

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-125014- -00006-0000

Fecha: 2013-09-05 16:39:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 19

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Jose Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel F. Porras

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 12-125.014

Solicitud de Patente de Invención titulada: "INHIBIDORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C"

Solicitante: ENANTA PHARMACEUTICALS, INC

Nuestra Ref.: P2012/000080

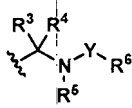
RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No 04722,
POR FIJACIÓN EN LISTA No. 011 DE FECHA 12 DE MARZO DE 2013

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 43 de la Decisión 486, ante la oposición interpuesta por el doctor Tito Noé Parra Murillo, actuando como apoderado de la sociedad LAFRANCOL S.A.S.

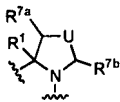
1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 9, 11-21 y 25;

- en la Reivindicación 1, se limitó el alcance del radical Q exclusivamente a , se incluyó la limitación de la antigua Reivindicación 9 (es decir, se eliminó el alcance individual de los radicales L¹, L² y L³, se incluyó la definición para el grupo L¹-L²-L³

y se definió el alcance de R^x ; se eliminó el alcance individual de los radicales R^3 , R^4 ,



y R^5 y se limitó el alcance de () y se eliminaron los radicales U, R^{7a} y R^{7b} ;

- se modificaron las Reivindicaciones 4-8 de acuerdo al nuevo alcance de la Reivindicación 1;
- se reenumeraron las antiguas Reivindicaciones 22-24 y 26, como nuevas Reivindicaciones 11-14, respectivamente

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reivindicada.

2. a- i) El Opositor argumenta que la presente invención carece de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, puesto que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a compuestos de Fórmula (I), los cuales puede estar en combinación junto a agentes seleccionados de interferón, ribavirina, amantadina, un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor del citocromo monooxigenasa P450 como ritonavir, entre otros, útiles como agentes antivirales, particularmente contra el virus de la hepatitis C, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica.

Adicionalmente, el Opositor argumenta que ritonavir y ribavirina son moléculas conocidas y reveladas por ejemplo en el Merck Index y sobre las cuales se ha concedido un beneficio patentario en diferentes patentes (WO9414436 y US5541206 para ritonavir; y DE2220246 y US3798209 para ribavirina).

En adición a lo anterior, el Opositor argumenta que los métodos de tratamiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico, así como la mezcla de productos no se consideran invenciones. Asimismo, el Opositor afirma que, con base en la Guía para el Examen de Patentes Farmacéuticas¹, la sinergia entre dos o más fármacos es considerada como un descubrimiento y no como una invención, pues dicha propiedad ocurre en el cuerpo y se evidencia a través de tratamientos clínicos.

¹ CORREA, Carlos. Guía para el examen de patentes farmacéuticas: Desarrollando una perspectiva de salud pública, Página 8. Sección 2.2.

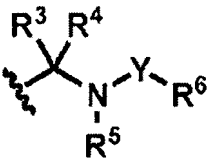
El Opositor sostiene que no es posible conceder el beneficio de patente a composiciones que contienen moléculas conocidas en el arte previo.

ii) Adicionalmente, el Opositor señala que las patentes US2009/0068140 (D1), WO2009/079353 (D2) y US2005/0153877 (D3) afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

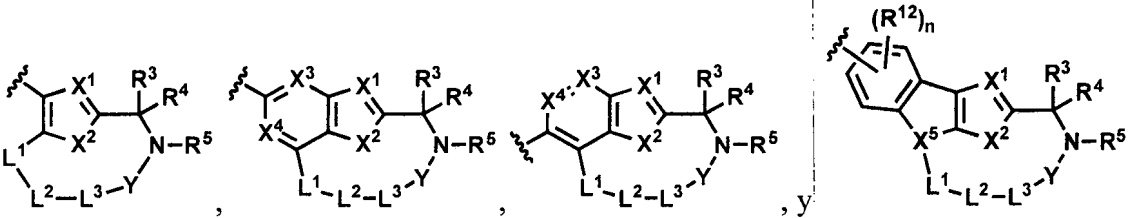
b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular sobre la Reivindicación 1, la cual reclama específicamente un compuesto representado por la Fórmula (I):

Q-G-A-L-B-W (I)

en donde:

Q	G	A/B
	está ausente, - C (O) NH-, un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más átomos de nitrógeno, o un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido fusionado a un anillo mono o bicíclico	están cada uno independientemente ausentes o son un grupo monocíclico o policíclico seleccionados independientemente del grupo que consta de arilo, heteroarilo heterocíclico, C ₃ -C ₈ cicloalquilo, y C ₃ -C ₈ cicloalquenilo, cada uno opcionalmente sustituido
	en donde el anillo mono o bicíclico es aromático o no aromático, en donde el anillo mono o bicíclico está unido a uno de los grupos A, L y B y en donde el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o más átomos de nitrógeno	L
		está ausente o es un grupo alifático

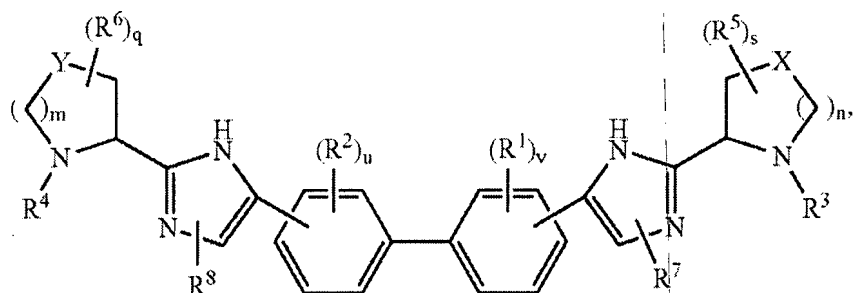
Adicionalmente, la porción macrocíclica, representada por W en la Fórmula (I), y alternativamente por G y Q, se selecciona entre:



Particularmente, en la estructura cíclica de 5 miembros que se encuentra en la porción macrocíclica representada por W, y alternativamente por G y Q, X¹ se selecciona independientemente entre N o C(R¹¹) y X² se selecciona entre N(R¹), O o S, lo cual significa que el anillo de 5 miembros necesariamente es un grupo heteroarilo, puesto que contiene al menos un heteroátomo.

