



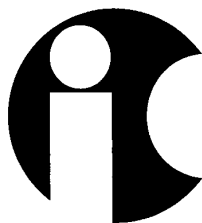
No. 12-059496-00000-0000

Fecha: 2012-04-11 16:49:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 109

Act. 411 PRESENTACION Folios: 108/

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMBINACIONES DE UN INHIBIDOR ESPECIFICO DE
NS5A DEL HCV E INHIBIDOR DE PROTEASA NS3 DEL
HCV

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANYDOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS74. APODERADO ALVARO CORREA OROZUEZ22. BOGOTÁ, D.C., Abril 11, 2012

PETITOR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-059496- -00000-0000

Fecha: 2012-04-11 16:49:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 109

Act. 411 PRESENTACION Folios: (108)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

X

Patente de Invención

X

Capítulo I.

Patente de Modelo de Utilidad

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Dirección: Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, U.S.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakermckenzie.com

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número

79.143.366 Usaquén

TP 20281

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: LEMM, Julie A.; VOSS, Stacey A.; GAO, Min; CHANIEWSKI, Susan E.; SHEAFFER, Amy K.; MCPHEE, Fiona

Dirección c/o Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, Connecticut 06492 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, Connecticut 06492 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, Connecticut 06492 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, Connecticut 06492 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, Connecticut 06492 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway Wallingford, Connecticut 06492 (US)

Nacionalidad o Domicilio: Estados unidos de América

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/051898

Fecha 08-10-2010

Publicación Internacional No. WO 2011/046811

Fecha 21-04-2011

6

Título (54)

COMBINACIONES DE UN INHIBIDOR ESPECIFICO DE NS5A DEL HCV E INHIBIDOR DE PROTEASA NS3 DEL HCV

7

Clasificación Internacional (51) A61K 38/06; A61K 45/06; A61K 31/4178; A61P 31/12

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

12-10-2009

61/250,648

SI

X

NO

US

07-10-2010

12/899,840

9

Comprobante de pago No.

12-0021401- 12-0030413 - 12-0030447 -
12-0030448 - 12-0030449 - 12-0030421 -
12-0030450 - 12-0030451 - 12-0030475 -

Fecha

29-02-2012 y 27-03-2012

10

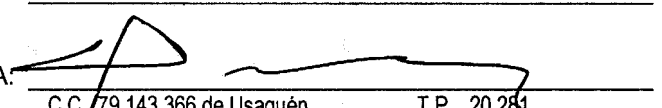
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

11 FIGURA CARATERISTICA

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: 
C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.284

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

30121005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0021401
		Bogotá D.C., Febrero 29 de 2012 - 16:46:18

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411692632	28/02/2012	62.480.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
* 50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVERSION	490.000.00	490.000.00
			\$490.000.00
=====			

SON: **CUATROCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-059496- -00000-0000

Fecha: 2012-04-11 16:49:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 109
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 29 de 2012 - 16:46:32

\$ 95.000

30121007

3
4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0030413

Bogotá D.C., Marzo 27 de 2012 - 16:37:28

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	412111851	26/03/2012	106.845.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10.000.00	10.000.00
				\$10.000.00

SON: **DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-059496- -00000-0000

Fecha: 2012-04-11 16:49:44

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 109

Folios: (108)

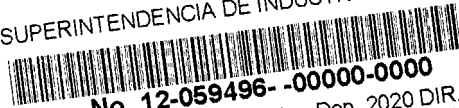
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 27 de 2012 - 16:37:51

30121007 15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		RECIBO DE CAJA		No. 12 - 0030447	
				Bogotá D.C., Marzo 27 de 2012 - 16:37:28	
RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE				MT900.034.906	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	412111851	26/03/2012	106.845.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	30.000.00	30.000.00	
				\$30.000.00	
=====					
SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-059496- -00000-0000 Fecha: 2012-04-11 16:49:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 109 Act. 411 PRESENTACION Folios: 108					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Marzo 27 de 2012 - 16:37:52					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0030448

Bogotá D.C., Marzo 27 de 2012 - 16:37:28

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	412111851	26/03/2012	106.845.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	30.000.00	30.000.00
				\$30.000.00

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-059496- -00000-0000

Fecha: 2012-04-11 16:49:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 109
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0030449	
				Bogotá D.C., Marzo 27 de 2012 - 16:37:28	
RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE				- NI 900.034.906	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	412111851	26/03/2012	106.845.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	30.000.00	30.000.00	
				=====	
				\$30.000.00	
SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-059496- -00000-0000 Fecha: 2012-04-11 16:49:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 109 Act. 411 PRESENTACION Folios: 108					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.slc.gov.co e-mai: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Marzo 27 de 2012 - 16:37:52					

\$ 240000 3012/007 A 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0030421

Bogotá D.C., Marzo 27 de 2012 - 16:37:28

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	412111851	26/03/2012	106.845.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	15.000.00	15.000.00
				\$15.000.00

SON: **QUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de-Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-059496- -00000-0000

Fecha: 2012-04-11 16:49:44
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 109

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 108

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

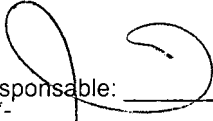
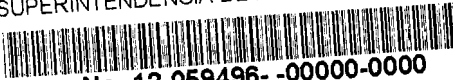
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 27 de 2012 - 16:37:51

3012/007

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		RECIBO DE CAJA		No. 12 - 0030450	
				Bogotá D.C., Marzo 27 de 2012 - 16:37:28	
RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE				NI.900.034.906	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	412111851	26/03/2012	106.845.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	30.000.00	30.000.00	
				\$30.000.00	
=====					
SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 12-059496- -00000-0000					
Fecha: 2012-04-11 16:49:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 109					
Act. 411 PRESENTACION Folios/108✓					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Marzo 27 de 2012 - 16:37:52					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		RECIBO DE CAJA		No. 12 - 0030451	
				Bogotá D.C., Marzo 27 de 2012 - 16:37:28	
RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE				NI 900.034.906	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	412111851	26/03/2012	106.845.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	30.000.00	30.000.00	
				\$30.000.00	
=====					
SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-059496- -00000-0000 Fecha: 2012-04-11 16:49:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 109 Act. 411 PRESENTACION Folios: 108					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Marzo 27 de 2012 - 16:37:52					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 -/-					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		RECIBO DE CAJA		No. 12 - 0030475	
				Bogotá D.C., Marzo 27 de 2012 - 16:37:28	
RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE				C\$ 900.034.906	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	412111851	26/03/2012	106.845.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO			Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SIGNOS DISTINTIVOS			165.000.00	165.000.00
					\$165.000.00
=====					
SON: **CIENTO SESENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 12-059496- -00000-0000					
Fecha: 2012-04-11 16:49:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 109					
Ira. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Marzo 27 de 2012 - 16:37:53					

17

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐		
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional: A61K 38/06; A61K 45/06; A61K 31/4178; A61P 31/12			
(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY			
(72) Inventor(es): LEMM, Julie A.; VOSS, Stacey A.; GAO, Min; CHANIEWSKI, Susan E.; SHEAFFER, Amy K.; MCPHEE, Fiona			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/250,648	12-10-2009	US
	12/899,840	07-10-2010	US
(85) Fecha inicio fase nacional: : 12-05-2012		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 21-04-2011	
Fecha de presentación de la solicitud: 08-10-2010		N° publicación: WO 2011/046811	
No. de solicitud PCT/US2010/051898			
(54) Titulo: COMBINACIONES DE UN INHIBIDOR ESPECIFICO DE NS5A DEL HCV E INHIBIDOR DE PROTEASA NS3 DEL HCV			

CONTINUA AL RESPALDO ...

13
4

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 38/06; A61K 45/06; A61K 31/4178; A61P 31/12	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	
(30) Prioridad	(31) No.	32) Fecha	(33) País
	61/250,648	12-10-2009	US
	12/899,840	07-10-2010	US
		(72) Inventor(es) LEMM, Julie A.; VOSS, Stacey A.; GAO, Min; CHANIEWSKI, Susan E.; SHEAFFER, Amy K.; MCPHEE, Fiona	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 12-05-2012		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 21-04-2011
	Fecha de presentación de la solicitud: 08-10-2010		N° publicación: WO 2011/046811
	No. de solicitud PCT/US2010/051898		
(54) Título: COMBINACIONES DE UN INHIBIDOR ESPECIFICO DE NS5A DEL HCV E INHIBIDOR DE PROTEASA NS3 DEL HCV			

RESUMEN:

La presente invención se refiere en general a compuestos antivirales, y más específicamente se dirige a combinaciones de compuestos los cuales pueden inhibir el virus de la Hepatitis C (HCV), composiciones que comprenden tales compuestos, y métodos para tratar la Hepatitis C usando tales combinaciones.

15

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 April 2011 (21.04.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/046811 A1

- (51) **International Patent Classification:**
A61K 38/06 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/US2010/051898
- (22) **International Filing Date:**
8 October 2010 (08.10.2010)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
61/250,648 12 October 2009 (12.10.2009) US
12/899,840 7 October 2010 (07.10.2010) US
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** BRIS-
TOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route
206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey
08543-4000 (US).
- (72) **Inventors; and**
- (75) **Inventors/Applicants (for US only):** LEMM, Julie A.
[US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research
Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US). VOSS,
Stacey A. [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company,
5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492
(US). GAO, Min [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb
Company, 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut
06492 (US). CHANIEWSKI, Susan E. [US/US]; c/o
Bristol-Myers Squibb Company, 5 Research Parkway,
Wallingford, Connecticut 06492 (US). SHEAFFER,
Amy K. [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 5
Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492 (US).
MCPHEE, Fiona [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb
Company, 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut
06492 (US).
- (74) **Agents:** MINGO, Pamela A. et al.; Bristol-Myers Squibb
Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey
08543-4000 (US).
- (81) **Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available):** AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available):** ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:**
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii))
 - as to the applicant's entitlement to claim the priority of
the earlier application (Rule 4.17(iii))
- Published:**
- with international search report (Art. 21(3))

(54) **Title:** COMBINATIONS OF A SPECIFIC HCV NS5A INHIBITOR AND AN HCV NS3 PROTEASE INHIBITOR

(57) **Abstract:** The present disclosure is generally directed to antiviral compounds, and more specifically directed to combinations of compounds which can inhibit Hepatitis C virus (HCV), compositions comprising such compounds, and methods for treating Hepatitis C using such combinations.

WO 2011/046811 A1

**COMBINATIONS OF A SPECIFIC HCV NS5A INHIBITOR
AND AN HCV NS3 PROTEASE INHIBITOR**

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims the benefit of U.S. provisional application serial
5 number 61/250,648 filed October 12, 2009.

The present disclosure is generally directed to antiviral compounds, and more specifically directed to combinations of compounds which can inhibit Hepatitis C virus (HCV), compositions comprising such compounds, and methods for treating Hepatitis C using such combinations.

10 HCV is a major human pathogen, infecting an estimated 170 million persons worldwide - roughly five times the number infected by human immunodeficiency virus type 1. A substantial fraction of these HCV infected individuals develop serious progressive liver disease, including cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

HCV is a positive-stranded RNA virus. Based on a comparison of the
15 deduced amino acid sequence and the extensive similarity in the 5' untranslated region, HCV has been classified as a separate genus in the Flaviviridae family. All members of the Flaviviridae family have enveloped virions that contain a positive stranded RNA genome encoding all known virus-specific proteins via translation of a single, uninterrupted, open reading frame.

20 Considerable heterogeneity is found within the nucleotide and encoded amino acid sequence throughout the HCV genome due to the high error rate of the encoded RNA dependent RNA polymerase which lacks a proof-reading capability. At least six major genotypes have been characterized, and more than 50 subtypes have been described with distribution worldwide. The clinical significance of the genetic
25 heterogeneity of HCV has demonstrated a propensity for mutations to arise during monotherapy treatment, thus additional treatment options for use are desired. The possible modulator effect of genotypes on pathogenesis and therapy remains elusive. The single strand HCV RNA genome is approximately 9500 nucleotides in length and has a single open reading frame (ORF) encoding a single large polyprotein of
30 about 3000 amino acids. In infected cells, this polyprotein is cleaved at multiple sites by cellular and viral proteases to produce the structural and non-structural (NS) proteins. In the case of HCV, the generation of mature non-structural proteins (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, and NS5B) is effected by two viral proteases. The first

16
17

one is believed to be a metalloprotease and cleaves at the NS2-NS3 junction; the second one is a serine protease contained within the N-terminal region of NS3 (also referred to herein as NS3 protease) and mediates all the subsequent cleavages downstream of NS3, both in cis, at the NS3-NS4A cleavage site, and in trans, for the remaining NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B sites. The NS4A protein appears to serve multiple functions by both acting as a cofactor for the NS3 protease and assisting in the membrane localization of NS3 and other viral replicase components. The formation of a NS3-NS4A complex is necessary for proper protease activity resulting in increased proteolytic efficiency of the cleavage events.

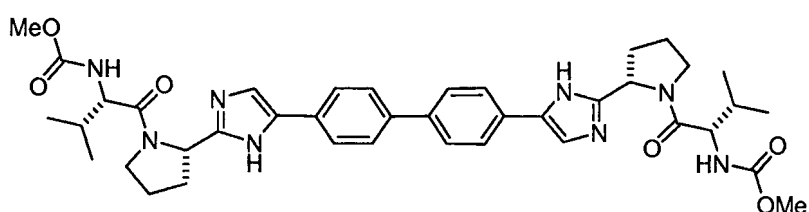
10 The NS3 protein also exhibits nucleoside triphosphatase and RNA helicase activities. NS4B is an integral membrane protein involved in formation of the membranous web where HCV replication complexes are thought to assemble. NS5B (also referred to herein as HCV polymerase) is a RNA-dependent RNA polymerase that is involved in the replication of HCV with other HCV proteins, including NS5A, in a replicase complex.

The current standard of care for treatment of most patients with chronic HCV infection is a regimen of pegylated interferon-alpha and ribavirin. However, a high proportion of patients fail to respond to this therapy and treatment is associated with significant side effects. Thus, there is a great need to develop safer and more effective therapies. Although a number of small molecule HCV inhibitors are currently in clinical trials, based on clinical data from several studies it is evident that combinations of inhibitors may be required to effect sustained viral response in HCV infected patients. Resistance emergence in patients during treatment, and post-treatment viral rebound, have been observed upon treatment with protease inhibitors, as well as, nucleoside and non-nucleoside HCV inhibitors. To achieve maximal efficacy and to potentially eradicate the virus, it will be critical to utilize combination therapies, especially those targeting distinct HCV viral targets. In vitro replicon-based combination studies have shown that additive to synergistic effects can be achieved with various combinations of HCV inhibitors.

Commonly owned patent application WO2008/021927 discloses compounds which inhibit the function of the NS5A protein encoded by HCV. U.S. Patent Ser. No. 6,995,174 discloses compounds which inhibit the function of the NS3 protease encoded by HCV. The present disclosure teaches combinations of a specific HCV

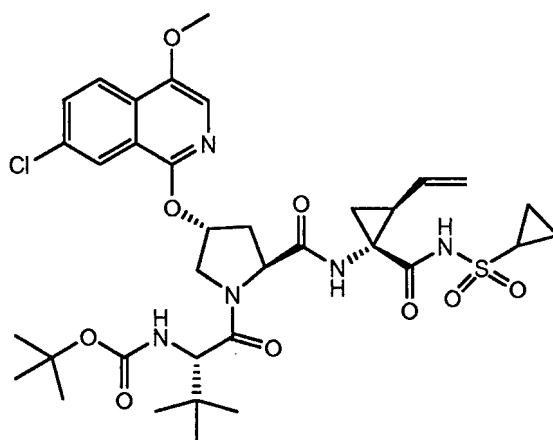
NS5A inhibitor and an HCV NS3 protease inhibitor that are useful for the treatment of HCV.

