éster” y “prodrogas” no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio y adicionalmente, la expresión “sustituido” ha sido remplazada por los sustituyentes específicos de

acuerdo con los ejemplos 1-69. Por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

EJ	IC50 (nm) ¹	EC50(1b) (nm) ²
1	82.3	1
2	0.75	0.2
3	0.2	N/A
4	0.5	0.56
5	0.3	N/A
6	0.5	0.4
7	6	0.3
8	6.9	0.7
10	0.93	0.3
11	2.1	N/A
12	0.7	N/A
13	0.9	N/A
15	1.1	N/A
16	0.2	N/A
17	0.5	N/A
18	0.7	0.47
19	4.1	1
20	1.3	0.6
21	3.5	0.46
22	29	0.96
23	5.7	2
24	0.3	N/A
25	0.5	N/A
26	0.2	N/A
27	0.6	1
28	0.7	N/A
29	9.4	9
30	16.4	N/A

EJ	IC50 (nm) ¹	EC50(1b) (nm) ²
31	4.2	N/A
32	21.2	N/A
33	0.2	0.38
34	0.5	0.46
35	0.2	N/A
37	1.7	0.3
38	2.1	0.5
39	138.7	N/A
40	187.7	2
42	35.9	0.4
43	104.3	0.7
44	0.37	N/A
45	5.2	N/A
46	30.3	N/A
47	7.1	N/A
48	35.7	0.9
49	N/A	1.6
50	61.8	0.59
51	0.2	N/A
52	0.6	0.26
53	0.5	N/A
55	0.5	N/A
56	0.5	N/A
57	0.4	N/A
58	0.5	N/A
59	0.3	N/A
60	1.9	N/A
61	0.7	N/A
62	1.4	N/A
63	1.4	N/A
64	1.9	N/A

EJ	IC50 (nm) ¹	EC50(1b) (nm) ²
65	4.4	N/A
66	1.9	N/A
67	0.3	N/A
68	0.6	N/A
69	1.9	N/A

¹. VHC NS3/NS4a actividad de la enzima proteasa (ej. 1587, pp. 219-220)

². Ensayo de replicación usando la construcción 1b-Con1 (Ej. 1588, pp. 220-222)

Así entonces, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, consideramos que las objeciones que por claridad hizo su Despacho quedan superadas ya que el nuevo capítulo reivindicatorio es ahora claro, conciso y la materia reivindicada se encuentra debidamente soportada en la descripción.

Nivel inventivo

Su Despacho concluye que los documentos US20040106559 (D1) y US20070060510 (D2) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 21 de la presente solicitud de patente. Su Despacho enuncia:

- “La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1 consiste en la unión del grupo carbamoil y un compuesto heterociclo en la formación de un compuesto de tipo macrociclo”.
- “La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D2 consiste en la formación de un macrociclo entre el compuesto heterociclo y la pirrolidina por medio de un compuesto carbamoil”.
- “El hecho de formar un compuesto de tipo macrociclo enlazando el compuesto heterociclo a la pirrolidina por medio de un compuesto

carbamoil, no evidencia un efecto técnico sorprendente o inesperado asociado a la actividad inhibitoria de proteasa NS3".

- "Sin embargo, la utilización de compuestos de tipo macrociclos, inhibidores de la proteasa NS3, ya está divulgado en el documento D2".

"En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a realizar una modificación como la formación de un macrociclo como el divulgado en el documento D2 en el compuesto del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia".

En cuanto a las objeciones del examinador deseamos poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

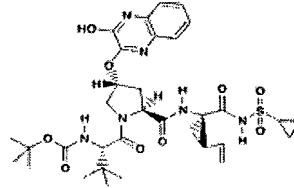
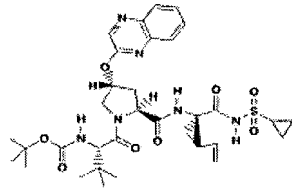
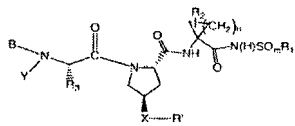
"Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

De conformidad con el anterior artículo, se exponen a continuación las razones por las cuales la presente invención es inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2:

El problema planteado en la presente solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos inhibidores de proteasa del virus de la hepatitis C (VHC) que tienen actividad antiviral contra VHC y que son útiles en el tratamiento de infecciones por VHC. Este problema es el que precisamente soluciona la presente invención toda vez que proporciona compuestos de formula (I) y (II) que presentan los efectos deseados.