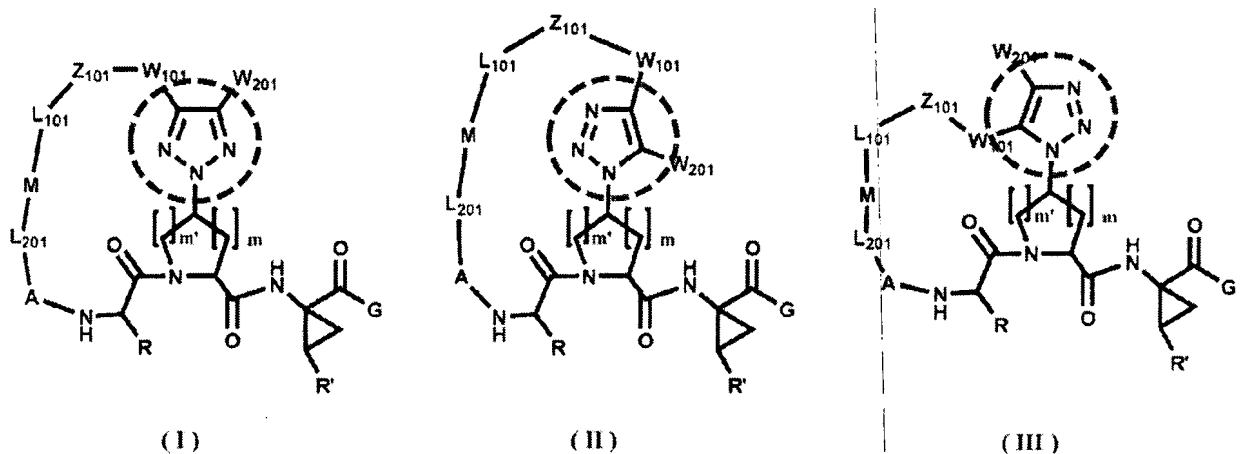
Ahora bien, en cuanto a los documentos D1-D3, me permito aclarar que el Opositor simplemente menciona los documentos que fueron citados en el Informe de Búsqueda Internacional, sin proporcionar sustento o explicación de los fundamentos técnicos sobre cómo cada uno de los documentos mencionados (D1-D3) afectarían la novedad y el nivel inventivo de cada una de las reivindicaciones de la presente solicitud. Por el contrario, me permito llamar respetuosamente la atención sobre los siguientes argumentos que evidencian que la invención aquí reivindicada es novedosa e inventiva sobre el arte previo citado por el Opositor.

En relación con D1, dicho documento simplemente divulga compuestos derivados de di(1H-imidazolil)-bifenil, que presentan la siguiente estructura:



Como se evidencia de la estructura anterior, **D1 no divulga compuestos macrocíclicos**. Por el contrario, D1 divulga compuestos que presentan una estructura lineal que comprende anillos fenilo e imidazol, los cuales son completamente diferentes a los compuestos macrocíclicos reclamados en la presente invención.

A su vez, D2 divulga compuestos macrocíclicos que presentan actividad inhibitoria de proteasa, y tienen la siguiente estructura:

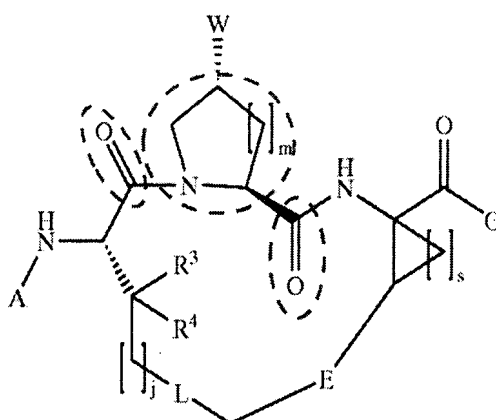


Aunque D2 divulgue compuestos macrocíclicos, dichos compuestos presentan un anillo triazólico (3 heteroátomos, señalado en las anteriores estructuras) en su estructura, a diferencia de los compuestos de la presente invención, los cuales tienen en su estructura grupos mono, bi y tri

heteroarilo fusionados que comprenden **máximo 2 heteroátomos** en cada anillo. Es decir, los compuestos aquí reclamados que comprenden la porción macrocíclica W necesariamente, la cual comprende un grupo heterocíclico de 5 miembros o un grupo heterocíclico fusionado de 5-6 miembros, lo cual no se encuentra divulgado en D2.

Además, los compuestos de D2 presentan una unión del anillo triazólico al anillo de pirrolidina **necesariamente** a través del átomo de nitrógeno. Por el contrario, en los compuestos aquí reclamados la porción macrocíclica se une a los demás segmentos de la Fórmula I mediante el átomo de carbono. Por tal razón, D2 no divulga ni mucho menos sugiere específicamente la configuración estructural particular de los compuestos macrocíclicos de la presente invención.