In its first aspect the present disclosure provides a composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I)



(I),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a therapeutically effective amount of a compound of formula (II),



(II),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. In a first embodiment of the first aspect the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is between about 1:3 and about 3:1. In a second embodiment of the first aspect the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is between about 1:2.5 and about 2.5:1. In a third embodiment of the first aspect the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof is about 1:1. In a fourth embodiment of the first aspect the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof

18
19

5



10

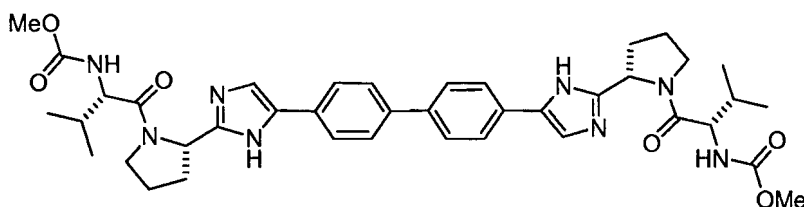


15

20

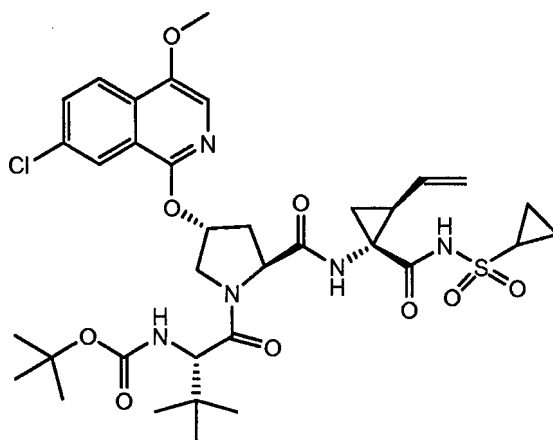
19
20

compound of formula (I)



(I),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a therapeutically effective amount
5 of a compound of formula (II),



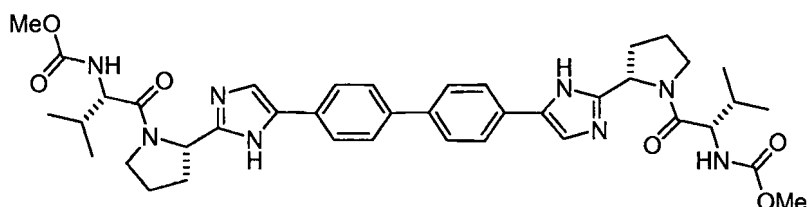
(II),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. In a first embodiment of the second aspect the ratio of the compound of
10 formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is between about 1:3 and about 3:1. In a second embodiment of the second aspect the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is between about 1:2.5 and
15 about 2.5:1. In a third embodiment of the second aspect the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof is about 1:1. In a fourth embodiment of the second aspect the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a
20 pharmaceutically acceptable salt thereof, is about 1:2.5. In a fifth embodiment of the second aspect the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically

acceptable salt thereof, is about 2.5:1.

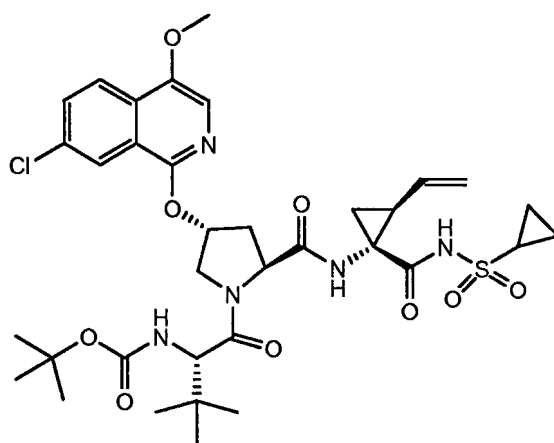
In a sixth embodiment of the first aspect the present disclosure provides a method of treating an HCV infection in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition comprising a

5 therapeutically effective amount of a compound of formula (I)



(I),

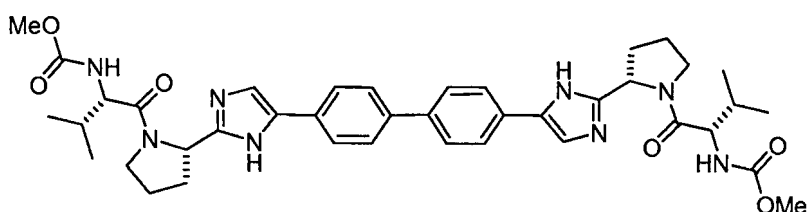
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a therapeutically effective amount of a compound of formula (II),



(II),

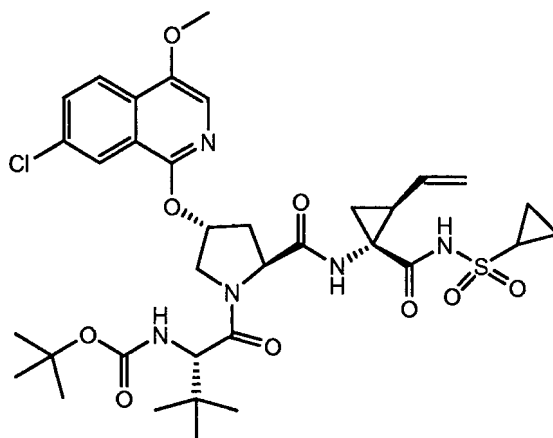
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, further comprising administering one or two additional compound having anti-HCV activity prior to, after or simultaneously with said composition. In a seventh embodiment at least one of the additional compounds is an interferon or a ribavirin. In an eighth embodiment the interferon is selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, interferon lambda, pegylated interferon lambda, consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblastoid interferon tau.

In a third aspect the present disclosure provides a composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I)



(I),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a therapeutically effective amount of a compound of formula (II),



(II),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is about 1:10.

Other aspects of the present disclosure may include suitable combinations of embodiments disclosed herein.

Yet other aspects and embodiments may be found in the description provided herein.

All patents, patent applications, and literature references cited in the specification are herein incorporated by reference in their entirety. In the case of inconsistencies, the present disclosure, including definitions, will prevail.

As used in the present specification, the following terms have the meanings indicated:

As used herein, the singular forms “a”, “an”, and “the” include plural reference unless the context clearly dictates otherwise.

Certain compounds of the present disclosure may exist in different stable

23

conformational forms which may be separable. Torsional asymmetry due to restricted rotation about an asymmetric single bond, for example because of steric hindrance or ring strain, may permit separation of different conformers. The present disclosure includes each conformational isomer of these compounds and mixtures thereof.

The compounds of the present disclosure can exist as pharmaceutically acceptable salts. The term "pharmaceutically acceptable salt," as used herein, represents salts or zwitterionic forms of the compounds of the present disclosure which are water or oil-soluble or dispersible, which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of patients without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and are effective for their intended use. The salts can be prepared during the final isolation and purification of the compounds or separately by reacting a suitable nitrogen atom with a suitable acid.

Representative acid addition salts include acetate, adipate, alginate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate; digluconate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, formate, fumarate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, mesitylenesulfonate, methanesulfonate, naphthylenesulfonate, nicotinate, 2-naphthalenesulfonate, oxalate, palmoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, trichloroacetate, trifluoroacetate, phosphate, glutamate, bicarbonate, para-toluenesulfonate, and undecanoate. Examples of acids which can be employed to form pharmaceutically acceptable addition salts include inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, and phosphoric, and organic acids such as oxalic, maleic, succinic, and citric.

Basic addition salts can be prepared during the final isolation and purification of the compounds by reacting an acidic proton with a suitable base such as the hydroxide, carbonate, or bicarbonate of a metal cation or with ammonia or an organic primary, secondary, or tertiary amine. The cations of pharmaceutically acceptable salts include lithium, sodium, potassium, calcium, magnesium, and aluminum, as well as nontoxic quaternary amine cations such as ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine,

trimethylamine, triethylamine, diethylamine, ethylamine, tributylamine, pyridine, N,N-dimethylaniline, N-methylpiperidine, N-methylmorpholine, dicyclohexylamine, procaine, dibenzylamine, N,N-dibenzylphenethylamine, and N,N'-dibenzylethylenediamine. Other representative organic amines useful for the formation of base addition salts include ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperidine, and piperazine.

The disclosure provides pharmaceutical compositions, which include therapeutically effective amounts of compounds of Formulae (I) and (II), or pharmaceutically acceptable salts thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients. The term "therapeutically effective amount," as used herein, refers to the total amount of each active component that is sufficient to show a meaningful patient benefit, e.g., a sustained reduction in viral load. When applied to an individual active ingredient, administered alone, the term refers to that ingredient alone. When applied to a combination, the term refers to combined amounts of the active ingredients that result in the therapeutic effect, whether administered in combination, serially, or simultaneously. The compounds of Formulae (I) and (II) and pharmaceutically acceptable salts thereof, are as described above. The carrier(s), diluent(s), or excipient(s) must be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof. In accordance with another aspect of the present disclosure there is also provided a process for the preparation of a pharmaceutical formulation including admixing compounds of Formulae (I) and (II), or pharmaceutically acceptable salts thereof, with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients. The term "pharmaceutically acceptable," as used herein, refers to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of patients without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and are effective for their intended use.

Pharmaceutical formulations may be presented in unit dose forms containing a predetermined amount of active ingredients per unit dose. Typically, the pharmaceutical compositions of this disclosure will be administered from about 1 to about 5 times per day or alternatively, as a continuous infusion. Such administration

25

can be used as a chronic or acute therapy. The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending on the condition being treated, the severity of the condition, the time of administration, the route of administration, the rate of excretion of the compound employed, the duration of treatment, and the age, gender, weight, and condition of the patient. Preferred unit dosage formulations are those containing a daily dose or sub-dose, as herein above recited, or an appropriate fraction thereof, of an active ingredient. Generally, treatment is initiated with small dosages substantially less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. In general, the compound is most desirably administered at a concentration level that will generally afford antivirally effective results without causing any harmful or deleterious side effects.

As the compositions of this disclosure comprise a combination of two compounds having anti-HCV activity, both compounds can be present in a dose that is less than or equal to the dosage normally administered in a monotherapy regimen. Dosage levels of between about 0.01 and about 250 milligram per kilogram ("mg/kg") body weight per day, preferably between about 0.05 and about 100 mg/kg body weight per day of each of the compounds of the present disclosure are typical in a monotherapy for the prevention and treatment of HCV mediated disease. The compositions of this disclosure may be co-formulated with one or more additional therapeutic or prophylactic agents, for example, in the form of a monolithic and/or bi/multi-layer tablet or may be administered separately from the therapeutic or prophylactic agent(s).

Pharmaceutical formulations may be adapted for administration by any appropriate route, for example by the oral (including buccal or sublingual), rectal, nasal, topical (including buccal, sublingual, or transdermal), vaginal, or parenteral (including subcutaneous, intracutaneous, intramuscular, intra-articular, intrasynovial, intrasternal, intrathecal, intralesional, intravenous, or intradermal injections or infusions) route. Such formulations may be prepared by any method known in the art of pharmacy, for example by bringing into association the active ingredient with the carrier(s) or excipient(s).

Pharmaceutical formulations adapted for oral administration may be presented

25
26

as discrete units such as capsules or tablets; powders or granules; solutions or suspensions in aqueous or non-aqueous liquids; edible foams or whips; or oil-in-water liquid emulsions or water-in-oil emulsions.

For instance, for oral administration in the form of a tablet or capsule, the active drug component can be combined with an oral, non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water, and the like. Powders are prepared by comminuting the compound to a suitable fine size and mixing with a similarly comminuted pharmaceutical carrier such as an edible carbohydrate, as, for example, starch or mannitol. Flavoring, preservative, dispersing, and coloring agent can also be present.

Capsules are made by preparing a powder mixture, as described above, and filling formed gelatin sheaths. Glidants and lubricants such as colloidal silica, talc, magnesium stearate, calcium stearate, or solid polyethylene glycol can be added to the powder mixture before the filling operation. A disintegrating or solubilizing agent such as agar-agar, calcium carbonate, or sodium carbonate can also be added to improve the availability of the medicament when the capsule is ingested.

Moreover, when desired or necessary, suitable binders, lubricants, disintegrating agents, and coloring agents can also be incorporated into the mixture. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars such as glucose or beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, and the like. Lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium chloride, and the like. Disintegrators include, without limitation, starch, methyl cellulose, agar, betonite, xanthan gum, and the like. Tablets are formulated, for example, by preparing a powder mixture, granulating or slugging, adding a lubricant and disintegrant, and pressing into tablets. A powder mixture is prepared by mixing the compound, suitable comminuted, with a diluent or base as described above, and optionally, with a binder such as carboxymethylcellulose, an aliginat, gelating, or polyvinyl pyrrolidone, a solution retardant such as paraffin, a resorption accelerator such as a quaternary salt and/or and absorption agent such as betonite, kaolin, or dicalcium phosphate. The powder mixture can be granulated by wetting with a binder such as syrup, starch paste, acadia mucilage, or solutions of cellulosic or polymeric materials and forcing through a screen. As an alternative to granulating,

26
27

the powder mixture can be run through the tablet machine and the result is imperfectly formed slugs broken into granules. The granules can be lubricated to prevent sticking to the tablet forming dies by means of the addition of stearic acid, a stearate salt, talc, or mineral oil. The lubricated mixture is then compressed into
5 tablets. The compounds of the present disclosure can also be combined with a free flowing inert carrier and compressed into tablets directly without going through the granulating or slugging steps. A clear or opaque protective coating consisting of a sealing coat of shellac, a coating of sugar or polymeric material, and a polish coating of wax can be provided. Dyestuffs can be added to these coatings to distinguish
10 different unit dosages.

Oral fluids such as solution, syrups, and elixirs can be prepared in dosage unit form so that a given quantity contains a predetermined amount of the compound. Syrups can be prepared by dissolving the compound in a suitably flavored aqueous solution, while elixirs are prepared through the use of a non-toxic vehicle.
15 Solubilizers and emulsifiers such as ethoxylated isostearyl alcohols and polyoxyethylene sorbitol ethers, preservatives, flavor additive such as peppermint oil or natural sweeteners, or saccharin or other artificial sweeteners, and the like can also be added.

Where appropriate, dosage unit formulations for oral administration can be
20 microencapsulated. The formulation can also be prepared to prolong or sustain the release as for example by coating or embedding particulate material in polymers, wax, or the like.

The compounds of formulae (I) and (II), and pharmaceutically acceptable salts thereof, can also be administered in the form of liposome delivery systems, such
25 as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles, and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine, or phosphatidylcholines.

The compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof may also be delivered by the use of monoclonal antibodies as individual carriers to
30 which the compound molecules are coupled. The compounds may also be coupled with soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamidephenol, polyhydroxyethylaspartamidephenol, or polyethyleneoxidepolylysine substituted

2A
98

with palitoyl residues. Furthermore, the compounds may be coupled to a class of biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug, for example, polylactic acid, polepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacrylates, and cross-linked or amphipathic
5 block copolymers of hydrogels.

Pharmaceutical formulations adapted for transdermal administration may be presented as discrete patches intended to remain in intimate contact with the epidermis of the recipient for a prolonged period of time. For example, the active ingredient may be delivered from the patch by iontophoresis as generally described in
10 Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Pharmaceutical formulations adapted for topical administration may be formulated as ointments, creams, suspensions, lotions, powders, solutions, pastes, gels, sprays, aerosols, or oils.

For treatments of the eye or other external tissues, for example mouth and
15 skin, the formulations are preferably applied as a topical ointment or cream. When formulated in an ointment, the active ingredient may be employed with either a paraffinic or a water-miscible ointment base. Alternatively, the active ingredient may be formulated in a cream with an oil-in-water cream base or a water-in oil base.

Pharmaceutical formulations adapted for topical administrations to the eye
20 include eye drops wherein the active ingredient is dissolved or suspended in a suitable carrier, especially an aqueous solvent.

Pharmaceutical formulations adapted for topical administration in the mouth include lozenges, pastilles, and mouth washes.

Pharmaceutical formulations adapted for rectal administration may be
25 presented as suppositories or as enemas.