De acuerdo con el Examinador, a partir de las enseñanzas de D1 y D2, una persona versada en la materia habría seleccionado un tripéptido acíclico con **actividad inhibitoria del VHC de D1 que se superponga con la porción quinoxalinil de la Fórmula (I) del compuesto de la presente solicitud** y teniendo en cuenta las enseñanzas de D2 **arribaría a un macrociclo** con la expectativa de mantener la actividad inhibitoria del VHC.

Sin embargo, vale la pena resaltar que D1 describe compuestos lineales, no macrocíclicos de la siguiente fórmula I, en la que sólo 2 (los Ejemplos 237 y 243) de los 471 ejemplos acíclicos descritos contienen R '= quinoxalinil tal como se define en la fórmula I de D1.



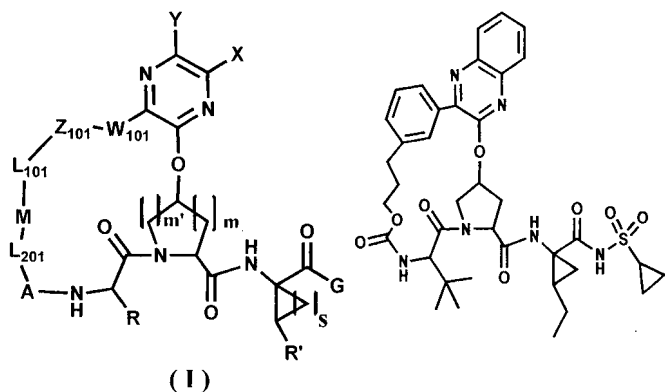
Fórmula I del D1 Ejemplo 237 del D1 Ejemplo 243 del D1

Teniendo en cuenta que menos del 1% de los ejemplos acíclicos descritos en D1 contiene R '= quinoxalina, es claro que a partir de las enseñanzas de dicho documento no es evidente seleccionar como análogo de partida uno de los dos péptidos acíclicos que contienen quinoxalina descritos en dicho documento y pasar por alto los restantes 469 análogos ejemplificados en D1, muchos de los cuales poseen una actividad biológica similar o mayor contra el VHC que los análogos que contienen quinoxalina.

En todo caso, incluso si se seleccionara el Ejemplo 237 o el Ejemplo 243 de D1 como punto de partida para obtener los compuestos de la presente invención, no hubiera sido obvio llegar a la materia que se reivindica en la presente solicitud por las siguientes razones:

Las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio están dirigidas a compuestos de fórmula (I), en donde A es - (C =O) -; L₂₀₁ está ausente; M está

ausente, O, o NH; L_{101} es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo, o alquenilo-O; Z_{101} es fenilo opcionalmente sustituido o tienilo; W_{101} está ausente, X y Y tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de fenilo, R es alquilo, R' es alquilo, alquenilo, o CHQ_1Q_2 ; Q_1 y Q_2 son cada uno independientemente F, Cl, o Br; G es OH o $NHS(O)_2R_2$; R_2 es cicloalquilo y $m=m'=s=1$. El Ejemplo 37, como ejemplo representativo de la presente solicitud, se muestro a continuación junto con su fórmula general (I):

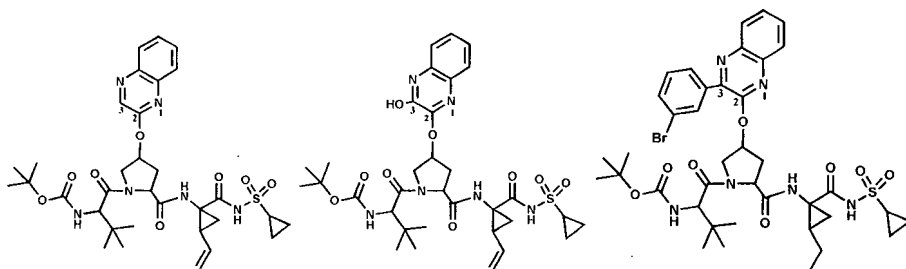


Fórmula I de la presente solicitud

Ejemplo 37 de la presente solicitud

De tal manera que, con el fin de aplicar correctamente las enseñanzas de D1, dicho documento tendría que **aportar la enseñanza o la motivación** para **esperar de manera razonable** que el correspondiente tripéptido acíclico de la fórmula (I) de la presente invención tuviera una actividad inhibitoria sustancial del VHC. No obstante, D1 no proporciona ningún tipo de enseñanza o motivación a este respecto.