En cuanto a D3, dicho documento divulga compuestos macrocíclicos útiles como inhibidores de proteasas, particularmente, inhiben la replicación del virus de la Hepatitis C, que presentan la siguiente estructura química:



Como se resalta en la estructura, los compuestos de D3 difieren de la presente invención en tanto presentan un anillo heterocíclico saturado dentro de la estructura macrocíclica, a diferencia de los compuestos de la presente invención los cuales comprenden necesariamente un anillo heteroarilo (insaturado). Además, en D3 se enseña que dicho anillo heterocíclico saturado está necesariamente unido a la porción macrocíclica mediante dos grupos carbonilos (porciones encerradas en círculos en la estructura anterior), mientras que los compuestos macrocíclicos aquí reclamados se unen al menos mediante un enlace sencillo C-C por uno de los lados del anillo, y por el otro lado, mediante otro tipo de enlaces diferentes (por ejemplo: C-C, C-O, C-fenilo). Por lo tanto, D3 divulga compuestos estructuralmente diferentes a los compuestos macrocíclicos de la presente invención.

Claramente, el arte previo citado no divulga compuestos que contengan **particularmente** las características estructurales, tal como se reclaman en la Reivindicación 1. Así, y teniendo en

cuenta las diferencias estructurales entre la materia divulgada en el arte previo citado por el Opositor y los compuestos de la presente invención, vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.² Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.³ En el presente caso, el arte previo citado por el Opositor no divulga ni describe explícitamente y sin ambigüedades las características estructurales esenciales de los compuestos macrocíclicos aquí reclamados, por lo tanto, la materia reclamada en la presente solicitud es novedosa frente al arte previo citado por el Opositor.

ii) En cuanto al nivel inventivo de la presente invención, vale la pena resaltar que no hay enseñanza o sugerencia alguna en D1-D3 que guíe directamente a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar compuestos macrocíclicos con las características estructurales ya mencionadas y mucho menos que dichos compuestos sean efectivos en el tratamiento o profilaxis del lupus eritematoso. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas del arte previo citado por el Opositor habría estado motivada a producir compuestos estructuralmente diferentes a los de la presente invención.

iii) Finalmente, y en cuanto a los argumentos del Opositor referentes al Merck Index y otras patentes que se refieren a ritonavir, ribavarina y amantadina, me permito señalar que dichos documentos no son relevantes para la evaluación de la patentabilidad de la presente invención, puesto que dichos documentos sólo se refieren en general a ingredientes activos. De hecho, dichos documentos no divulgan ni mucho menos sugieren los compuestos macrocíclicos reclamados en la presente solicitud.

Es evidente a la luz del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, que la presente invención no busca ni pretende obtener protección sobre materia conocida y divulgada previamente en el estado del arte. La presente solicitud busca protección sobre compuestos macrocíclicos que tengan las características estructurales mencionadas anteriormente.

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

iv) En conclusión, nada en el arte previo citado por el Opositor proporciona motivación alguna para sintetizar los compuestos macrocíclicos aquí reivindicados, tal como se reclama en la presente invención, y mucho menos esperar que dichos compuestos presentaran los efectos y propiedades logrados con las características estructurales aquí reclamadas. El arte previo citado por el Opositor no proporciona información alguna sobre cómo derivar de manera obvia la materia reclamada en la presente invención, sin tener que recurrir a un esfuerzo intelectual significativo.

3. Por todo lo anterior, considero que las observaciones presentadas por el Opositor han sido superadas y solicito respetuosamente se proceda con el examen de fondo de la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

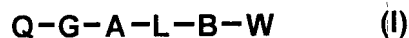
Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

8

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Modificaciones Voluntarias)

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I):



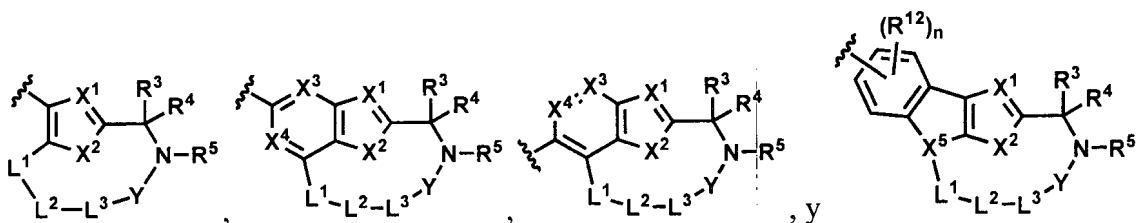
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A y B, cada uno independientemente, está ausente o es un grupo monocíclico o policíclico seleccionado independientemente del grupo que consta de arilo, heteroarilo heterocíclico, cicloalquilo C₃-C₈, y cicloalqueno C₃-C₈, cada uno opcionalmente sustituido;

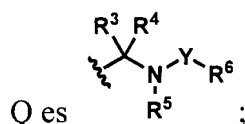
L está ausente o es un grupo alifático;

en donde al menos uno entre A, B y L está presente;

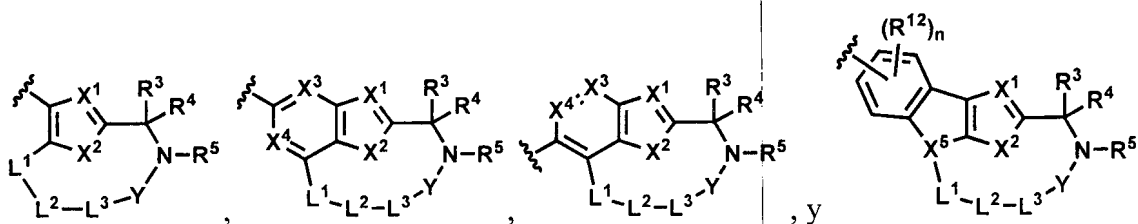
W se selecciona del grupo que consta de:



G está ausente, o es -C(O)NH-, un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más átomos de nitrógeno; o un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido fusionado a un anillo mono o bicíclico, en donde el anillo mono o bicíclico es aromático o no aromático, en donde el anillo mono o bicíclico está unido a uno de los grupos A, L y B y en donde el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o más átomos de nitrógeno;



alternativamente, G y Q pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado entre:

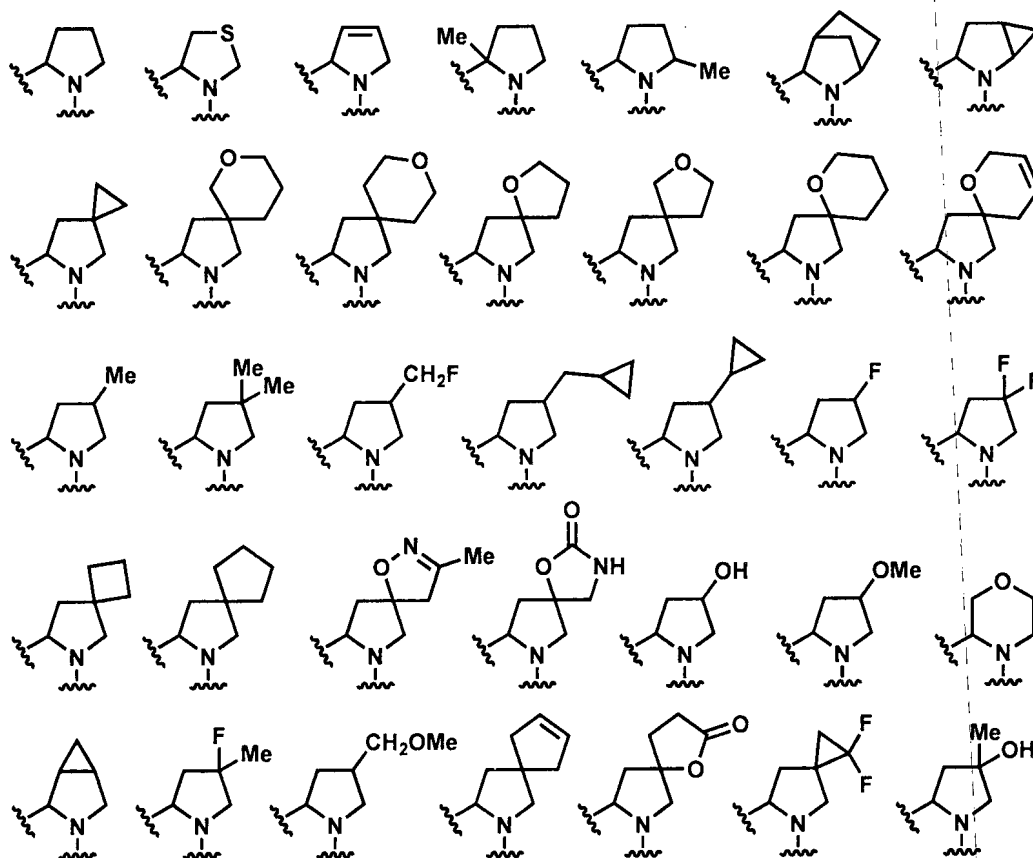


X¹, en cada ocurrencia, es independientemente N o C (R¹¹);

X², en cada ocurrencia, es independientemente N (R¹), O o S;

X³ y X⁴ son cada uno independientemente seleccionados de N o C(R¹²);

X⁵, en cada ocurrencia, es independientemente N o un grupo alifático lineal que contiene de uno a tres átomos de carbono y de cero a dos heteroátomos independientemente



R^2 , en cada ocurrencia, es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^7 , en cada ocurrencia, se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, O(-alquilo C_1-C_4), S(-alquilo C_1-C_4), amino opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C_1-C_4 , arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, y cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido;

alternativamente dos grupos R^7 geminales se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo espiro cíclico, de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consta de -cicloalquilo C_3-C_7 , -cicloalquenilo C_3-C_7 o un heterocíclico de 3-a 7-miembros; y

R^6 , en cada ocurrencia, se selecciona independientemente del grupo que consta de O (alquilo C_1-C_8), amino, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquenilo C_3-C_8 , heterocíclico, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde L se selecciona del grupo que consta de O, -NH-, -C(O)-, -C(O)NH-, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , y -(alquilo C_1-C_4)-NH-(alquilo C_1-C_4)-, cada uno opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