Pharmaceutical formulations adapted for nasal administration wherein the carrier is a solid include a coarse powder which is administered in the manner in which snuff is taken, i.e., by rapid inhalation through the nasal passage from a container of the powder held close up to the nose. Suitable formulations wherein the
30 carrier is a liquid, for administration as a nasal spray or nasal drops, include aqueous or oil solutions of the active ingredient.

Pharmaceutical formulations adapted for administration by inhalation include fine particle dusts or mists, which may be generated by means of various types of

28
29

metered, dose pressurized aerosols, nebulizers, or insufflators.

Pharmaceutical formulations adapted for vaginal administration may be presented as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams, or spray formulations.

Pharmaceutical formulations adapted for parenteral administration include
5 aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats, and soutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and
10 vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules, and tablets.

It should be understood that in addition to the ingredients particularly
15 mentioned above, the formulations may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavoring agents.

The term "patient" includes both human and other mammals.

The term "treating" refers to: (i) preventing a disease, disorder or condition
20 from occurring in a patient that may be predisposed to the disease, disorder, and/or condition but has not yet been diagnosed as having it; (ii) inhibiting the disease, disorder, or condition, i.e., arresting its development; and (iii) relieving the disease, disorder, or condition, i.e., causing regression of the disease, disorder, and/or condition.

25 Table 1 below lists some illustrative examples of compounds that can be administered with the compositions of this disclosure. The compositions of the disclosure can be administered with other anti-HCV activity compounds in combination therapy, either jointly or separately, or by combining the compounds into a composition.

30

Table 1

<i>Brand Name</i>	<i>Physiological Class</i>	<i>Type of Inhibitor or Target</i>	<i>Source Company</i>
NIM811 Debio-025 SCY-635		Cyclophilin inhibitors	Novartis Debiopharm Scynexis
Zadaxin		Immuno-modulator	Sciclone
Suvus		Methylene blue	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9 agonist	Coley
Batabulin (T67)	Anticancer	β -Tubulin inhibitor	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	Antisense	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA / Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	Antiviral	Antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	Antiviral	HCV inhibitor	Achillion / Gilead
Pyrazolopyrimidine compounds and salts From WO2005/047288 26 May 2005	Antiviral	HCV inhibitors	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	Antiviral	IMPDH inhibitor	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	IMPDH inhibitor	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	Monoclonal antibody	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel

30
31

<i>Brand Name</i>	<i>Physiological Class</i>	<i>Type of Inhibitor or Target</i>	<i>Source Company</i>
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antiviral	NS3 serine protease inhibitor	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA / Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	Antiviral	NS5B replicase inhibitor	Wyeth / Viropharma
NM-283	Antiviral	NS5B replicase inhibitor	Idenix / Novartis
GL-59728	Antiviral	NS5B replicase inhibitor	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Antiviral	NS5B replicase inhibitor	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Antiviral	NS5B replicase inhibitor	Gilead
PSI 6130	Antiviral	NS5B replicase inhibitor	Roche
R1626	Antiviral	NS5B replicase inhibitor	Roche
2'C Methyl adenosine	Antiviral	NS5B replicase inhibitor	Merck
JTK-003	Antiviral	RdRp inhibitor	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Levovirin	Antiviral	Ribavirin	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirin	Antiviral	Ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	Antiviral	Ribavirin prodrug	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA

<i>Brand Name</i>	<i>Physiological Class</i>	<i>Type of Inhibitor or Target</i>	<i>Source Company</i>
Heptazyme	Antiviral	Ribozyme	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	Serine protease inhibitor	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH-900518 - narleprevir	Antiviral	Serine protease inhibitor	Schering Plough
Zadazim	Immune modulator	Immune modulator	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	Immunomodulator	Immune modulator	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	Immunosuppressant	HCV IgG immuno-suppressant	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	Immunosuppressant	HCV IgG immuno-suppressant	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - α	Interferon	Albumin IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	Interferon	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	Interferon	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β and EMZ701	Interferon	IFN- β and EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada

<i>Brand Name</i>	<i>Physiological Class</i>	<i>Type of Inhibitor or Target</i>	<i>Source Company</i>
Rebif	Interferon	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	Interferon	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	Interferon	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A and Zadaxin	Interferon	IFN- α 2b/ α 1-thymosin	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD / SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	Interferon	IFN- α 2b / ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferon	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferon- β	Interferon	Interferon- β -1a	Serono
Multiferon	Interferon	Long lasting IFN	Viragen / Valentis
Wellferon	Interferon	Lymphoblastoid IFN- α n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	Interferon	natural IFN- α	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	Interferon	PEGylated IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasys and Ceplene	Interferon	PEGylated IFN- α 2a / immune modulator	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA

34

<i>Brand Name</i>	<i>Physiological Class</i>	<i>Type of Inhibitor or Target</i>	<i>Source Company</i>
Pegasys and Ribavirin	Interferon	PEGylated IFN- α 2a / ribavirin	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	Interferon	PEGylated IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirin	Interferon	PEGylated IFN- α 2b / ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Liver protection	Antifibrotic	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	Liver protection	Caspase inhibitor	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	Serine protease inhibitor	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	Antiviral	NS5B replicase inhibitor	Genelabs
ANA-971	Antiviral	TLR-7 agonist	Anadys
Boceprevir	Antiviral	Serine protease inhibitor	Schering Plough
TMC-435	Antiviral	Serine protease inhibitor	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium
BI-201335	Antiviral	Serine protease inhibitor	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
MK-7009	Antiviral	Serine protease inhibitor	Merck
MK-5172	Antiviral	Serine protease inhibitor	Merck

35

<i>Brand Name</i>	<i>Physiological Class</i>	<i>Type of Inhibitor or Target</i>	<i>Source Company</i>
IDX-316	Antiviral	Serine protease inhibitor	Idenix
ACH-1625	Antiviral	Serine protease inhibitor	Achillion
ACH-2684	Antiviral	Serine protease inhibitor	Achillion
AVL-181	Antiviral	Serine protease inhibitor	Avila
ABT-450	Antiviral	Serine protease inhibitor	Abbott/Enanta
GS-9256	Antiviral	Serine protease inhibitor	Gilead
ITMN-8187	Antiviral	Serine protease inhibitor	Intermune
PF-00868554 (filibuvir)	Antiviral	Replicase inhibitor	Pfizer
ANA598	Antiviral	Non-Nucleoside NS5B polymerase inhibitor	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA
IDX375	Antiviral	Non-Nucleoside replicase inhibitor	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	Antiviral	NS5B polymerase inhibitor	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canada
PSI-7851	Antiviral	Nucleoside polymerase inhibitor	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
PSI-352938	Antiviral	Nucleoside polymerase inhibitor	Pharmasset, Princeton, NJ, USA

35
36

<i>Brand Name</i>	<i>Physiological Class</i>	<i>Type of Inhibitor or Target</i>	<i>Source Company</i>
PSI-7977	Antiviral	Nucleoside polymerase inhibitor	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
TMC-647055	Antiviral	Nucleoside polymerase inhibitor	Tibotec/Medivir
INX-189	Antiviral	Nucleoside polymerase inhibitor	Inhibitex
VCH-759	Antiviral	NS5B polymerase inhibitor	ViroChem Pharma
VCH-916	Antiviral	NS5B polymerase inhibitor	ViroChem Pharma
GS-9190	Antiviral	NS5B polymerase inhibitor	Gilead
PPI-461	Antiviral	NS5A inhibitor	Presidio
PPI-1310	Antiviral	NS5A inhibitor	Presidio
GS-5885	Antiviral	NS5A inhibitor	Gilead
EDP-239	Antiviral	NS5A inhibitor	Enanta
ACH-2928	Antiviral	NS5A inhibitor	Achillion
ITX-5061	Host cell entry receptor inhibitor	HCV entry inhibitor SR-BI antagonist	itherX
Peg-interferon lamda	Antiviral	Interferon	ZymoGenetics / Bristol-Myers Squibb

5

The compositions of the present disclosure may also be used as laboratory reagents. Compounds may be instrumental in providing research tools for designing of viral replication assays, validation of animal assay systems and structural biology studies to further enhance knowledge of the HCV disease mechanisms. Further, the compounds of the present disclosure are useful in establishing or determining the binding site of other antiviral compounds, for example, by competitive inhibition.

36
37

The compounds of this disclosure may also be used to treat or prevent viral contamination of materials and therefore reduce the risk of viral infection of laboratory or medical personnel or patients who come in contact with such materials, e.g., blood, tissue, surgical instruments and garments, laboratory instruments and garments, and blood collection or transfusion apparatuses and materials.

The present disclosure will now be described in connection with certain embodiments which are not intended to limit its scope. On the contrary, the present disclosure covers all alternatives, modifications, and equivalents as can be included within the scope of the claims. Thus, the following examples, which include specific embodiments, will illustrate one practice of the present disclosure, it being understood that the examples are for the purposes of illustration of certain embodiments and are presented to provide what is believed to be the most useful and readily understood description of its procedures and conceptual aspects.

Starting materials can be obtained from commercial sources or prepared by well-established literature methods known to those of ordinary skill in the art.

EXAMPLES

Compounds

The HCV NS5A inhibitor (compound of formula (I)) can be prepared following the procedure described in commonly owned patent applications WO2008/021927 or WO2009/020825. The HCV NS3 inhibitor (compound of formula (II)) can be prepared following the procedure described in commonly owned U.S. Patent Serial No. 6,995,174 and commonly owned U.S. patent application 12/547,158. Recombinant IL-29 (rIL-29 or rIFN λ 1) is expressed in *E. coli* as a modified N-terminal methionylated form of human IL-29. Recombinant IL-28A (rIFN λ 2) and rIL28B (rIFN λ 3) are also expressed in *E. coli*. Pegylated rIFN λ 1 (pegIFN λ) is a covalent conjugate of rIFN λ 1 (molecular weight of 19.6 kDa) and a 20 kDa linear polyethylene glycol (peg) chain. Both rIFN λ 1 and pegIFN λ , synthesized by Zymogenetics, have been extensively characterized by a number of methods, including amino acid analysis, N-terminal sequencing, size exclusion\ chromatography-multi-angle light scattering (SEC-MALS), peptide map analysis, and whole mass analysis. The combined analyses for rIFN λ 1 confirm that the

purified protein is predominantly of 1 form, with 2 disulfide bonds in the expected conformation. In addition, the analyses confirm that the sequence is as expected based on the cDNA sequence and expression in *E. coli*, in that the protein has an additional N-terminal methionine and no glycosylation. The combined analysis for
5 pegIFN λ confirms that the protein part of the molecule is still in the expected form and with the expected conformation. In addition, the analyses demonstrated that the molecule is predominantly pegylated on the N-terminus, as expected. The analysis by SEC-MALS and whole mass spectrometry confirm that the molecular weight is approximately 39.6 kDa, as expected from conjugation of rIFN λ 1 with 20 kDa peg.

10

Cell lines

The Huh-7 cell-line used for these studies was obtained from Dr. Ralf Bartenschlager (University of Heidelberg, Heidelberg, Germany) and was propagated in DMEM containing 10% FBS, 10 U/ml penicillin and 10 μ g /ml streptomycin. The
15 HCV replicons used in these studies were generated at Bristol-Myers Squibb using the procedure described in WO2004014852. The coding sequence of the published genotype 1b HCV replicon (Lohmann, V., F. Korner, J.-O. Koch, U. Herian, L. Theilmann, and R. Bartenschlager 1999, *Science* **285**:110-113) was synthesized by Operon Technologies, Inc. (Alameda, CA) using the sequence set forth in EMBL
20 Accession No.AJ242652, nucleotides 1801 to 7758. The functional replicon was then assembled in plasmid pGem9zf(+) (Promega, Madison, WI) using standard molecular biology techniques. To create a replicon encoding a luciferase reporter, the gene encoding humanized Renilla Luciferase protein was introduced upstream of the neomycin phosphotransferase gene. The resulting replicon consists of (i) the
25 HCV 5' UTR fused to the first 12 amino acids of the capsid protein, (ii) the renilla luciferase gene, (iii) the neomycin phosphotransferase gene (neo), (iv) the IRES from encephalomyocarditis virus (EMCV), and (v) HCV NS3 to NS5B genes and the HCV 3' UTR.

The 1a replicon was generated using the clone described above by replacing
30 1b HCV sequence with genotype 1a sequence from pCV-H77c (Yanagi, M., R. Purcell, S. Emerson, J. Bukh 1997, *PNAS*, **94**:8738-8743; Jens Bukh, National Institute of Health, Bethesda, MD 20892) using standard molecular cloning

28
39

techniques. In order to obtain a more efficient 1a replicon, adaptive mutations P1496L (NS3) and S2204I (NS5A) were introduced using a Quick Change XL Site-Directed Mutagenesis Kit as described by the manufacturer (Stratagene Corporation, La Jolla, CA).

5 HCV replicon cell lines were isolated from colonies as described by Lohman, et. al (Lohmann, V., F. Korner, J.-O. Koch, U. Herian, L. Theilmann, and R. Bartenschlager 1999, *Science* **285**:110-113) and used for all experiments. Briefly, replicon clones were linearized with *ScaI* and RNA transcripts synthesized *in vitro* using the T7 MegaScript transcription kit (Ambion, Austin, TX) according to
10 manufacturer's directions. Ten to 20 µg of *in vitro* transcribed replicon RNA was introduced into 4-5 X 10⁶ Huh-7 cells by transfection with DMRIE-C reagent (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) following manufacturer's protocols. After 24 h, selective media containing 0.5 mg/mL Geneticin (G418, Gibco-BRL, Rockville, MD) was added and media was changed every 3 to 5 days. After
15 approximately 4 weeks, cells were expanded for further analysis. Cells were maintained at 37 °C in DMEM (Gibco-BRL, Rockville, MD) with 10% heat inactivated calf serum (Sigma), penicillin/streptomycin, and 0.5 mg/ml G418.

Cell culture cytotoxicity and luciferase assays

20 To determine compound efficacy, HCV replicon cells were plated at a density of 10⁴ per well in 96-well plates in DMEM media containing 10% FBS. Following incubation overnight, compounds serially diluted in DMSO, or DMSO alone, were added to individual wells to a final DMSO concentration of 0.5%. Cell plates were then incubated at 37°C for 3 days prior to assaying for cytotoxicity and HCV
25 inhibition. Cell viability was measured using an Alamar blue assay and CC₅₀ values were calculated using the median effect equation.

Plates were then washed two times with PBS and renilla luciferase activity assayed using a Dual-Glo Luciferase Assay System (Promega Corporation, Madison, WI) according to the manufacturer's directions. Plates were read on a TopCount
30 NXT Microplate Scintillation and Luminescence Counter (Packard Instrument Company). The 50% effective concentration (EC₅₀) was calculated by using Excel Fit (Version 2.0, Build 30). Known x (compound concentration) and y (% relative to DMSO-only control wells) values were used to calculate the EC₅₀ with Excel Fit

equation 205, represented as $y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$, where A and B equal the bottom and top plateaus of the curve, respectively, C equals the x value at the middle of the curve, and D equals the slope factor.

Combination studies

5 For inhibitor combination studies, IFN- α and inhibitors of HCV NS5A and the NS3 protease were each tested at eleven concentrations. Stock solutions, 200 times the desired final assay concentration, were prepared by 3-fold dilution in DMSO prior to addition to cells/media. The compounds were tested as monotherapies and in combinations with the compound of formula (I) at various
10 concentration ratios. Cells were exposed to compounds for 3 days and the amount of HCV inhibition was then determined using the luciferase assay as described above. The potential cytotoxicities of these combined agents were also analyzed in parallel by Alamar blue staining. The degree of antagonism, additivity, or synergy was determined over a range of drug concentrations, and combination response curves
15 were fit to assess the antiviral effects of the drug treatment combinations. The combined effect of the drugs in combination was analyzed using the method of Chou Chou T. Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies. Pharmacological Reviews. 2006; **58**(3):621-81.