Las siguientes imágenes muestran el Ejemplo 237 y 243 de D1 junto con el correspondiente tripéptido acíclico del ejemplo 37 de la presente invención:



Ejemplo 237 de D1

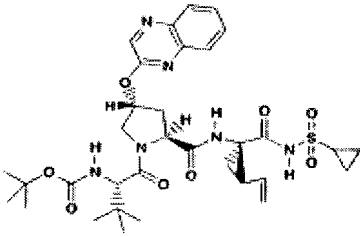
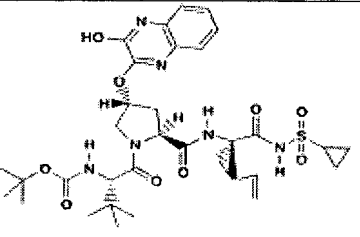
Ejemplo 243 de D1

Tripéptidoacíclico del ejemplo 37

El ejemplo 237 de D1 contiene un hidrógeno en la posición 3 de la quinoxalina (adyacente a la unión con la porción pirrolidinil), el Ejemplo 243 de D1 contiene un OH, y el tripéptidoacíclico del Ejemplo 37 de la presente invención requiere una porción 3-Br-Ph. Por lo tanto, D1 ***no sólo no recomienda la no-sustitución de hidrógeno en la posición 3 de la quinoxalina, sino que tampoco divulga ninguna sustitución distinta a hidrógeno adyacente a la unión pirrolidina para otros sistemas de anillos no quinoxalínil.***

Como se indicó anteriormente, D1 divulga solamente 2 tripéptidos que contienen quinoxalina que corresponden a menos del 1% de los 471 compuestos ejemplificados. La siguiente Tabla 1 ilustra la actividad biológica del VHC para los Ejemplos 237 y 243 de D1.

Tabla 1.

Ejemplo # en D1	Estructura	Actividad Biológica del (EC ₅₀)
237		Rango C (0.1-1 µM)
243		Rango A (10-100 µM)

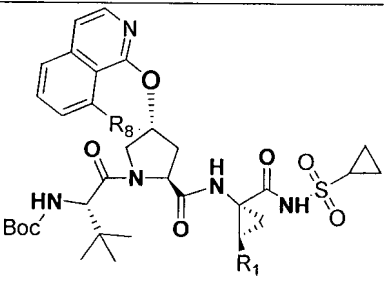
La única diferencia entre el Ejemplo 237 y 243 de D1 es que el Ejemplo 243 contiene un OH en la posición 3 de la quinoxalina (es decir, adyacente a la unión a la pirrolidina) mientras que el Ejemplo 237 contiene una H en esa posición. Sin embargo, este cambio en la sustitución de OH por H resulta en la pérdida de más de 10 veces la actividad biológica del VHC. En consecuencia, a

partir de las enseñanzas de D1 **no** se esperaría que el tripéptido acíclico del Ejemplo 37 de la presente invención, **que requiere una porción 3-Br-Ph en la posición 3-quinoxalinil**, retenga la actividad biológica del VHC, especialmente porque un cambio moderado de sustitución de H a OH, como en los ejemplos 237 y 243 de D1 respectivamente, resultó en una pérdida de más de 10-veces la actividad de VHC.

De lo anterior, es claro que no se esperaría que el tripéptido acíclico del ejemplo 37 de la presente invención (o cualquier tripéptido del nuevo pliego reivindicatorio) retenga la actividad biológica del VHC con base en las enseñanzas de D1 y/o D2. Lo anterior, teniendo en cuenta que los compuestos acá reivindicados requieren una porción arilo o heteroarilo sustituida en la posición 3 de la quinoxalina.