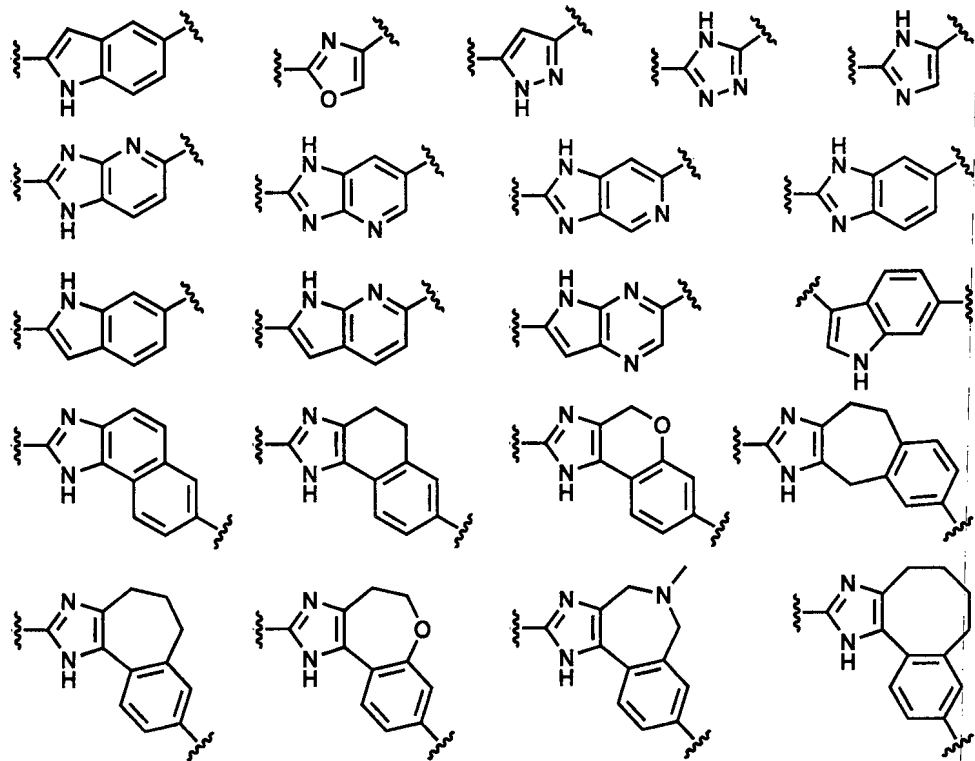
X^2 es NH, O, S o NMe;

X^3 es CH;

X^4 es CH, Y es C(O);

R^1 es hidrógeno; y

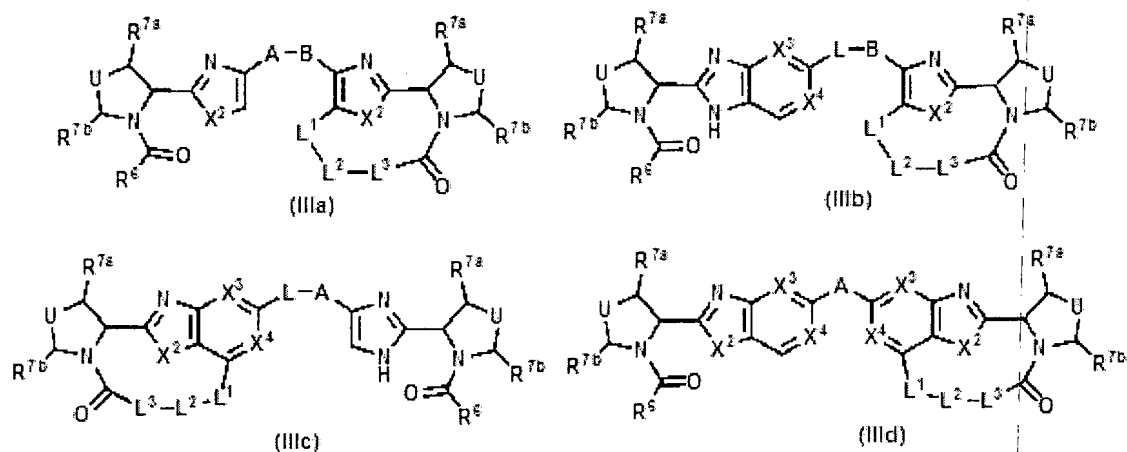
G está ausente, o se selecciona de uno de los grupos que se ilustran a continuación:



en donde cada uno de los grupos heteroarilo mostrados anteriormente está opcionalmente sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la Reivindicación 1, representado por la Fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IIId):



en donde:

R^6 es alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido, u O(alquilo C_1 - C_4);

A y B son cada uno independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, arilo bicíclico, o heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido;

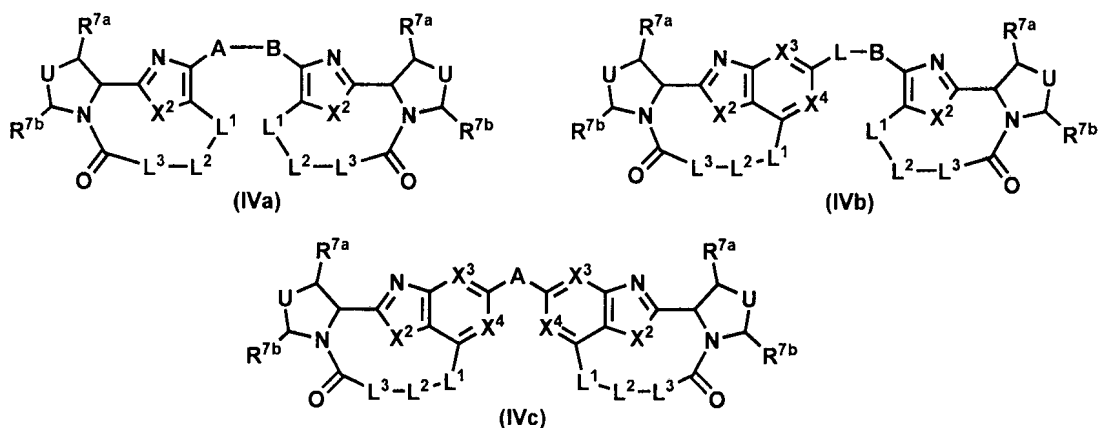
L es O, alquenilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido o alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido;

X³ y X⁴, en cada ocurrencia, son cada uno independientemente N o C(R¹²); y

R¹², en cada ocurrencia, es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido u O(alquilo C₁-C₄);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la Reivindicación 1, representado por la Fórmula (IVa), (IVb) o (IVc):



en donde:

A y B son cada uno independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, arilo bicíclico, o heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido;