20 All estimates were computed using biostatistical software SAS Proc NLIN, and a four-parameter logistic. All combination indices were tested for departure from additivity using isobologram methods. Asymptotic confidence intervals were also calculated for each of the combination indices. These intervals are used to test for departure from additivity by comparing the bounds to one - a lower bound of the
25 interval greater than 1 indicates antagonism, an upper bound of less than 1 indicates synergism, and a value of 1 contained in the interval indicates additivity.

Results

Resistance to antiviral therapy has become a major issue in the management
30 of patients with chronic viral infections. To achieve sustained viral responses, it will be critical to utilize combination therapies, especially those targeting distinct HCV viral targets. In this report, we use the HCV replicon to assess the degree of antagonism, additivity or synergy when combining the HCV NS5A inhibitor of

~~40~~
41

formula (I) with the NS3 protease inhibitor of formula (II), as well as comparing the effect when combining IFN- α , pegIFN λ , or rIFN λ 1 with both compounds.

For the experiments shown in Tables 2-6, the NS5A inhibitor of formula (I) and the NS3 Protease inhibitor of formula (II) were tested in combination either alone
5 or with various interferons using the HCV replicon system, and the estimated EC₅₀ values for each as well as the combination indices (CI), are reported. The potential cytotoxicities of these combined agents were also analyzed in parallel and none reached CC₅₀ values.

Combination of the NS5A inhibitor of formula (I) with the NS3 protease
10 inhibitor of formula (II) was evaluated in both genotype 1a and 1b replicon cells. As shown in Table 2, the overall results from two experiments on genotype 1a indicate additivity with synergistic effects observed in one experiment at the 75% and 95% effective doses at the 2.5:1 ratio of NS5A inhibitor to NS3 protease inhibitor.

42

Table 2: Combination of HCV NS5A Inhibitor of Formula (I) with NS3 Protease Inhibitor of Formula (II) on Genotype 1a

Expt	NS5A Inhibitor EC ₅₀ , nM	NS3 Protease Inhibitor EC ₅₀ , nM	Ratio, NS5A Inhibitor to NS3 Inhibitor	Combination Indices (confidence interval)			Overall Result
				50% effective	75% effective	90% effective	
1	0.045	8.5	1:1	0.98 (0.89, 1.07)	0.91 (0.79, 1.03)	0.86 (0.69, 1.03)	Additivity
			1:2.5	0.96 (0.86, 1.05)	0.95 (0.82, 1.09)	0.97 (0.75, 1.18)	Additivity
			2.5:1	0.96 (0.88, 1.03)	0.84 (0.75, 0.94)	0.76 (0.60, 0.91)	Additivity / Synergy
2	0.037	7.8	1:1	0.97 (0.89, 1.05)	0.96 (0.85, 1.07)	0.97 (0.80, 1.14)	Additivity
			1:2.5	0.99 (0.91, 1.07)	0.98 (0.87, 1.09)	0.98 (0.81, 1.15)	Additivity
			2.5:1	0.93 (0.85, 1.00)	0.98 (0.88, 1.09)	1.05 (0.87, 1.23)	Additivity

The effects of the NS5A compound of formula (I) in combination with the NS3 protease inhibitor of formula (II) on genotype 1b are summarized in Table 3.

Taken as a whole, the results of all three experiments indicate mixed

5 additivity/synergy.

43

Table 3: Combination of NS5A Inibitor of Formula (I) with an NS3 Protease Inhibitor of Formula (II) on Genotype 1b

Expt	NS5A Inhibitor EC ₅₀ , nM	NS3Protease Inhibitor EC ₅₀ , nM	Ratio, NS3 Inhibitor to NS5A Inhibitor	Combination Indices (confidence interval)			Overall Result
				50% effective	75% effective	90% effective	
1	0.005	0.5	1:1	0.65 (0.57, 0.73)	0.72 (0.60, 0.84)	0.82 (0.60, 1.04)	Synergy / Additivity
			2.5:1	0.77 (0.69, 0.86)	0.77 (0.65, 0.89)	0.80 (0.60, 0.99)	Synergy
			1:2.5	0.57 (0.51, 0.63)	0.61 (0.52, 0.70)	0.68 (0.52, 0.84)	Synergy
2	0.003	0.5	1:1	0.90 (0.79, 1.01)	0.97 (0.80, 1.13)	1.07 (0.79, 1.36)	Additivity
			2.5:1	0.76 (0.67, 0.85)	0.82 (0.69, 0.95)	0.91 (0.68, 1.14)	Synergy / Additivity
			1:2.5	0.68 (0.61, 0.76)	0.78 (0.66, 0.90)	0.92 (0.70, 1.14)	Synergy / Additivity
3	0.003	0.6	1:1	0.79 (0.72, 0.86)	0.74 (0.65, 0.82)	0.69 (0.56, 0.81)	Synergy
			2.5:1	1.03 (0.93, 1.12)	0.96 (0.84, 1.07)	0.89 (0.72, 1.06)	Additivity
			1:2.5	0.91 (0.83, 0.98)	0.88 (0.78, 0.97)	0.85 (0.70, 0.99)	Synergy

43
44

The NS5A inhibitor of formula (I) was also tested in 3-drug combination experiments with IFN- α and the NS3 inhibitor of formula (II) using genotype 1b replicon cells. The results from four experiments show additivity/synergy at 50% and synergy at 75 and 90% effective levels (Table 4).

5

Table 4: Triple Combination Using NS5A Inhibitor of Formula (I) with IFN- α and NS3 Inhibitor of Formula (II)

Expt	NS5A Inhibitor <i>EC</i> ₅₀ , nM	NS3 Protease Inhibitor <i>EC</i> ₅₀ , nM	IFN- α <i>EC</i> ₅₀ , units per mL	Combination Indices (confidence interval)			Overall Result
				50% Effective	75% Effective	90% Effective	
1	0.005	1.5	6.4	0.99 (0.89, 1.08)	0.87 (0.76, 0.98)	0.79 (0.64, 0.95)	Additivity/ Synergy
2	0.005	1.3	6.9	0.93 (0.85, 1.02)	0.81 (0.71, 0.91)	0.72 (0.58, 0.85)	Additivity/ Synergy
3	0.006	2.2	5.9	0.88 (0.77, 0.99)	0.81 (0.69, 0.94)	0.79 (0.61, 0.97)	Synergy
4	0.005	1.9	2.3	0.98 (0.86, 1.10)	0.83 (0.68, 0.97)	0.75 (0.55, 0.96)	Additivity/ Synergy

10 Triple combinations of pegIFN λ with the NS3 Protease inhibitor of formula (II) and the NS5A inhibitor of formula (I) were tested for additivity. The data from these expts are summarized in Table 5. Additivity was observed in all three expts at the 50% effective level. At the 75 and 90% effective levels, additivity was observed in expts 1 and 3, and synergy in expt 2. Overall, these results indicate mixed additivity and synergy for the combination of pegIFN λ with NS3 protease and NS5A inhibitors. These results are in agreement with results using rIFN λ 1 in combination with the NS3 Protease inhibitor of formula (II) and the NS5A inhibitor of formula (I) (Table 6).

15

44
45

Table 5: Triple Combination Studies using PegIFNλ with NS5A Inhibitor of Formula (I) and NS3 Protease Inhibitor of Formula (II)

Expt	pegIFNλ EC ₅₀ , ng/ml	NS3 Protease Inhibitor EC ₅₀ , nM	NS5A Inhibitor EC ₅₀ , nM	Combination Index (Confidence Interval) ^a			Overall Result
				50% Effective	75% Effective	90% Effective	
1	1.8	1.1	0.004	1.04 (0.95, 1.14)	1.03 (0.91, 1.15)	1.06 (0.86, 1.25)	Additivi ty
2	0.778	0.630	0.003	1.05 (0.95, 1.15)	0.86 (0.75, 0.98)	0.77 (0.61, 0.94)	Additivi ty at 50% Synergy at 75% and 90%
3	0.867	0.947	0.003	1.02 (0.94, 1.10)	0.95 (0.85, 1.06)	1.00 (0.82, 1.17)	Additivi ty

^a Compounds tested at a ratio of 250/1/1000

Table 6: Triple Combination Studies using rIFNλ1 with NS5A Inhibitor of Formula (I) and NS3 Inhibitor of Formula (II)

Expt	rIFNλ1 EC ₅₀ , ng/ml	NS3 Protease Inhibitor EC ₅₀ , nM	NS5A Inhibitor EC ₅₀ , nM	Combination Index (Confidence Interval) ^a			Overall Result
				50% Effective Level	75% Effective Level	90% Effective Level	
1	0.52	1.4	0.008	0.98 (0.90, 1.06)	0.96 (0.85, 1.06)	0.96 (0.79, 1.13)	Additivity
2	0.27	1.2	0.009	0.85 (0.76, 0.94)	0.88 (0.75, 1.02)	0.97 (0.74, 1.20)	Synergy at 50%, additivity at 75% and 90% effective levels

45
46

Table 6: Triple Combination Studies using rIFNλ1 with NS5A Inhibitor of Formula (I) and NS3 Inhibitor of Formula (II)

Expt	rIFNλ1 EC ₅₀ , ng/ml	NS3 Protease Inhibitor EC ₅₀ , nM	NS5A Inhibitor EC ₅₀ , nM	Combination Index (Confidence Interval) ^a			Overall Result
				50% Effective Level	75% Effective Level	90% Effective Level	
3	0.53	2.3	0.005	0.79 (0.72, 0.86)	0.80 (0.70, 0.90)	0.90 (0.72, 1.07)	Synergy at 50% and 75%, additivity at 90% effective levels

^a Compounds tested at a ratio of 250/1/1000

These results demonstrate that combination treatment of replicon cells with the NS5A inhibitor of formula (I) and the HCV NS3 protease inhibitor of formula (II), with or without Intron A, rIFNλ1, or pegIFNλ yield additive to synergistic antiviral effects. Importantly, no antagonistic effects or enhanced cytotoxicity were observed with any of these combinations. Therefore, these combinations are excellent candidates for combination regimens in HCV infected patients.

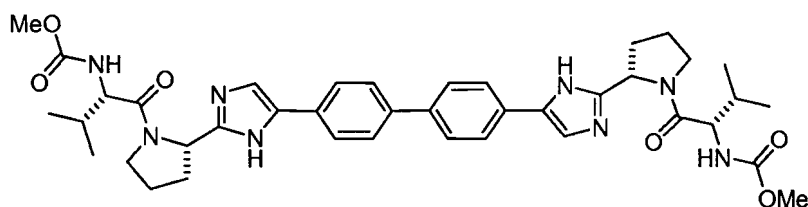
It will be evident to one skilled in the art that the present disclosure is not limited to the foregoing illustrative examples, and that it can be embodied in other specific forms without departing from the essential attributes thereof. It is therefore desired that the examples be considered in all respects as illustrative and not restrictive, reference being made to the appended claims, rather than to the foregoing examples, and all changes which come within the meaning and range of equivalency of the claims are therefore intended to be embraced therein.

46
47

CLAIMS

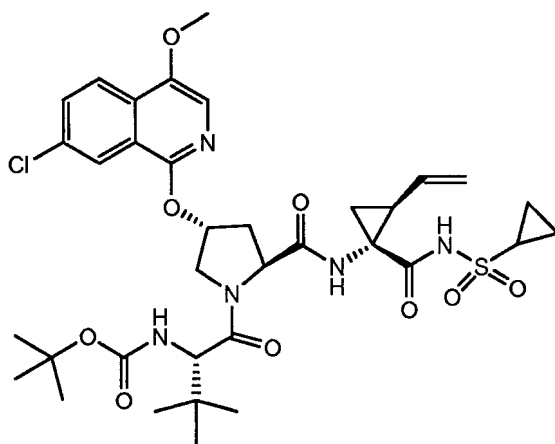
WHAT IS CLAIMED IS

- 5 1. A composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I)



(I),

- or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a therapeutically effective amount
10 of a compound of formula (II),



(II),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

15

2. The composition of claim 1 wherein the ratio of the compound of formula (I),
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a
pharmaceutically acceptable salt thereof, is between about 1:3 and about 3:1.
- 20 3. The composition of claim 2 wherein the ratio of the compound of formula (I),
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a
pharmaceutically acceptable salt thereof, is between about 1:2.5 and about 2.5:1.

4. The composition of claim 3 wherein the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof is about 1:1.
5. The composition of claim 3 wherein the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is about 1:2.5.
6. The composition of claim 3 wherein the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is about 2.5:1.
7. The composition of claim 1 further comprising one or two additional compounds having anti-HCV activity.
8. The composition of claim 7 wherein at least one of the additional compounds is an interferon or a ribavirin.
9. The composition of claim 8 wherein the interferon is selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, interferon lambda, pegylated interferon lambda, and lymphoblastoid interferon tau.
10. A method of treating an HCV infection in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition of claim 1.
11. The method of claim 10 wherein the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is between about 1:3 and about 3:1.
12. The method of claim 11 wherein the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is between about 1:2.5 and about 2.5:1.

13. The method of claim 12 wherein the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof is about 1:1.
- 5 14. The method of claim 12 wherein the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is about 1:2.5.
- 10 15. The method of claim 12 wherein the ratio of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is about 2.5:1.
- 15 16. The method of claim 10 further comprising administering one or two additional compound having anti-HCV activity prior to, after or simultaneously with the composition of claim 1.
17. The method of claim 16 wherein at least one of the additional compounds is an interferon or a ribavirin.
- 20 18. The method of claim 17 wherein the interferon is selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, interferon lambda, pegylated interferon lambda, and lymphoblastoid interferon tau.

**COMBINACIONES DE UN INHIBIDOR ESPECIFICO DE NS5A DEL HCV E
INHIBIDOR DE PROTEASA NS3 DEL HCV**

Campo de la Invención

5 La presente descripción se refiere en general a
compuestos antivirales, y más específicamente se dirige a
combinaciones de compuestos los cuales pueden inhibir el
virus de la Hepatitis C (HCV, por sus siglas en inglés),
composiciones que comprenden tales compuestos, y métodos para
10 tratar la Hepatitis C usando tales combinaciones.

Antecedentes de la Invención

El HCV es un principal patógeno humano, que infecta
un estimado de 170 millones de personas alrededor del mundo -
aproximadamente cinco veces el número de infectados por el
15 virus de inmunodeficiencia humana tipo 1. Una fracción
sustancial de estos individuos infectados con HCV desarrolla
serias enfermedades hepáticas progresivas, incluyendo
cirrosis y carcinoma hepatocelular.

El HCV es un virus de ARN de hebra positiva. Con
20 base en una comparación de la secuencia de aminoácido
deducida y la similitud extensiva en la región no traducida
5', el HCV ha sido clasificado como un género separado en la
familia Flaviviridae. Todos los miembros de la familia
Flaviviridae han desarrollado viriones que contienen un
25 genoma de ARN de hebra positiva que codifica a todas las

proteínas conocidas específicas del virus vía traducción de una estructura lectora abierta, ininterrumpida, única.

Se encuentra considerable heterogeneidad dentro del nucleótido y secuencia de aminoácido codificada a través
5 del genoma de HCV debido a la alta tasa de error de la polimerasa de ARN dependiente del ARN codificado la cual carece de una capacidad de corrección de prueba. Al menos seis genotipos principales se han caracterizado, y más de 50 subtipos han sido descritos con distribución alrededor del
10 mundo. La significancia clínica de la heterogeneidad genética del HCV ha demostrado una propensidad para mutaciones que surjan durante el tratamiento de monoterapia, de este modo se desean opciones adicionales de tratamiento para uso. El efecto modulador posible de genotipos en la patogénesis y
15 terapia sigue siendo difícil. El genoma de ARN de HCV de hebra simple es de aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y tiene una estructura lectora abierta única (ORF, por sus siglas en inglés) que codifica una poliproteína grande única de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células
20 infectadas, esta poliproteína es desdoblada en sitios múltiples por proteasas celulares y virales para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS, por sus siglas en inglés). En el caso de HCV, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) se efectúa por dos proteasas virales. La
25

primera se cree es una metaloproteasa y se desdobla en la unión NS2-NS3; la segunda es una serina proteasa contenida dentro de la región N-terminal de NS3 (también referida en la presente como proteasa NS3) y media todos los desdoblamiento

5 subsecuentes corriente abajo de NS3, tanto en cis, en el sitio de desdoblamiento NS3-NS4A, como en trans, para los sitios restantes NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B. La proteína NS4A parece servir funciones múltiples actuando tanto como un cofactor para la proteasa de NS3 como asistiendo en la

10 localización de la membrana de NS3 y otros componentes de replicasa viral. La formación de un complejo NS3-NS4A es necesaria para actividad de proteasa apropiada que resulta en eficiencia proteolítica incrementada de los eventos de desdoblamiento. La proteína NS3 también presenta actividades

15 de nucleósido trifosfatasa y helicasa de ARN. El NS4B es una proteína de membrana integral involucrada en la formación de la red membranosa en donde los complejos de replicación de HCV se piensan montar. El NS5B (también referido en la presente como polimerasa de HCV) es una polimerasa de ARN

20 dependiente del ARN que está involucrada en la replicación de HCV con otras proteínas de HCV, incluyendo NS5A, en un complejo de replicasa.