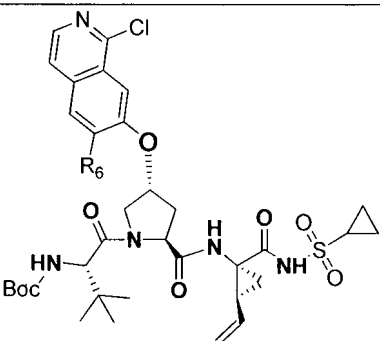
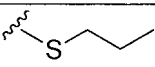
Asimismo, debido a que D1 no recomienda la sustitución adyacente a la unión pirrolidinil, esto también puede extenderse a otros sistemas de anillos, como se ilustra a continuación en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2

			
Ejemplo # in D1	R1	R8	Actividad BiologicaHCV (EC ₅₀)
23		H	Rango D (<0.1 μM)
263		Me	Rango C (0.1-1 μM)
264		OMe	Rango B (1-10 μM)

La tabla 2 ilustra la reducción significativa de la actividad biológica del VHC al introducir un sustituyente que no sea hidrógeno, aunque sea un sustituyente relativamente menor, como un grupo Me o OMe adyacente a la unión pirrolidina.

Tabla 3

		
Ejemplo # in D1	R6	Actividad Biológica del VHC (EC ₅₀)
188	H	Rango C (0.1-1 μM)
204		Rango C (0.1-1 μM)

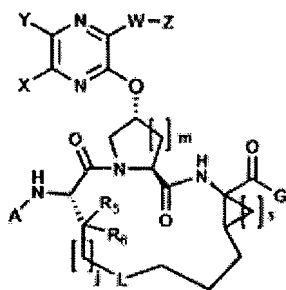
La Tabla 3 muestra que la introducción de un sustituyente en otra porción bicíclica adyacente a la unión pirrolidina en la estructura tripeptídica no ofrece ninguna ventaja sobre la potencia biológica del correspondiente análogo no sustituido.

Teniendo en cuenta los datos que muestran la relación de la actividad estructural anterior (SAR), D1 demuestra que introducir una sustitución en la proximidad de la unión del anillo de pirrolidina no ofrece ninguna ventaja con respecto a la potencia biológica *in vitro* del VHC y, en la mayoría de los casos, resulta en una disminución drástica de la potencia del VHC. Por lo tanto, D1 no recomienda la sustitución próxima anterior por lo cual el experto no elegiría como molécula principal un compuesto descrito en D1 con una sustitución próxima y tampoco buscaría dicha sustitución próxima en un esfuerzo de optimización químico-medicinal para llegar a los péptidos acíclicos de las

reivindicaciones modificadas del solicitante. Dado que D1 no proporciona ninguna enseñanza o motivación para llegar a versiones de tripeptidos acíclicos de la materia reivindicada en el nuevo pliego reivindicatorio, es claro que una persona versada en la materia no se vería motivada a tener en cuenta las enseñanzas de D2. Por lo tanto, la objeción formulada por falta de nivel inventivo se debe tener por superada.

En todo caso, **incluso** si alguien seleccionara uno de los 2 ejemplos que contienen quinoxalina divulgados en D1 y pasara por alto los 469 compuestos restantes que no presentan quinoxalinas (aunque D1 no recomienda la sustitución 3 en el anillo quinoxalina), no se obtendría la materia de invención de la presente solicitud mediante la aplicación de las enseñanzas de D2 según se detalla a continuación.

D2 sólo describe macrociclos donde la porción que contiene pirazina (quinoxalina donde X e Y se toman juntos para formar un anillo arilo) **no está** incluida en la estructura macrocíclica, mientras que los compuestos de la presente invención recitan macrociclos donde la porción que contiene pirazina (quinoxalina donde X e Y se toman juntos para formar un anillo arilo) se incorpora en la estructura macrocíclica como se muestra a continuación:



que la quinoxalina sea incorporada en el macrociclo).

Así entonces, teniendo en cuenta que las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2 citadas por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener los compuestos acá reivindicados toda vez que no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales de los mismos, es claro que a partir de dichos documentos no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la presente invención.

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 30 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se proceda con la concesión de la presente solicitud.

Anexos

Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 13 reivindicaciones.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 de Usaquén

T.P.A. No. 70.819 de C.S.J.