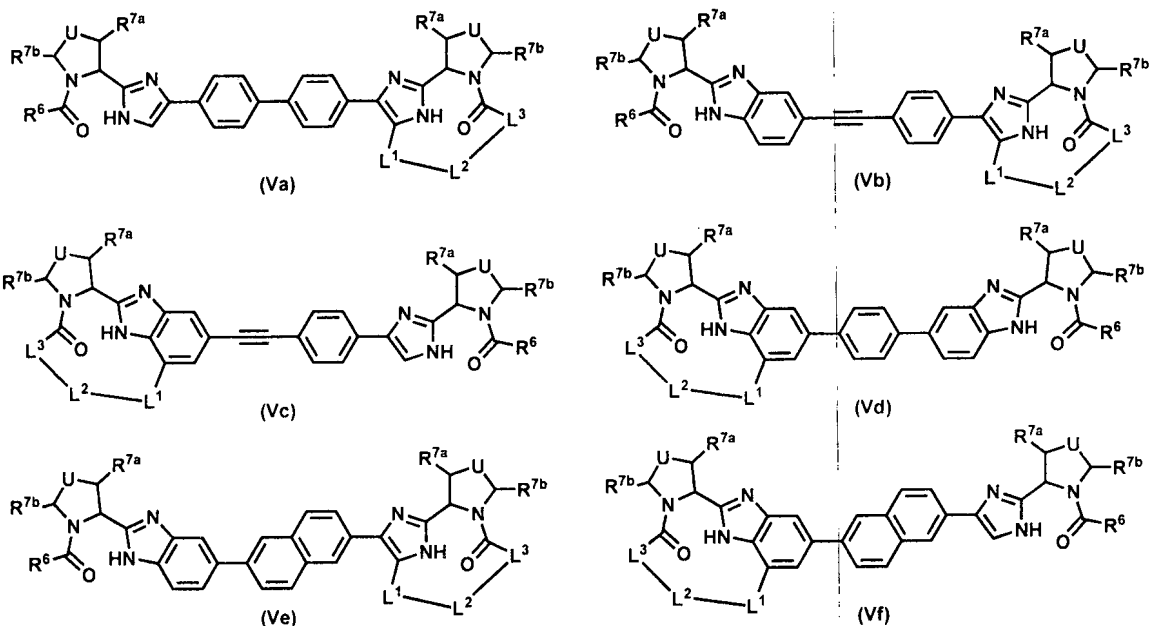
L es O, alquenilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido o alquinilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido;

X³ y X⁴, en cada ocurrencia, es cada uno independientemente N o C(R¹²), y

R¹², en cada ocurrencia, es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido u O(alquilo C₁-C₄);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la Reivindicación 1, representado por la Fórmula (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), o (Vf):



en donde:

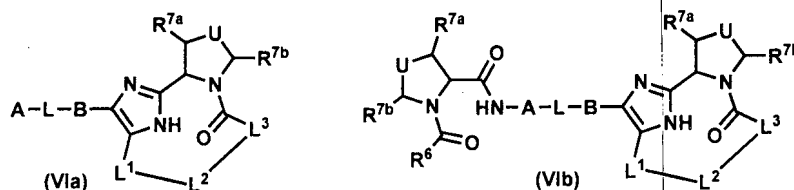
R^6 es alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido, u O(alquilo C_1 - C_4);

U en cada ocurrencia es independientemente CH_2 , CHF, CHMe, CF_2 , $C=CH_2$, $C=CF_2$, y $C(R^7)_2$,

R^7 es hidrógeno, halógeno o cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido; alternatively los dos grupos R^7 geminales se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un espiro de 3-a 7 miembros, cicloalquilo C_3 - C_7 opcionalmente sustituido o un heterocíclico de 3-a 7 miembros opcionalmente sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de la Reivindicación 1, representado por la Fórmula (VIa) o (VIb):



en donde:

A y B son cada uno independientemente un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

L está ausente o es alquenilo C_2 - C_4 opcionalmente sustituido, o alquinilo C_2 - C_4 opcionalmente sustituido;

R^6 es alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido, u O (alquilo C_1 - C_4);

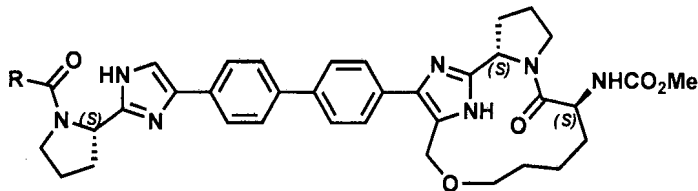
U en cada ocurrencia es independientemente CH_2 , CHF, CHME, CF_2 , $C=CH_2$, $C=CF_2$, o $C(R^7)_2$;

R^7 es hidrógeno, halógeno o cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido;

alternativamente los dos grupos R^7 geminales se toman junto con el carbono al cual están unidos para formar un espiro de 3-a 7 miembros, cicloalquilo C_3 - C_7 opcionalmente sustituido o un heterocíclico de 3-a 7-miembros opcionalmente sustituido;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado de grupo de compuestos 1-376 recogidos en las siguientes tablas:

Compuestos 1-219



Entrada		Entrada		Entrada	
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	

12

40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	

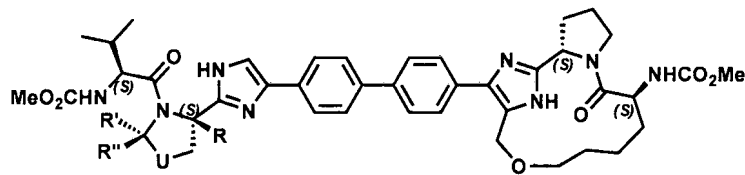
94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	