El estándar actual de cuidado para tratamiento de la mayoría de los pacientes con infección crónica de HCV es

25 un régimen de interferona-alfa pegilada y rivabirina. Sin

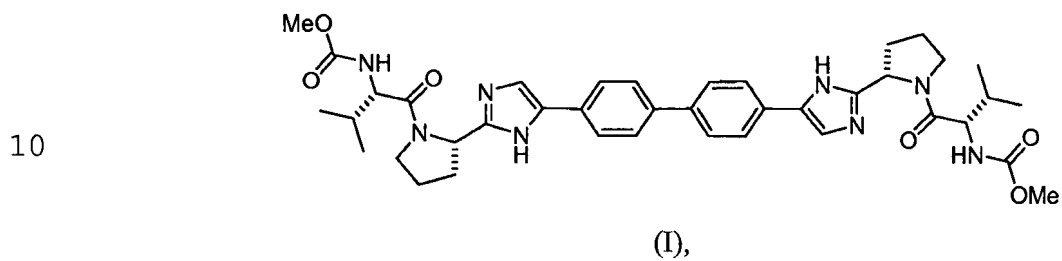
embargo, una alta proporción de pacientes fallan al responder a esta terapia y el tratamiento se asocia con efectos secundarios significantes. De este modo, existe una gran necesidad de desarrollar terapias más seguras y más efectivas. Aunque un número de inhibidores de HCV de molécula pequeña están actualmente en ensayos clínicos, con base en datos clínicos de varios estudios es evidente que combinaciones de inhibidores pueden ser requeridas para efectuar la respuesta viral sostenida en pacientes infectados con HCV. La emergencia de resistencia en pacientes durante el tratamiento, y rebote viral post-tratamiento, se ha observado después del tratamiento con inhibidores de proteasa, así como también, inhibidores de HCV de nucleósido y no nucleósido. Para lograr eficacia máxima y potencialmente erradicar el virus, será crítico utilizar terapias de combinación, especialmente aquellas que se dirigen a objetivos virales HCV distintos. Estudios de combinación a base de replicón *in vitro* han mostrado que se pueden lograr aditivos a los efectos sinérgicos con varias combinaciones de inhibidores de HCV.

La solicitud de patente de propiedad común WO2008/021927 describe compuestos los cuales inhiben la función de la proteína NS5A codificada por el HCV. La Patente Estadounidense Ser. No. 6,995, 174 describe compuestos los cuales inhiben la función de la proteasa NS3 codificada por

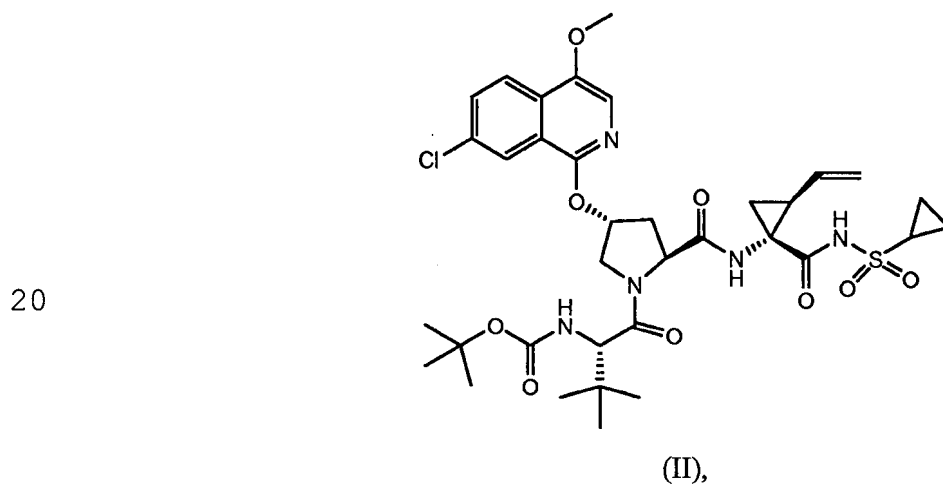
el HCV. La presente descripción muestra combinaciones de un inhibidor de HCV específico y un inhibidor de proteasa NS3 del HCV que son útiles para el tratamiento del HCV.

Breve Descripción de la Invención

5 En su primer aspecto la presente descripción proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I)



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de
15 fórmula (II),



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y
25 un portador farmacéuticamente aceptable. En una primera

modalidad del primer aspecto la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 3:1. En una segunda modalidad del primer aspecto la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es entre aproximadamente 1:2.5 y aproximadamente 2.5:1. En una tercera modalidad del primer aspecto la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable es aproximadamente 1:1. En una cuarta modalidad del primer aspecto la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es aproximadamente 1:2.5. En una quinta modalidad del primer aspecto la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es aproximadamente 2.5:1.

En una sexta modalidad del primer aspecto la presente descripción proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un

5



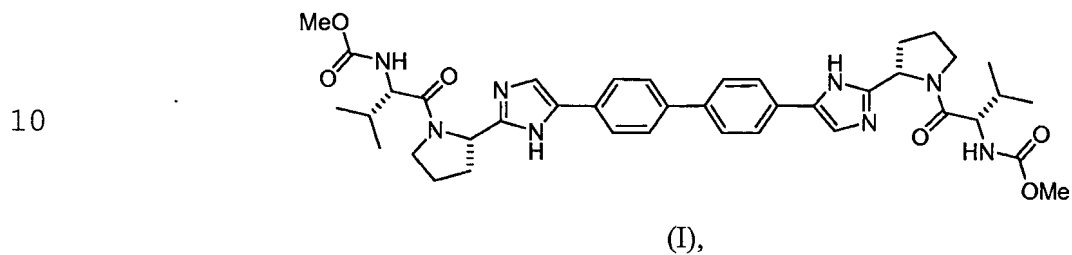
10



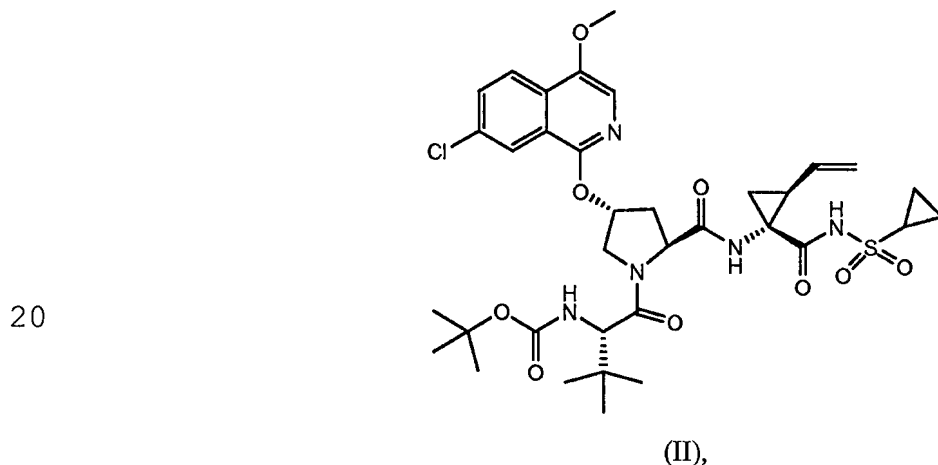
20 HCV, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una séptima modalidad al menos uno de los compuestos adicionales es una interferona o una ribavirina. En una octava modalidad la interferona se selecciona de interferona alfa 2B, interferona alfa pegilada, interferona lambda, interferona 25 lambda pegilada, interferona consenso, interferona alfa 2A, e

interferona tau linfoblastoide.

En un segundo aspecto la presente descripción proporciona un método para tratar una infección del HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I)



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (II),

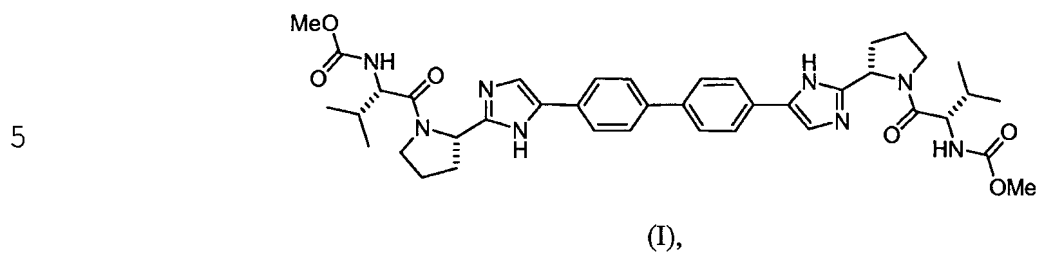


o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una primera modalidad del segundo aspecto la relación del compuesto de

fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 3:1. En una segunda modalidad del segundo aspecto la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es entre aproximadamente 1:2.5 y aproximadamente 2.5:1. En una tercera modalidad del segundo aspecto la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable es aproximadamente 1:1. En una cuarta modalidad del segundo aspecto la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es aproximadamente 1:2.5. En una quinta modalidad del segundo aspecto la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es aproximadamente 2.5:1.

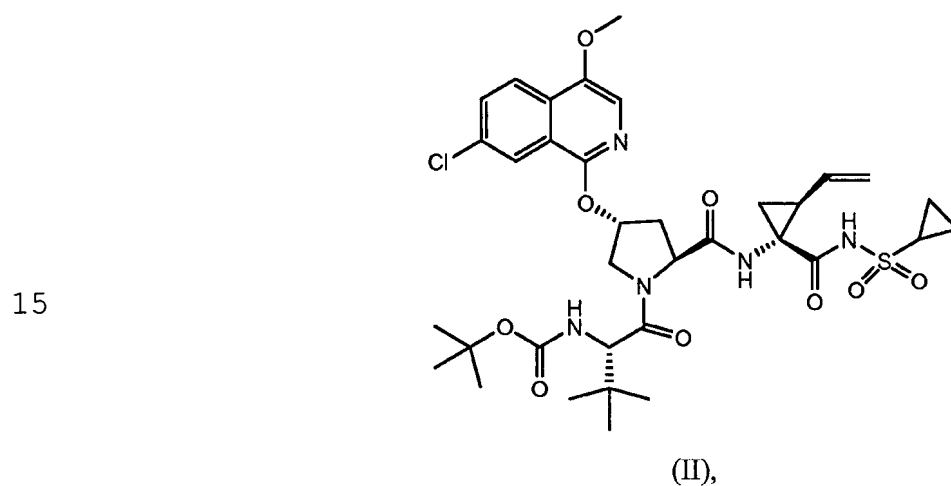
En una sexta modalidad del primer aspecto la presente descripción proporciona un método para tratar una infección del HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una

composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I)



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (II),

10



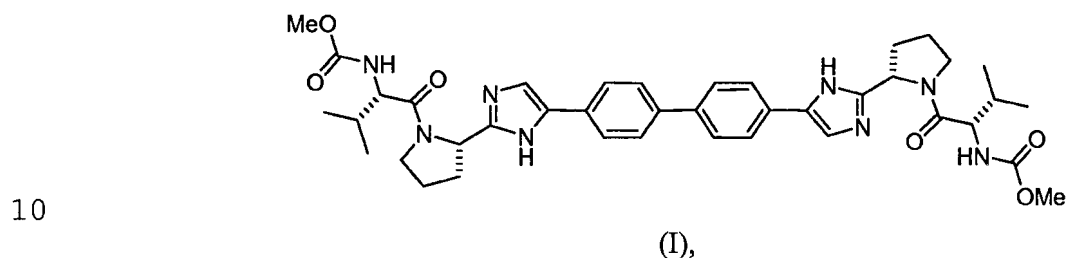
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable, además comprende administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-HCV previo a, después o simultáneamente con la composición. En una séptima modalidad al menos uno de los compuestos adicionales es una interferona o una ribavirina.

20

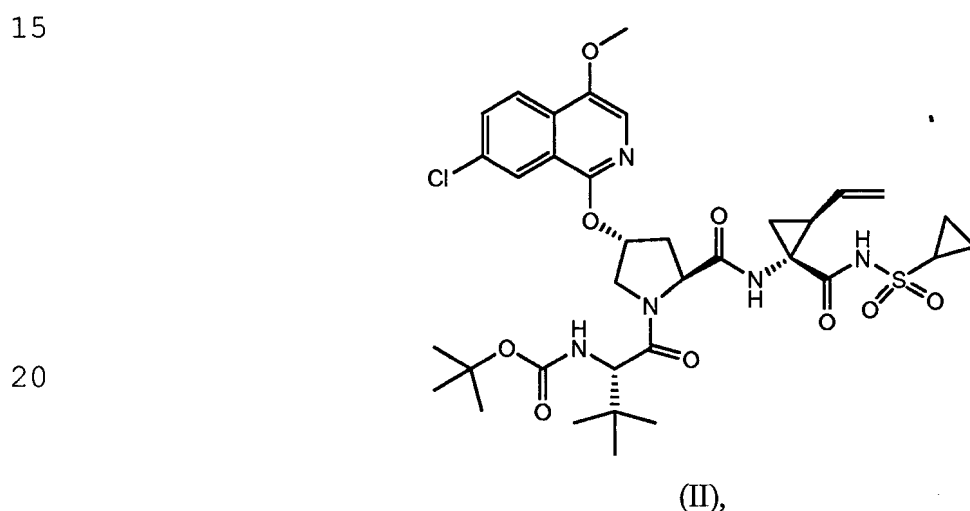
25 En una octava modalidad la interferona se selecciona de

interferona alfa 2B, interferona alfa pegilada, interferona lambda, interferona lambda pegilada, interferona consenso, interferona alfa 2A, e interferona tau linfoblastoide.

En un tercer aspecto la presente descripción
5 proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I)



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (II),



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la relación
25 del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo

farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es aproximadamente 1:10.

Otros aspectos de la presente descripción pueden
5 incluir combinaciones adecuadas de modalidades descritas en la presente.

Aún otros aspectos y modalidades se pueden encontrar en la descripción proporcionada en la presente.

Descripción Detallada de la Invención

10 Todas las patentes, solicitudes de patente y referencias de literatura citadas en la especificación están en la presente incorporadas por referencia en su totalidad. En el caso de inconsistencias, regirá la presente descripción, incluyendo definiciones.

15 Como se usa en la presente especificación, los siguientes términos tienen los significados indicados:

Como se usa en la presente, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto claramente lo dicte de otro modo.

20 Ciertos compuestos de la presente descripción pueden existir en diferentes formas conformacionales estables las cuales pueden ser separables. La asimetría torsional debido a rotación restringida acerca de un enlace único asimétrico por ejemplo debido a impedimento estérico o
25 cadena de anillo, puede permitir separación de

diferentes confórmeros. La presente descripción incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

Los compuestos de la presente descripción pueden
5 existir como sales farmacéuticamente aceptables. El término
"sal farmacéuticamente aceptable," como se usa en la
presente, representa sales o formas zwitteriónicas de los
compuestos de la presente descripción los cuales son solubles
en agua o aceite o dispersables, los cuales son, dentro del
10 alcance del juicio médico sano, adecuados para uso en
contacto con el tejido de pacientes sin toxicidad excesiva,
irritación, respuesta alérgica, u otro problema o
complicación conmensurada con una relación beneficio/riesgo
razonable, y son efectivos para su uso propuesto. Las sales
15 pueden ser preparadas durante el aislamiento y purificación
final de los compuestos o separadamente haciendo reaccionar
un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las
sales de adición de ácido representativas incluyen acetato,
adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato,
20 bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato,
canforsulfonato; digluconato, glicerofosfato, hemisulfato,
heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato,
bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi etanosulfonato, lactato,
maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato,
25 naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato,

oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluensulfonato, y undecanoato. Ejemplos de
5 ácidos los cuales pueden ser empleados para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico.