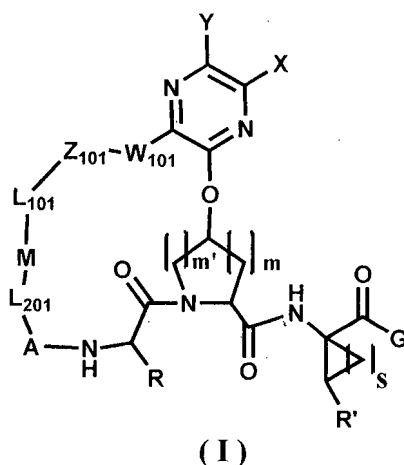
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.

Tel.: 7560770

Bogotá D.C. 05 JUN. 2013

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I :



en donde

A es $-(C=O)-$;

L_{201} está ausente;

M está ausente o se selecciona entre O o NR_1 ; en donde R_1 es hidrógeno;

L_{101} se selecciona entre $-C_1-C_8$ alquileo, $-C_2-C_8$ alquenileno, ó $-C_1-C_8$ alquileo-O; o $-C_1-C_8$ alquileo, $-C_2-C_8$ alquenileno, ó $-C_1-C_8$ alquileo-O, cada uno independientemente sustituido con 1, 2 o 3 C_1-C_8 alquilo ó halo; ó dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono de $-C_1-C_8$ alquileo, $-C_2-C_8$ alquenileno, ó $-C_1-C_8$ alquileo-O pueden ser reemplazados con sustituyentes, los dos sustituyentes pueden tomarse juntos para formar un anillo C_3-C_{12} cicloalquilo;

Z_{101} es fenilo, fenilo sustituido con 1, 2 o 3 halo; o tienilo;

W_{101} está ausente;

X y Y se toman juntos con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos para formar un anillo fenilo

R es C_1-C_8 alquilo;

R' es $-C_1-C_8$ alquilo, $-C_2-C_8$ alquenilo, o $-CHQ_1Q_2$

Q_1 y Q_2 son cada uno en forma independiente F, Cl o Br;

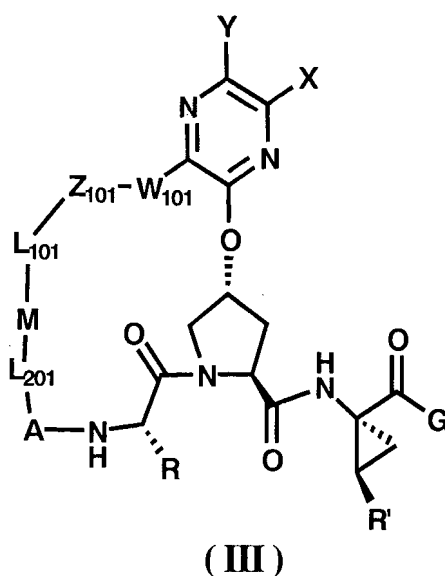
G se selecciona entre $-OH$ ó $-NHS(O)_2-R_2$;

R_2 es $-C_3-C_{12}$ cicloalquilo;

m es 1;

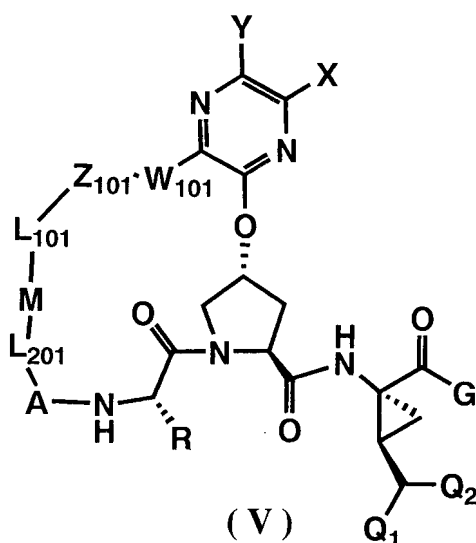
m' 1; y
s es 1.

2. El compuesto de la reivindicación 1, de la Fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R, R', A, L₂₀₁, M, L₁₀₁, Z₁₀₁, W₁₀₁, X, Y, y G son como se define precedentemente en la reivindicación 1.