73

136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	

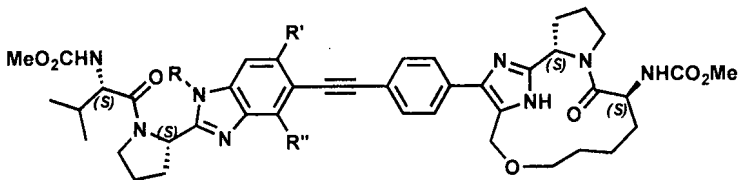
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	
202		203		204	
205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	
214		215		216	
217		218		219	

Compuestos 220-229



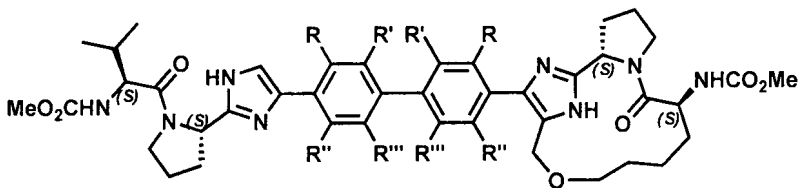
Entrada	R	R'	R''	U	Entrada	R	R'	R''	U
220	Me	H	H	CH ₂	221	H	H	H	CF ₂
222	Me	H	H	S	223	H	H	H	
224	H	Me	H	CH ₂	225	H	H	H	
226	H	Ph	H	CH ₂	227	H	H	H	
228	H	H	Ph	CH ₂	229	H	H	H	

Compuestos 230-239



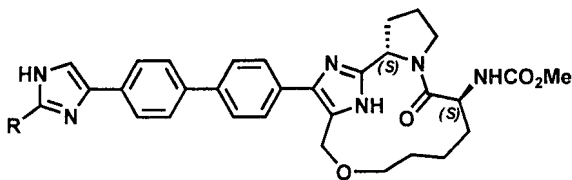
Entrada	R	R'	R''	Entrada	R	R'	R''
230	Me	H	H	231	H	CO ₂ Me	H
232	H	F	H	233	H	H	CO ₂ Me
234	H	H	F	235	H	OMe	H
236	H	Cl	H	237	H	H	OMe
238	H	H	Cl	239	H	CF ₃	H

Compuestos 240-249

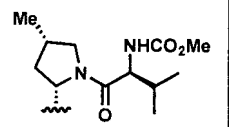
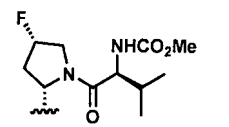
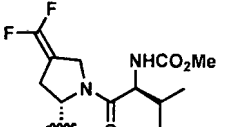
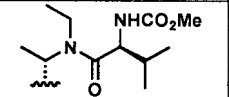
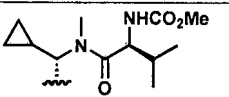
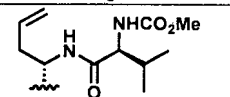


Entrada	R	R'	R''	R'''	Entrada	R	R'	R''	R'''
240	F	H	H	H	241	F	F	H	H
242	Me	H	H	H	243	Me	Me	H	H
244	H	H	Me	Me	245	H	H	Et	Et
246	CF ₃	H	H	H	247	CF ₃	H	CF ₃	H
248	Cl	H	H	H	249	Cl	H	Cl	H

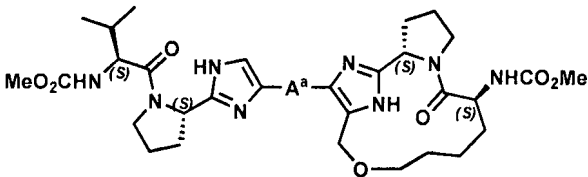
Compuestos 250-264

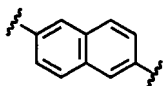
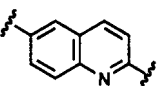
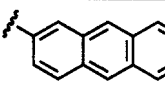
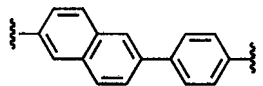
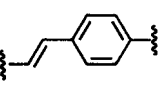
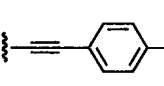
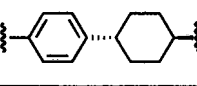
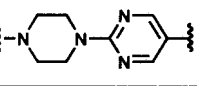
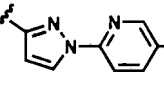
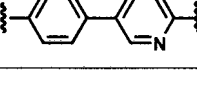
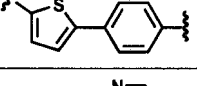
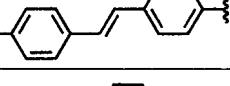
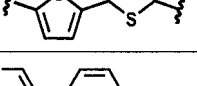
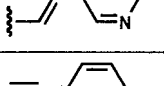
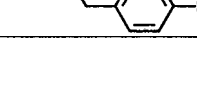
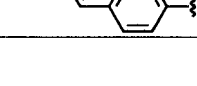
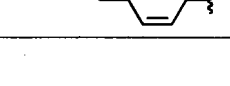