10 Sales de adición básica pueden ser preparadas durante el aislamiento y purificación final de los compuestos haciendo reaccionar un protón ácido con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal o con amoníaco o una amina orgánica primaria,
15 secundaria o terciaria. Los cationes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen cationes de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como también cationes de amina cuaternaria no tóxica tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina,
20 tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas
25 útiles para la formación de sales de adición de base incluyen

etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.

La descripción proporciona composiciones farmacéuticas las cuales incluyen cantidades terapéuticamente
5 efectivas de compuestos de Fórmulas (I) y (II), o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "cantidad terapéuticamente efectiva," como se usa en la presente, se refiere a la cantidad total de
10 cada componente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo al paciente, por ejemplo, reducción sostenida en carga viral. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado solo, el término se refiere a tal ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, el
15 término se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que resultan en el efecto terapéutico, cuando se administra en combinación, serialmente, o simultáneamente. Los compuestos de Fórmulas (I) y (II) y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, son como se
20 describen anteriormente. El(los) portador(es), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no deletéreos al recipiente mismo. De conformidad con otro aspecto de la presente descripción también se proporciona un
25 proceso para la preparación de una formulación farmacéutica

que incluye mezclar los compuestos de Fórmulas (I) y (II), o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "farmacéuticamente aceptable," como se
5 usa en la presente, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación las cuales son, dentro del alcance de juicio médico sano, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro
10 problema o complicación conmensurada con una relación beneficio/riesgo razonable, y son efectivos para su uso propuesto.

Formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas en formas de dosificación unitaria que contienen una cantidad
15 predeterminada de ingredientes activos por dosis unitaria. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta descripción serán administradas de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 veces por día o alternativamente, como una infusión continua. Tal administración puede ser usada como
20 una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinado con los materiales portadores para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo de la condición a ser tratada, la severidad de la condición, el tiempo de administración, la ruta de
25 administración, la velocidad de excreción del compuesto

empleado, la duración del tratamiento, y la edad, género, peso y condición del paciente. Formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, como se menciona aquí anteriormente, o una
5 fracción de las mismas apropiadas, de un ingrediente activo. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones pequeñas sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación se incrementa por pequeños incrementos hasta que el efecto óptimo bajo las
10 circunstancias se alcanza. En general, el compuesto es más deseablemente administrado a un nivel de concentración que en general proporcionará resultados antiviralmente efectivos sin causar algunos efectos secundarios deletéreos o dañinos.

Como las composiciones de esta descripción
15 comprenden una combinación de dos compuestos que tienen actividad anti-HCV, ambos compuestos pueden estar presentes en una dosis que es menor que o igual a la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los niveles de dosificación de entre aproximadamente 0.01 y
20 aproximadamente 250 miligramo por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal por día, preferiblemente entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día de cada uno de los compuestos de la presente descripción son típicos en una monoterapia para la prevención y tratamiento de
25 enfermedad mediada por HCV. Las composiciones de esta

descripción pueden ser co-formuladas con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, por ejemplo, en la forma de una tableta monolítica y/o bi/multi-capas o pueden ser administradas separadamente del(los) agente(s) terapéuticos o profilácticos.

Formulaciones farmacéuticas pueden ser adaptadas para administración por cualquier ruta apropiada, por ejemplo por la ruta oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdermal), vaginal, o parenteral (que incluye subcutánea, intracutánea, intramuscular, intra-articular, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intralesional, intravenosa o inyecciones intradermales o infusiones). Tales formulaciones pueden ser preparadas por cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo llevando en asociación el ingrediente activo con el(los) portador(es) o excipiente(s).

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o látigos; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones agua en aceite.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo puede ser combinado con un portador inerte farmacéuticamente

aceptable no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Se preparan polvos triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un portador farmacéutico similarmente triturado tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. Agente saborizante, preservativo, dispersante y colorante también pueden estar presentes.

Se pueden elaborar cápsulas preparando una mezcla en polvo, como se describe anteriormente, y llenando las envolturas de gelatina formadas. Deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido pueden ser agregados a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Un agente desintegrante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio también puede ser agregado para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula es ingerida.

Sin embargo, cuando se desea o es necesario, aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados también pueden ser incorporados en la mezcla. Aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Lubricantes usados en estas

formas de dosificación incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio y similares. Desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, betonita, goma de xantano y similares. Se formulan tabletas, por ejemplo, preparando una
5 mezcla en polvo, granulación o goteo, agregando un lubricante y desintegrante, y presionando en tabletas. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, triturado de manera adecuada, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como
10 carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como betonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser
15 granulada humectando con un aglutinante tal como almíbar, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede ser ejecutada a través de la máquina de tabletas
20 y el resultado son lingotes imperfectamente formados rotos en gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados para revenir el adherido a la tableta formando moldes por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada es entonces comprimida en
25 tabletas. Los compuestos de la presente descripción también

pueden ser combinados con un portador inerte de flujo libre y comprimidos en tabletas directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o trituración. Un recubrimiento protector claro u opaco que consiste de un recubrimiento sellante de laca, un recubrimiento de material polimérico o azúcar, y un recubrimiento pulidor de cera pueden ser proporcionados. Se pueden agregar tintes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

10 Fluidos orales tales como solución, jarabes y
elíxires pueden ser preparados en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden ser preparados disolviendo el compuesto en una solución acuosa
15 adecuadamente saborizada, mientras los elíxires son preparados a través del uso de un vehículo no tóxico.

 Solubilizadores y emulsificadores tales como alcoholes isosterarílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, preservativos, aditivos de sabor tales
20 como aceite de menta o endulzantes naturales, o sacarina u otros endulzantes artificiales y similares, también pueden ser agregados.

 En donde sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitaria para administración oral pueden ser
25 microencapsuladas. La formulación también puede ser preparada

para prolongar o sostener la liberación como por ejemplo, recubriendo o incorporando material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmulas (I) y (II), y sales de
5 los mismos farmacéuticamente aceptables, también pueden ser administrados en la forma de sistemas de suministro de liposoma, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes, y vesículas multilaminares. Las liposomas pueden ser formadas de una variedad de
10 fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables también pueden ser suministrados por el uso de anticuerpos monoclonales como portadores
15 individuales a los cuales están acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden ser acoplados con polímeros solubles como portadores de fármaco de objetivo. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol, o polietilenóxidopolilisina
20 sustituida con residuos palitoilo. Además, los compuestos pueden ser acoplados a una clase de polímeros biodegradables útiles en lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, polepsilon captrolactona, ácido
25 polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales,

polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloque anfipático o reticulados de hidrogeles.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden ser presentadas como
5 parches discretos propuestos para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del recipiente por un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo puede ser suministrado del parche por iontoforesis como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

10 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden ser formuladas como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, atomizadores, aerosoles o aceites.

Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos,
15 por ejemplo boca y piel, las formulaciones son preferiblemente aplicadas como un ungüento tópico o crema. Cuando se formula en un ungüento, el ingrediente activo puede ser empleado con ya sea una base de ungüento miscible en agua o parafínica. Alternativamente, el ingrediente activo puede
20 ser formulado en una crema con una base de crema aceite en agua o una base agua en aceite.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas al ojo incluyen gotas para los ojos en donde el ingrediente activo es disuelto o suspendido en un
25 portador adecuado, especialmente un solvente acuoso.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas y enjuagues bucales.

5 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden ser presentadas como supositorios o como enemas.

10 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en donde el portador es un sólido incluyen un polvo en curso el cual es administrado en la manera en la cual se toma aspirado, es decir, por inhalación rápida a través del pasaje nasal de un contenedor del polvo mantenido cercano a la nariz. Formulaciones adecuadas en donde el portador es un líquido, para administración como un atomizador nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas
15 o aceitosas del ingrediente activo.

20 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación incluyen polvos o neblinas de partícula fina, los cuales pueden ser generados por medio de varios tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados de dosis, medidos.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden ser presentadas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones atomizadoras.

25 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para

administración parenteral incluyen soluciones de inyección
estéril acuosas y no acuosas las cuales pueden contener anti-
oxidantes, amortiguadores, bacteriostats y solutos los cuales
proporcionan la formación isotópica con la sangre del
5 recipiente propuesto; y suspensiones estériles acuosas y no
acuosas las cuales pueden incluir agentes de suspensión y
agentes espesantes. Las formulaciones pueden ser presentadas
en contenedores de dosis unitaria o dosis múltiple, por
ejemplo ampolletas o viales sellados, y pueden ser
10 almacenadas en una condición de secado por congelamiento
(liofilizada) requiriendo solamente la adición del portador
líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones,
inmediatamente previo al uso. Soluciones y suspensiones de
inyección extemporáneas pueden ser preparadas de polvos
15 estériles, gránulos y tabletas.

Se debe entender que además de los ingredientes
particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones
pueden incluir otros agentes convencionales en el arte
habiendo considerado el tipo de formulación en cuestión, por
20 ejemplo aquellas adecuadas para administración oral pueden
incluir agentes saborizantes.

El término "paciente" incluye tanto humanos como
otros mamíferos.

El término "tratar" se refiere a:(i) prevenir una
25 enfermedad, trastorno o condición de ocurrir en un paciente

74
75

que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o condición pero que aún no ha sido diagnosticado por tenerla; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o condición, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o condición, es decir, causar el progreso de la enfermedad, trastorno y/o condición.

La Tabla 1 abajo lista algunos ejemplos ilustrativos de compuestos que pueden ser administrados con las composiciones de esta descripción. Las composiciones de la descripción pueden ser administradas con otros compuestos de actividad anti-HCV en terapia de combinación, ya sea conjuntamente o separadamente, o combinando los compuestos en una composición.

Tabla 1

<i>Nombre de Marca</i>	<i>Clase Fisiológica</i>	<i>Tipo de Inhibidor u Objetivo</i>	<i>Compañía de Procedencia</i>
NIM811 Debio-025 SCY-635		Inhibidores de ciclofilina	Novartis Debiopharm Scynexis
Zadaxin		Immuno-modulator	Sciclone
Suvus		Metileno azul	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		Agonista TLR9	Coley

5

10

15

20

25

<i>Nombre de Marca</i>	<i>Clase Fisiológica</i>	<i>Tipo de Inhibidor u Objetivo</i>	<i>Compañía de Procedencia</i>
Batabulin (T67)	Anticancerí- geno	Inhibidor β - Tubulina	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	Antiviral	Antisentido	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA / Elan Pharmaceuticals Inc, New York, NY
Summetrel	Antiviral	Antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc, Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH- 806)	Antiviral	Inhibidor HCV	Achillion / Gilead
Compuestos de pirazolopiri- midina y sales de WO2005/047288 26 Mayo 2005	Antiviral	inhibidores HCV	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirina	Antiviral	inhibidor IMPDH	Ribapharm Inc, Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	Antiviral	inhibidor IMPDH	Vértex Pharmaceuticals Inc, Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	Antiviral	Anticuerpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel

26
27

5

10

15

20

25

<i>Nombre de Marca</i>	<i>Clase Fisiológica</i>	<i>Tipo de Inhibidor u Objetivo</i>	<i>Compañía de Procedencia</i>
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	Antiviral	inhibidor serina proteasa NS3	Vértex Pharmaceuticals Inc, Cambridge, MA/Eli Lilly and Co. Inc, Indianapolis, IN
HCV-796	Antiviral	inhibidor replicasa NS5B	Wyeth/Viropharma
NM-283	Antiviral	Inhibidor replicasa NS5B	Idenix/Novartis
GL-59728	Antiviral	Inhibidor replicasa NS5B	Gene Labs/Novartis
GL-60667	Antiviral	Inhibidor replicasa NS5B	Gene Labs/Novartis
2'C MeA	Antiviral	Inhibidor replicasa NS5B	Gilead
PSI6130	Antiviral	Inhibidor replicasa NS5B	Roche
R1626	Antiviral	Inhibidor replicasa NS5B	Roche
2'C Metil adenosina	Antiviral	Inhibidor replicasa NS5B	Merck
JTK-003	Antiviral	inhibidor RdRp	Japan Tobacco Inc, Tokyo, Japan
Levovirina	Antiviral	Ribavirina	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirina	Antiviral	Ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidina	Anti viral	Profármaco de Ribavirina	Ribapharm Inc, Costa Mesa, CA

77
78

5

10

15

20

25

<i>Nombre de Marca</i>	<i>Clase Fisiológica</i>	<i>Tipo de Inhibidor u Objetivo</i>	<i>Compañía de Procedencia</i>
Heptazima	Antiviral	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	Antiviral	inhibidor serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH-900518-narleprevir	Antiviral	inhibidor serina proteasa	Schering Plough
Zadazim	Modulador inmune	Modulador inmune	SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Cepleno	Inmuno-modulator	Modulador inmune	Maxim Pharmaceuticals Inc, San Diego, CA
CellCept	Inmunosupresor	inmuno-supresor IgG HCV	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	Inmunosupresor	inmuno-supresor IgG HCV	Nabi Biopharmaceuticals Inc, Boca Ratón, FL
Albuferon-α	Interferona	Albúmina IFN-α2b	Human Genome Sciences Inc, Rockville, MD
Infergen A	Interferona	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc, Brisbane, CA
Omega IFN	Interferona	IFN-ω	Intarcia Therapeutics
IFN-β y EMZ701	Interferona	IFN-β y EMZ701	Transition Therapeutics Inc, Ontario, Canadá

78
79

5

10

15

20

25

<i>Nombre de Marca</i>	<i>Clase Fisiológica</i>	<i>Tipo de Inhibidor u Objetivo</i>	<i>Compañía de Procedencia</i>
Rebif	Interferona	IFN-β1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	Interferona	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	Interferona	IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A y Zadaxina	Interferona	IFN-α2b/α1-timosina	RegeneRx Biopharma. Inc, Bethesda, MD/SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	Interferona	IFN-α2b/ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	Interferona	INF-γ	Inter Mune Inc, Brisbane, CA
Interferona-β	Interferona	Interferona-β-1a	Serono
Multiferona	Interferona	IFN de larga duración	Viragen/Valentis
Wellferona	Interferonaa	IFN-αn1 Limfoblastoide	Glaxo SmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferona	Interferona	IFN-α natural	Viragen Inc, Plantation, FL
Pegasys	Interferona	IFN-α2a PEGilado	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasys y Ceplene	Interferona	IFN-α2a PEGilado/-modulador inmune	Maxim Pharmaceuticals Inc, San Diego, CA

5

10

15

20

25

<i>Nombre de Marca</i>	<i>Clase Fisiológica</i>	<i>Tipo de Inhibidor u Objetivo</i>	<i>Compañía de Procedencia</i>
Pegasys y Ribavirina	Interferona	IFN- α 2a PEGilado/-ribavirina	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	Interferona	IFN- α 2b PEGilado	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirina	Interferona	IFN- α 2b PEGilado/-ribavirina	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	Protección al hígado	Anti-fibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc, Lexington, MA
IDN-6556	Protección al hígado	inhibidor Caspasa	Idun Pharmaceuticals Inc, San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	Antiviral	inhibidor serina proteasa	InterMune Pharmaceuticals Inc, Brisbane, CA
GL-59728	Antiviral	Inhibidor replicasa NS5B	Genelabs
ANA-971	Antiviral	agonista TLR-7	Anadys
Boceprevir	Antiviral	Inhibidor serina proteasa	Schering Plough
TMC-435	Antiviral	Inhibidor serina proteasa	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium
BI-201335	Antiviral	Inhibidor serina proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany