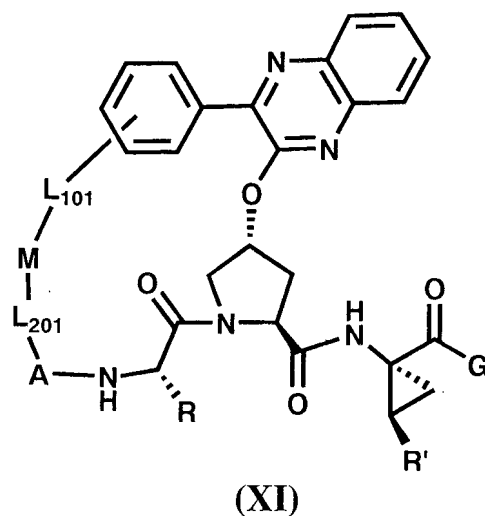
3. El compuesto de la reivindicación 1, de la Fórmula V :



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q₁ y Q₂ se seleccionan en forma independiente entre sí entre F, Cl y Br, y R, A, L₂₀₁, M,

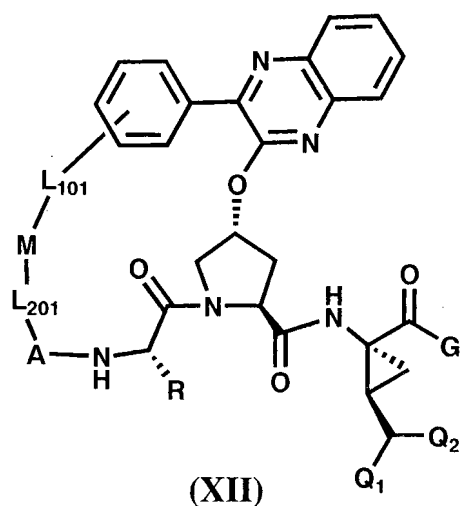
L₁₀₁, Z₁₀₁, W₁₀₁, X, Y, y G son como se define precedentemente en la reivindicación 1.

4. El compuesto de la reivindicación 1, de la Fórmula XI:



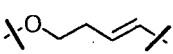
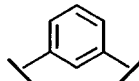
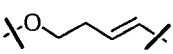
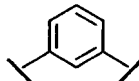
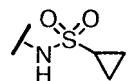
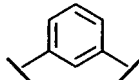
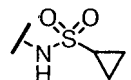
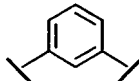
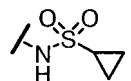
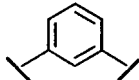
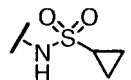
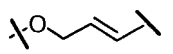
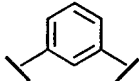
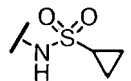
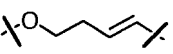
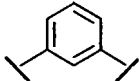
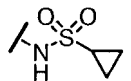
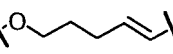
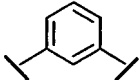
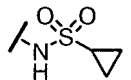
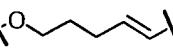
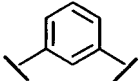
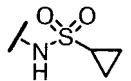
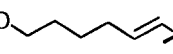
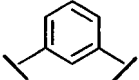
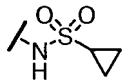
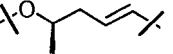
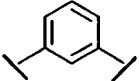
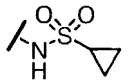
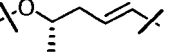
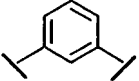
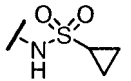
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R, R', A, L₂₀₁, M, L₁₀₁ y G son como se define precedentemente en la reivindicación 1.

5. El compuesto de la reivindicación 1, de la Fórmula XII:



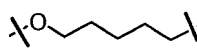
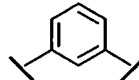
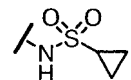
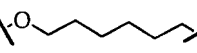
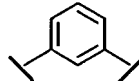
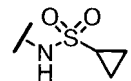
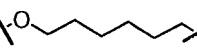
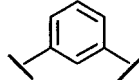
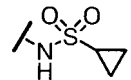
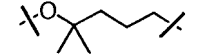
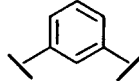
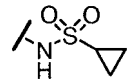
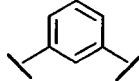
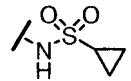
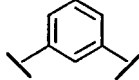
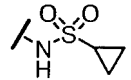
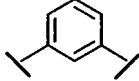
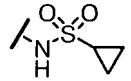
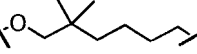
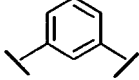
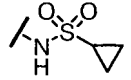
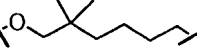
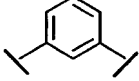
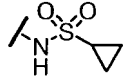
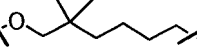
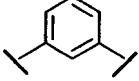
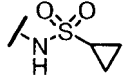
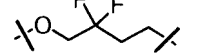
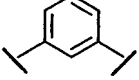
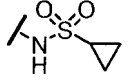
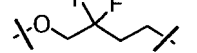
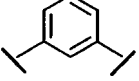
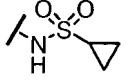
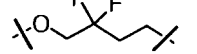
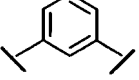
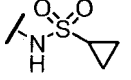
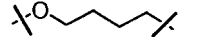
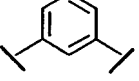
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Q₁ y Q₂ son en forma independiente flúor, cloro o bromo y R, A, L₂₀₁, M, L₁₀₁ y G son como se define precedentemente en la reivindicación 1.