5

10

15

20

25

<i>Nombre de Marca</i>	<i>Clase Fisiológica</i>	<i>Tipo de Inhibidor u Objetivo</i>	<i>Compañía de Procedencia</i>
<i>MK-7009</i>	<i>Antiviral</i>	<i>Inhibidor serina proteasa</i>	<i>Merck</i>
<i>MK-5172</i>	<i>Antiviral</i>	<i>Inhibidor serina proteasa</i>	<i>Merck</i>
<i>IDX-316</i>	<i>Antiviral</i>	<i>Inhibidor serina proteasa</i>	<i>Idenix</i>
<i>ACH-1625</i>	<i>Antiviral</i>	<i>Inhibidor serina proteasa</i>	<i>Achillion</i>
<i>ACH-2684</i>	<i>Antiviral</i>	<i>Inhibidor serina proteasa</i>	<i>Achillion</i>
<i>AVL-181</i>	<i>Antiviral</i>	<i>Inhibidor serina proteasa</i>	<i>Avila</i>
<i>ABT-450</i>	<i>Antiviral</i>	<i>Inhibidor serina proteasa</i>	<i>Abbott/Enanta</i>
<i>GS-9256</i>	<i>Antiviral</i>	<i>Inhibidor serina proteasa</i>	<i>Gilead</i>
<i>ITMN-8187</i>	<i>Antiviral</i>	<i>Inhibidor serina proteasa</i>	<i>Intermune</i>
<i>PF-00868554 (filibuvir)</i>	<i>Antiviral</i>	<i>inhibidor Replicasa</i>	<i>Pfizer</i>
<i>ANA598</i>	<i>Antiviral</i>	<i>Inhibidor de polimerasa NS5B No nucleósido</i>	<i>Anadys Pharmaceuticals, Inc, San Diego, CA, USA</i>

5

10

15

20

25

<i>Nombre de Marca</i>	<i>Clase Fisiológica</i>	<i>Tipo de Inhibidor u Objetivo</i>	<i>Compañía de Procedencia</i>
IDX375	Antiviral	inhibidor replicasa No-Nucleósido	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	Antiviral	inhibidor polimerasa NS5B	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC,
PSI-7851	Antiviral	inhibidor polimerasa nucleósido	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
PSI-352938	Antiviral	inhibidor polimerasa nucleósido	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
PSI-7977	Antiviral	inhibidor polimerasa nucleósido	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
TMC-647055	Antiviral	inhibidor polimerasa nucleósido	Tibotec/Medivir
INX-189	Antiviral	inhibidor polimerasa nucleósido	Inhibitex
VCH-759	Antiviral	inhibidor polimerasa NS5B	ViroChem Pharma
VCH-916	Antiviral	inhibidor polimerasa NS5B	ViroChem Pharma
GS-9190	Antiviral	inhibidor polimerasa NS5B	Gilead

82
83

5

10

15

Nombre de Marca	Clase Fisiológica	Tipo de Inhibidor u Objetivo	Compañía de Procedencia
PPI-461	Antiviral	inhibidor NS5A	Presidio
PPI-1310	Antiviral	inhibidor NS5A	Presidio
GS-5885	Antiviral	inhibidor NS5A	Gilead
EDP-239	Antiviral	inhibidor NS5A	Enanta
ACH-2928	Antiviral	inhibidor NS5A	Achillion
ITX-5061	Inhibidor del receptor de entrada a célula hospedera	inhibidor antagonista SR-B1 de entrada HCV	itherX
Peg-interferona lamda	Antiviral	Interferona	ZymoGenetics / Bristol-Myers Squibb

20

25

Las composiciones de la presente descripción también se pueden usar como reactivos de laboratorio. Los compuestos pueden ser instrumentales proporcionando herramientas de diagnóstico para el diseño de ensayos de replicación viral, validación de sistemas de ensayo animal y estudios de biología estructural para mejorar además el conocimiento de mecanismos de enfermedad del HCV. Además, los compuestos de la presente descripción son útiles en establecer o determinar el sitio de enlace de otros compuestos antivirales, por ejemplo, por inhibición competitiva.

Los compuestos de esta descripción también se pueden usar para tratar o prevenir la contaminación viral de materiales y por lo tanto reducir el riesgo de infección viral de laboratorio o personal médico o pacientes quienes
5 entran en contacto con tales materiales, por ejemplo, sangre, tejido, instrumentos y prendas quirúrgicas, instrumentos y prendas de laboratorio, y aparatos y materiales de recolección o transfusión de sangre.

La presente descripción será ahora descrita en
10 conjunto con ciertas modalidades las cuales no están propuestas para limitar su alcance. Por el contrario, la presente descripción cubre todas las alternativas, modificaciones y equivalentes ya que pueden ser incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones. De este modo, los
15 siguientes ejemplos, los cuales incluyen modalidades específicas, ilustrarán una práctica de la presente descripción, entendiéndose que los ejemplos son con el propósito de ilustración de ciertas modalidades y son presentados para proporcionar lo que se cree es la
20 descripción más útil y fácilmente entendida de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Se pueden obtener materiales de partida a partir de fuentes comerciales o preparar por métodos de literatura bien establecidos conocidos por aquellos de habilidad ordinaria en
25 la técnica.

EJEMPLOS**Compuestos**

El inhibidor NS5A de HCV (compuesto de fórmula (I)) puede ser preparado siguiendo el procedimiento descrito en las solicitudes de patente de propiedad común WO2008/021927 o WO2009/020825. El inhibidor NS3 de HCV (compuesto de fórmula (II)) pueden ser preparados siguiendo el procedimiento descrito en la Solicitud de Patente Estadounidense de propiedad común Serie No. 6,995, 174 y solicitud de patente Estadounidense de propiedad común 12/547, 158. El IL-29 recombinante (rIL-29 o rIFN λ) es expresado en *E. coli* como una forma metionilada N-terminal de IL-29 humano. El IL-28A (rIFN λ 2) e rIL28B (rIFN λ 3) recombinantes también se expresan en *E. coli*. El rIFN λ 1 pegilado (pegIFN λ 1) es un conjugado covalente de rIFN λ 1 (peso molecular de 19.6 kDa) y una cadena de polietilenglicol lineal de 20 kDa (peg). Ambos rIFN λ 1 y pegIFN λ , sintetizados por Zymogenetics, han sido extensivamente caracterizados por un número de métodos, que incluyen análisis de aminoácido, secuenciamiento N-terminal, tamaño de exclusión/dispersión de luz de ángulo múltiple por cromatografía (SEC-MALS), análisis de mapa peptídico, y análisis de masa completo. Los análisis combinados para rIFN λ 1 confirman que la proteína purificada es predominantemente de forma 1, con 2 enlaces disulfuro en la conformación esperada. Además, el análisis confirma que la

secuencia es como se espera con base en la secuencia de ADNc y expresión en *E. coli*, en que la proteína tiene una metionina N-terminal adicional y sin glicosilación. El análisis combinado para pegIFN λ confirma que la parte de la
5 proteína de la molécula está todavía en la forma esperada y con la conformación esperada. Además, los análisis demuestran que la molécula es predominantemente pegilada en el N-término, como se esperaba. El análisis por SEC-MALS y espectrometría de masa completa confirma que el peso
10 molecular es aproximadamente de 39.6 kDa, como se espera de la conjugación de rIFN λ con peg de 20kDa.

Líneas celulares

La línea de células Huh-7 usada para estos estudios se obtuvo del Dr. Ralf Bartenschlager (University of
15 Heidelberg, Heidelberg, Germany) y se propagó en DMEM que contiene 10% de FBS, 10 U/ml de penicilina y 10 μ g/ml de estreptomicina. Los replicones de HCV usados en estos estudios se generaron en Bristol-Myers Squibb usando el procedimiento descrito en el documento W02004014852. La
20 secuencia codificante del replicón HCV genotipo 1b (Lohmann, V., F. Korner, J.-O. Koch, U. Herian, L. Theilmann, y R. Bartenschlager 1999, Science 285: 1 10-1 13) se sintetizó por Operon Technologies, Inc. (Alameda, CA) usando la secuencia expuesta en EMBL Acceso No.AJ242652, nucleótidos 1801 a 7758.
25 El replicón funcional fue entonces ensamblado en el plásmido

pGem9zf(+) (Promega, Madison, WI) usando técnicas estándares de biología molecular. Para crear un replicón que codifica un reportero de luciferasa, el gen que codifica la proteína Luciferasa Renilla humanizada se introdujo corriente arriba del gen de fosfotransferasa de neomicina. El replicón resultante consiste de (i) UTR 5' de HCV fusionado a los primeros 12 aminoácidos de la proteína cápsida, (ii) el gen de luciferasa renilla, (iii) el gen fosfotransferasa de neomicina (neo), (iv) el IRES del virus de encefalomiелitis (EMCV), y (v) genes NS3 a NS5B de HCV y el UTR 3' de HCV.

El replicón 1a se generó usando el clon descrito anteriormente reemplazando la secuencia de HCV 1b con la secuencia 1a del genotipo de pCV-H77c (Yanagi, M., R. Purcell, S. Emerson, J. Bukh 1997, PNAS, 94:8738-8743; Jens Bukh, National Institute of Health, Bethesda, MD 20892) usando técnicas estándares de clonación molecular. Para obtener un replicón 1a más eficiente, se introdujeron mutaciones adaptivas P1496L (NS3) y S2204I (NS5A) usando un Kit de Mutagénesis Dirigida al Sitio de Quick Change XL como se describe por el fabricante (Stratagene Corporation, La Jolla, CA).

Se aislaron líneas de células de replicón HCV a partir de colonias como se describe por Lohman, et. al (Lohmann, V., F. Korner, J.-O. Koch, U. Herian, L. Theilmann, and R. Bartenschlager 1999, Science 285: 110-1 13) y se

usaron para todos los experimentos. En corto, los clones de replicón se linearizaron con transcriptos de ARN y ScaI sintetizados *in vitro* usando el kit de transcripción T7 de MegaScript (Ambion, Austin, TX) de conformidad con las direcciones del fabricante. Diez a 20 µg de ARN de replicón transcrito *in vitro* se introdujeron en células Huh-7 4-5 X 10⁶ por transfección con reactivo DMRIE-C (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) siguiendo los protocolos del fabricante. Después de 24 h, se agregó medio selectivo que contiene 0.5 mg/mL de Geneticina (G418, Gibco-BRL, Rockville, MD) y el medio se cambió cada 3 a 5 días. Después de aproximadamente 4 semanas, las células se expandieron para análisis adicionales. Las células se mantuvieron a 37°C en DMEM (Gibco-BRL, Rockville, MD) con 10% de suero bovino inactivado por calor (Sigma), penicilina/estreptomicina, y 0.5 mg/ml de G418.

Ensayos de luciferasa y citotoxicidad de cultivo celular

Para determinar la eficacia del compuesto, se plaquearon células de replicón de HCV a una densidad de 10⁴ por cavidad en placas de 96 cavidades en medio DMEM que contiene 10% de FBS. Después de la incubación durante la noche, los compuestos diluido serialmente en DMSO, o DMSO solo, se agregaron a cavidades individuales a una concentración de DMSO final de 0.5%. Las placas celulares entonces se incubaron a 37°C por 3 días previo a ensayos para

citotoxicidad e inhibición de HCV. La viabilidad celular se midió usando un ensayo de azul Alamar y los valores CC_{50} se calcularon usando la ecuación de efecto de mediana.

Las placas entonces se lavaron dos veces con PBS y la actividad de luciferasa renilla se ensayó usando un Sistema de Ensayo de Luciferasa Dual-Glo (Promega Corporation, Madison, WI) de conformidad con las direcciones del fabricante. Las placas se leyeron en Contador de Luminiscencia y Escintilación de Microplaca TopCount NXT (Packard Instrument Company). El 50% de concentración efectiva (EC_{50}) se calculó usando el Ajuste Excel (Versión 2.0, Build 30). Se usaron los valores conocido x (concentración de compuesto) e y (% relativo a cavidades de control de DMSO solamente) para calcular el EC_{50} con la ecuación de Ajuste Excel 205, representada como $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$, donde A y B igual a las mesetas superior e inferior de la curva, respectivamente, C iguala el valor x a la mitad de la curva, y D iguala el factor de inclinación.

Estudios de combinación

Para estudios de combinación de inhibir, IFN- α e inhibidores de NS5A de HCV y la proteasa NS3 se probaron cada uno a once concentraciones. Soluciones base, 200 veces la concentración de ensayo final deseada, se prepararon por dilución 3-veces en DMSO previo a la adición a células/medio. Los compuestos se probaron como monoterapias y en

combinaciones con los compuestos de fórmula (I) a varias relaciones de concentración. Las células se expusieron a los compuestos por 3 días y la cantidad de inhibición de HCV se determinó entonces usando el ensayo de luciferasa como se describe anteriormente. Las citotoxicidades potenciales de estos agentes combinados también se analizaron en paralelo por teñido de azul Alamar. El grado de antagonismo, actividad, o sinergia se determinó sobre un intervalo de concentraciones de fármaco, y curvas de respuesta de combinación se ajustaron para valorar los efectos antivirales de las combinaciones de tratamiento de fármaco. El efecto combinado de los fármacos en combinación se analizó usando el método de T de Chou Chou. Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies. Pharmacological Reviews. 2006; 58(3):621-81.

Todos los estimados se computaron usando software bioestadístico SAS Proc NLTN, y una logística de cuatro parámetros. Todos los índices de combinación se probaron para la salida de aditividad usando métodos de isoblograma. Los intervalos de confianza asintótica también se calcularon para cada uno de los índices de combinación. Estos intervalos se usaron para probar la salida de aditividad comparando los enlaces a uno -un enlace inferior del intervalo mayor de 1 indica antagonismo, un enlace superior de menos de 1 indica

sinergismo, y un valor de 1 contenido en el intervalo indica aditividad.

Resultados

La resistencia a la terapia antiviral ha llegado a ser un problema principal en el manejo de pacientes con infecciones virales crónicas. Para lograr respuestas virales sostenidas, será crítico utilizar terapias de combinación, especialmente aquellas que dirigen distintos objetivos virales de HCV. En este reporte, se usó el replicón de HCV para valorar el grado de antagonismo, aditividad o sinergia cuando se combina el inhibidor de NS5A de HCV de fórmula (I) con el inhibidor de proteasa NS3 de fórmula (II), así como también comparando el efecto cuando se combina IFN- α , pegIFN λ , o rIFN λ 1 con ambos compuestos.

Para los experimentos mostrados en las Tablas 2-6, el inhibidor NS5A de fórmula (I) y el inhibidor de Proteasa NS3 de fórmula (II) se probaron en combinación ya sea solo o con varias interferonas usando el sistema de replicón de HCV, y se reportaron los valores EC₅₀ estimados para cada uno así como también los índices de combinación (CI). Las citotoxicidades potenciales de estos agentes combinados también se analizaron en paralelo y ninguno alcanzó valores CC₅₀.

La combinación del inhibidor NS5A de fórmula (I) con el inhibidor de proteasa NS3 de fórmula (II) se evaluó en

92

tanto las células de replicón 1a como 1b. Como se muestra en la Tabla 2, los resultados totales de dos experimentos en el genotipo 1a indican aditividad con los efectos sinérgicos observados en un experimento a las dosis efectivas de 75% y 95% a la relación 2.5:1 de inhibidor NS5A al inhibidor de proteasa NS3.

Tabla 2: Combinación de Inhibidor de HCVNS5A de Fórmula (I) con Inhibidor de Proteasa NS3 de Fórmula (II) en el Genotipo 1a

Exp.	Inhibidor NS5A EC ₅₀ , nM	Inhibidor de Proteasa NS3 EC ₅₀ , nM	Relación, Inhibidor NS5A a Inhibidor NS3	Índices de Combinación (intervalo de confianza)			Resultado Total
				50% efectivo	75% efectivo	90% efectivo	
1	0.045	8.5	1:1	0.98 (0.89, 1.07)	0.91 (0.79, 1.03)	0.86 (0.69, 1.03)	Aditividad
			1:2.5	0.96 (0.86, 1.05)	0.95 (0.82, 1.09)	0.97 (0.75, 1.18)	Aditividad
			2.5:1	0.96 (0.88, 1.03)	0.84 (0.75, 0.94)	0.76 (0.60, 0.91)	Aditividad / Sinergia
2	0.037	7.8	1:1	0.97 (0.89, 1.05)	0.96 (0.85, 1.07)	0.97 (0.80, 1.14)	Aditividad
			1:2.5	0.99 (0.91, 1.07)	0.98 (0.87, 1.09)	0.98 (0.81, 1.15)	Aditividad
			2.5:1	0.93 (0.85, 1.00)	0.98 (0.88, 1.09)	1.05 (0.87, 1.23)	Aditividad

Los efectos de NS5A del compuesto de fórmula (I) en combinación con el inhibidor de proteasa NS3 de fórmula (II) en el genotipo 1b se resumen en la Tabla 3. Tomado como un todo, los resultados de los tres experimentos indican

actividad/sinergia combinada.

Tabla 3: Combinación de Inhibidor NS5A de Fórmula (I) con un Inhibidor de Proteasa NS3 de Fórmula (II) en el Genotipo 1b

5

10

15

20

Exp.	Inhibidor NS5A EC ₅₀ , nM	Inhibidor de Proteasa NS3 EC ₅₀ , nM	Relación, Inhibidor NS3 a Inhibidor NS5A	Índices de Combinación (intervalo de confianza)			Resultado Total
				50% efectivo	75% efectivo	90% efectivo	
1	0.005	0.5	1:1	0.65 (0.57, 0.73)	0.72 (0.60, 0.84)	0.82 (0.60, 1.04)	Sinergia / Aditividad
			2.5:1	0.77 (0.69, 0.86)	0.77 (0.65, 0.89)	0.80 (0.60, 0.99)	Sinergia
			1:2.5	0.57 (0.51, 0.63)	0.61 (0.52, 0.70)	0.68 (0.52, 0.84)	Sinergia
2	0.003	0.5	1:1	0.90 (0.79, 1.01)	0.97 (0.80, 1.13)	1.07 (0.79, 1.36)	Aditividad
			2.5:1	0.76 (0.67, 0.85)	0.82 (0.69, 0.95)	0.91 (0.68, 1.14)	Sinergia / Aditividad
			1:2.5	0.68 (0.61, 0.76)	0.78 (0.66, 0.90)	0.92 (0.70, 1.14)	Sinergia / Aditividad
3	0.003	0.6	1:1	0.79 (0.72, 0.86)	0.74 (0.65, 0.82)	0.69 (0.56, 0.81)	Sinergia
			2.5:1	1.03 (0.93, 1.12)	0.96 (0.84, 1.07)	0.89 (0.72, 1.06)	Aditividad
			1:2.5	0.91 (0.83, 0.98)	0.88 (0.78, 0.97)	0.85 (0.70, 0.99)	Sinergia

El inhibidor NS5A de fórmula (I) también se probó en experimentos de combinación de 3 fármacos con IFN-α y el inhibidor de NS3 de fórmula (II) usando las células de replicón 1b del genotipo. Los resultados de cuatro experimentos mostraron aditividad/sinergia a 50% y sinergia a

93
94

75 y 90% de niveles de efectividad (Tabla 4).

Tabla 4: Combinación Triple Usando Inhibidor de NS5A de Fórmula (I) con IFN- α e Inhibidor de NS3 de Fórmula (II)

5

Exp.	Inhibidor NS5A EC ₅₀ , nM	Inhibidor de Proteasa NS3 EC ₅₀ , nM	IFN- α EC ₅₀ , unid. por mL	Índices de Combinación (intervalo de confianza)			Resultado Total
				50% Efectivo	75% Efectivo	90% Efectivo	
1	0.005	1.5	6.4	0.99 (0.89, 1.08)	0.87 (0.76, 0.98)	0.79 (0.64, 0.95)	Aditividad / Sinergia
2	0.005	1.3	6.9	0.93 (0.85, 1.02)	0.81 (0.71, 0.91)	0.72 (0.58, 0.85)	Aditividad / Sinergia
3	0.006	2.2	5.9	0.88 (0.77, 0.99)	0.81 (0.69, 0.94)	0.79 (0.61, 0.97)	Sinergia
4	0.005	1.9	2.3	0.98 (0.86, 1.10)	0.83 (0.68, 0.97)	0.75 (0.55, 0.96)	Aditividad / Sinergia

10

15

Combinaciones triples de pegIFN λ con el inhibidor de Proteasa NS3 de fórmula (II) y el inhibidor NS5A de fórmula (I) se probaron para determinar la aditividad. Los datos a partir de estos experimentos se resumen en la Tabla 5. La aditividad se observó en los tres experimentos al nivel de efectividad del 50%. A los niveles de 75 y 90% efectivos, la aditividad se observó en los experimentos 1 y 3, y la sinergia en el experimento 2. En total, estos resultados indican aditividad y sinergia mezclada para la combinación de pegIFN λ con los inhibidores NS5A y proteasa NS3. Estos resultados están de acuerdo con los resultados usando rIFN λ 1

20

25

en combinación con el inhibidor de Proteasa NS3 de fórmula (II) y el inhibidor NS5A de fórmula (I) (Tabla 6).

Tabla 5: Estudios de Combinación Triple usando PegIFNλ con Inhibidor NS5A de Fórmula (I) e Inhibidor de Proteasa NS3 de Fórmula (II)

Exp.	pegIFNλ EC ₅₀ , ng/ml	Inhibidor de Proteasa NS3 EC ₅₀ , nM	Inhibidor NS5A EC ₅₀ , nM	Índice de Combinación (Intervalo de Confianza) ^a			Resultado Total
				50% Efectivo	75% Efectivo	90% Efectivo	
1	1.8	1.1	0.004	1.04 (0.95, 1.14)	1.03 (0.91, 1.15)	1.06 (0.86, 1.25)	Aditividad
2	0.778	0.630	0.003	1.05 (0.95, 1.15)	0.86 (0.75, 0.98)	0.77 (0.61, 0.94)	Aditividad a 50% Sinergia a 75% y 90%
3	0.867	0.947	0.003	1.02 (0.94, 1.10)	0.95 (0.85, 1.06)	1.00 (0.82, 1.17)	Aditividad

^a Compuestos probados a una relación de 250/1/1000

48
96

Tabla 6: Estudios de Combinación Triple usando rIFNλ1 con Inhibidor NS5A de Fórmula (I) e Inhibidor NS3 de Fórmula (II)

Exp.	rIFNλ1 EC ₅₀ , ng/ml	Inhibidor de Proteasa NS3 EC ₅₀ , nM	Inhibidor NS5A EC ₅₀ , nM	Índice de Combinación (Intervalo de Confianza) ^a			Resultado Total
				Nivel 50% Efectivo	Nivel 75% Efectivo	Nivel 90% Efectivo	
1	0.52	1.4	0.008	0.98 (0.90, 1.06)	0.96 (0.85, 1.06)	0.96 (0.79, 1.13)	Aditividad
2	0.27	1.2	0.009	0.85 (0.76, 0.94)	0.88 (0.75, 1.02)	0.97 (0.74, 1.20)	Sinergia a 50% aditividad a 75% y niveles efectivos a 90%

Tabla 6: Estudios de Combinación Triple con rIFNλ1 con Inhibidor NS5A de Fórmula (I) e Inhibidor NS3 de Fórmula (II)

Exp.	rIFNλ1 EC ₅₀ , ng/ml	Inhibidor de Proteasa NS3 EC ₅₀ , nM	Inhibidor NS5A EC ₅₀ , nM	Índice de Combinación (Intervalo de Confianza) ^a			Resultado Total
				Nivel 50% Efectivo	Nivel 75% Efectivo	Nivel 90% Efectivo	
3	0.53	2.3	0.005	0.79 (0.72, 0.86)	0.80 (0.70, 0.90)	0.90 (0.72, 1.07)	Sinergia a 50% y 75%, aditividad a niveles efectivos a 90%

^a Compuestos probados a una relación de 250/1/1000

Estos resultados demuestran que el tratamiento de combinación de células de replicón con el inhibidor de NS5A de fórmula (I) y el inhibidor de proteasa NS3 de HCV de

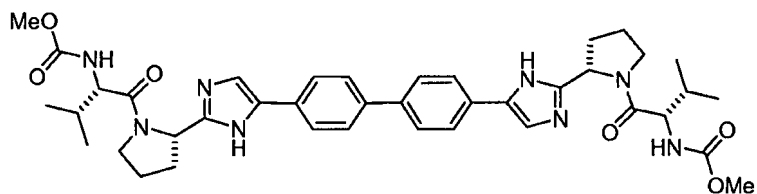
fórmula (II), con o sin el Intrón A, rIFN λ 1, o pegIFN λ proporcionando efectivos antivirales aditivos a sinérgicos. De manera importante, no se observaron efectos antagonísticos o citotoxicidad mejorada con cualquiera de estas combinaciones. Por lo tanto, estas combinaciones son excelentes candidatos para regímenes de combinación en pacientes infectados con HCV.

Será evidente para un experto en la técnica que la presente descripción no está limitada a los ejemplos ilustrativos mencionados anteriormente, y que se pueden incluir en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Se desea por lo tanto que los ejemplos sean considerados en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, se hace referencia a las reivindicaciones adjuntas, preferentemente a los ejemplos mencionados antes, y todos los cambios los cuales vienen dentro del significado e intervalo de equivalencia de las reivindicaciones están por lo tanto propuestos para ser abarcados en la presente.

REIVINDICACIONES

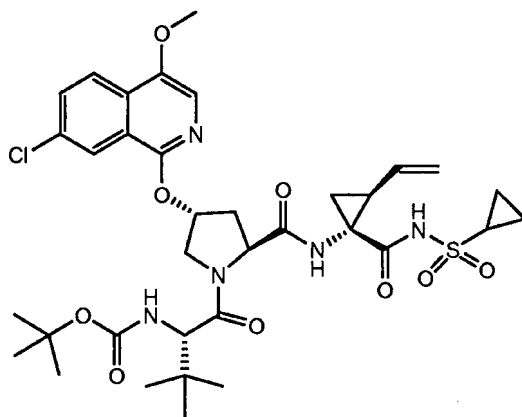
1. Una composición caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula

5 (I)



(I),

10 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (II),



(II),

20 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

2. Composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al
25 compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo

farmacéuticamente aceptable, es entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 3:1.

3. Composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es entre aproximadamente 1:2.5 y aproximadamente 2.5:1.

4. Composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable es aproximadamente 1:1.

5. Composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es aproximadamente 1:2.5.

6. Composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es aproximadamente 2.5:1.

7. Composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque además comprende uno o dos compuestos

adicionales que tienen actividad anti-HCV.

8. Composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque al menos uno de los compuestos adicionales es una interferona o una ribavirina.

5 9. Composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque la interferona se selecciona de interferona alfa 2B, interferona alfa pegilada, interferona consenso, interferona alfa 2A, interferona lambda, interferona lambda pegilada, e interferona tau
10 linfoblastoide.

10. Un método para tratar una infección del HCV en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de conformidad con la reivindicación 1.

15 11. Método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es entre aproximadamente 1:3 y
20 aproximadamente 3:1.

12. Método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo
25 farmacéuticamente aceptable, es entre aproximadamente 1:2.5 y

aproximadamente 2.5:1.

13. Método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al
5 compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable es aproximadamente 1:1.

14. Método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al
10 compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es aproximadamente 1:2.5.

15. Método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la relación del compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al
15 compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es aproximadamente 2.5:1.

16. Método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque además comprende administrar uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-HCV previo
20 a, después o simultáneamente con composición de conformidad con la reivindicación 1.

17. Método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque al menos uno de los compuestos adicionales es una interferona o una ribavirina.

25 18. Método de conformidad con la reivindicación 17,

caracterizado porque la interferona se selecciona de
interferona alfa 2B, interferona alfa pegilada, interferona
consenso, interferona alfa 2A, interferona lambda,
interferona lambda pegilada, e interferona tau
5 linfoblastoide.

10

15

20

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere en general a compuestos antivirales, y más específicamente se dirige a combinaciones de compuestos los cuales pueden inhibir el
5 virus de la Hepatitis C (HCV), composiciones que comprenden tales compuestos, y métodos para tratar la Hepatitis C usando tales combinaciones.

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to the international application No. PCT/US2010/051898 BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from LEMM, Julie A. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 15 October 2009 (15.10.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from VOSS, Stacey A. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 26 October 2009 (26.10.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from GAO, Min to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 15 October 2009 (15.10.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from CHANIEWSKI, Susan E. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 08 October 2010 (08.10.2010)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from SHEAFFER, Amy K. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 08 October 2010 (08.10.2010)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from MCPHEE, Fiona to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 08 October 2010 (08.10.2010)

105

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 28 DE JUNIO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A295716
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)



Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. 034 DE ENERO 11 DE 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

105
106

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

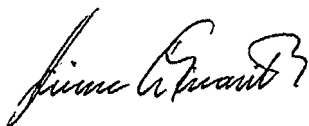
Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

[Aparece sello realzado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia



JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
2da 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

106
107

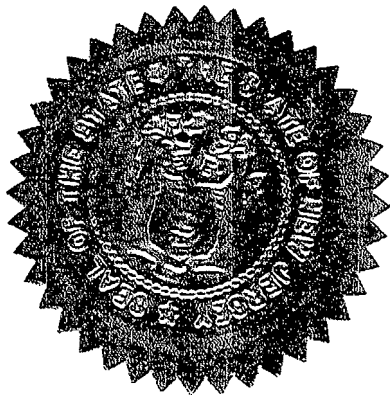
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

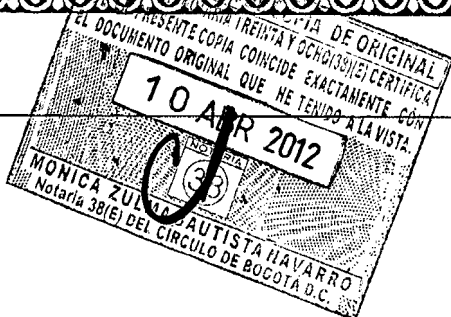
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SALLY B HANSEN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A295716
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow



BATES & MCKENZIE

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 82 8th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 880.066.640-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 378 2211
www.bskenet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

the 30 day of May of 2007

Signature of the person issuing the Power



Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder



108
109NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

That Name of the person issuing the power
Anastasia P. Winslow
of legal age and domiciled in
Princeton, NJ USA
Address, city, state, country

set his hand on the foregoing document.

That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

That the grantor has executed the foregoing document as
Senior Patent Counsel
Position of the person issuing the Power
of the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

That the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

having its home office in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)

- Certification executed by Sr. Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company on April 7, 2007
- Amended and Restated Certificate of Incorporation of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

1 Que Anastasia P. Winslow

mayor y domiciliado en Princeton, NJ
Estados Unidos de América

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Abogados de Patentes Senior
de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

4 Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

con sede en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

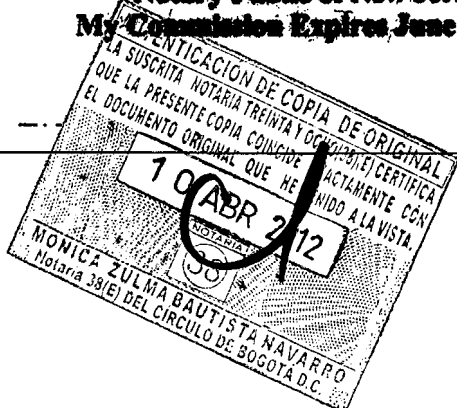
5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario Público

Notary Public
Sally B. Hansen
SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010





No. 12-059496- -00000-0000

Fecha: 2012-04-11 16:49:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 109

Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	ADM
--	-----

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