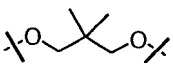
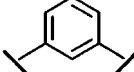
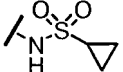
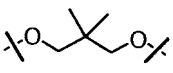
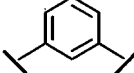
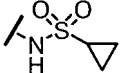
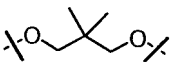
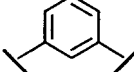
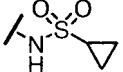
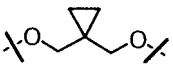
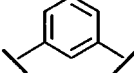
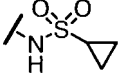
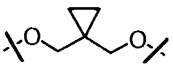
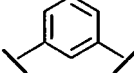
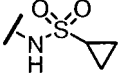
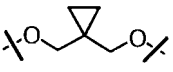
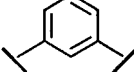
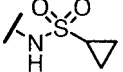
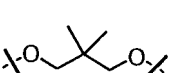
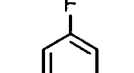
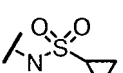
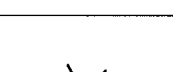
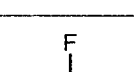
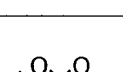
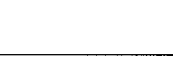
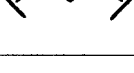
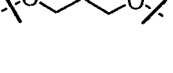
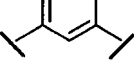
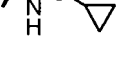
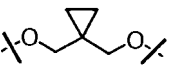
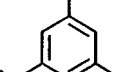
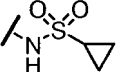
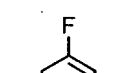
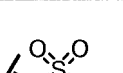
6. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que es como se establece en la siguiente tabla

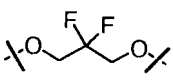
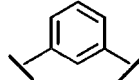
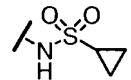
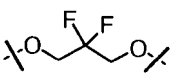
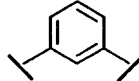
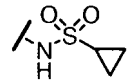
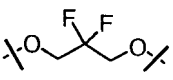
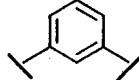
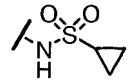
Ejemplo #	R	M-L	Ar	R'	G
1.					OH
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
11.					
12.					

13.					
14.					
15.					
16.					
17.					
18.					
19.					
20.					
21.					
22.					
23.					
24.					
25.					
26.					

27.					
28.					
29.					
30.					
31.					
32.					
33.					
34.					
35.					
36.					
37.					
38.					
39.					
40.					

41.					
42.					
43.					
44.					
45.					
46.					
47.					
48.					
49.					
50.					
51.					
52.					
53.					
54.					OH

55.					
56.					
57.					
58.					
59.					
60.					
61.					
62.					
63.					
64.					
65.					
66.					

67.					
68.					
69.					

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibitoria de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que además comprende otro agente anti-VHC.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que además comprende un agente que se selecciona entre interferón, ribavirina, amantadina, otro inhibidor de proteasa de VHC, un inhibidor de polimerasa de VHC, un inhibidor de helicasa de VHC, o un inhibidor de sitio interno de entrada a ribosoma.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que además comprende interferón tratado con PEG.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que además comprende otros agentes anti-viral, anti-bacteriano, anti-fúngico o anti-cancerígeno, o un modulador de la inmunidad.

12. La composición de la reivindicación 7, que además comprende un inhibidor de citocromo P450 monooxigenasa o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

13. La composición de la reivindicación 12, donde el inhibidor de citocromo P450 monoxigenasa es ritonavir.