Entrada	R	Entrada	R	Entrada	R
250		251		252	
253		254		255	
256		257		258	

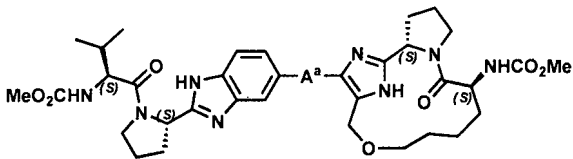
259		260		261	
262		263		264	

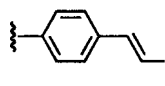
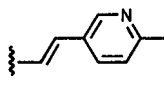
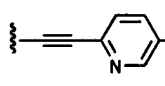
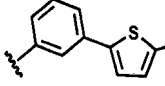
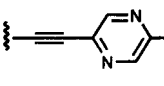
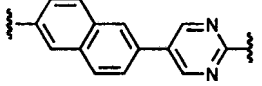
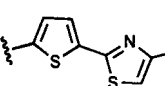
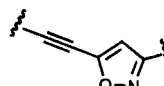
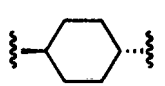
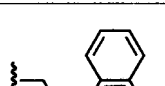
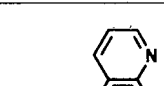
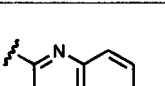
Compuestos 265-282



Entrada	Aa	Entrada	Aa	Entrada	Aa
265		266		267	
268		269		270	
271		272		273	
274		275		276	
277		278		279	
280		281		282	

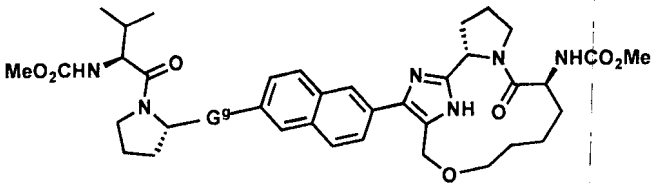
Compuestos 283-303



Entrada	Aa	Entrada	Aa	Entrada	Aa
283		284		285	
286		287		288	
289		290		291	
292		293		294	

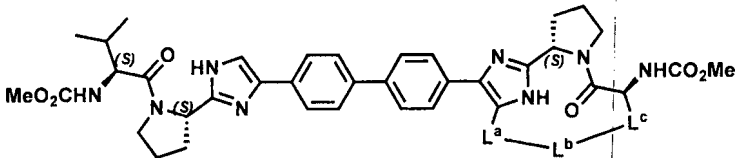
295		296		297	
298		299		300	
301		302		303	

Compuestos 304-315



Entrada	Gg	Entrada	Gg	Entrada	Gg
304		305		306	
307		308		309	
310		311		312	
313		314		315	

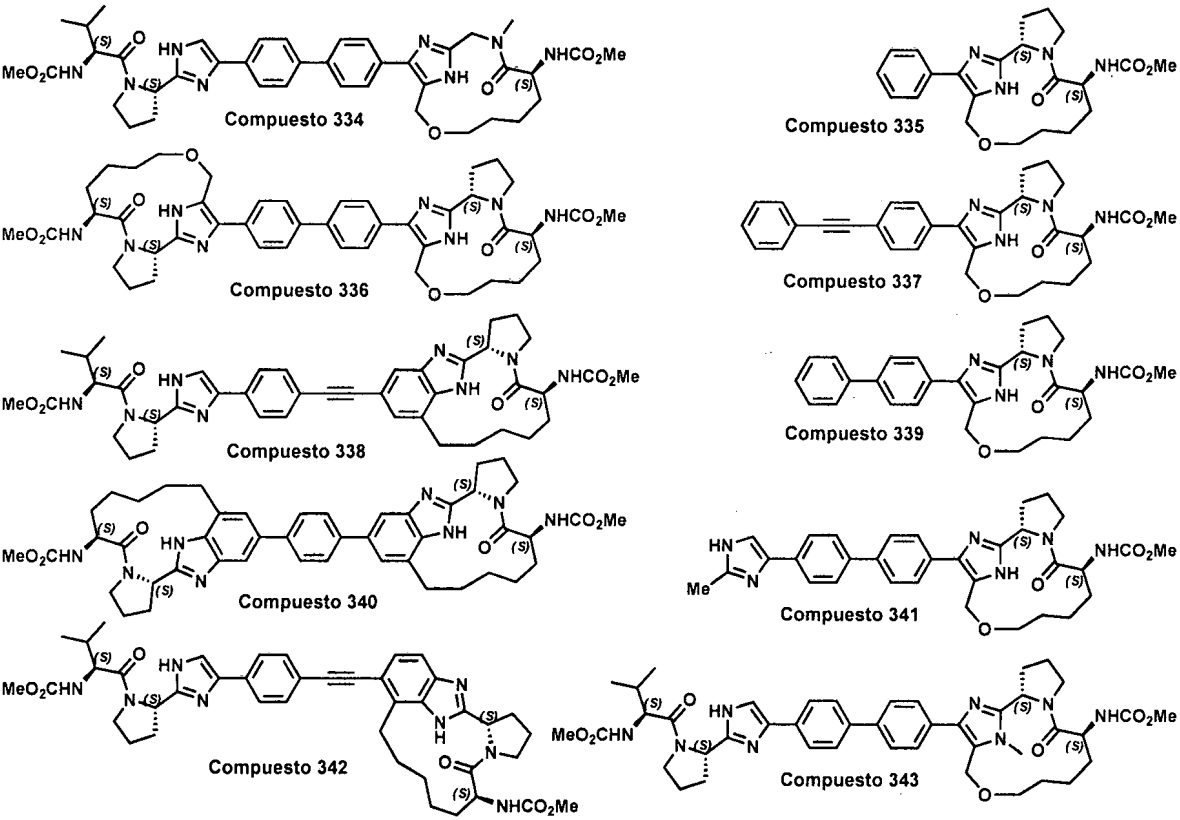
Compuestos 316-333



Entrada	La-Lb-Lc	Entrada	La-Lb-Lc	Entrada	La-Lb-Lc
316		317		318	
319		320		321	!! EMBED
322		323		324	
325		326		327	
328		329		330	

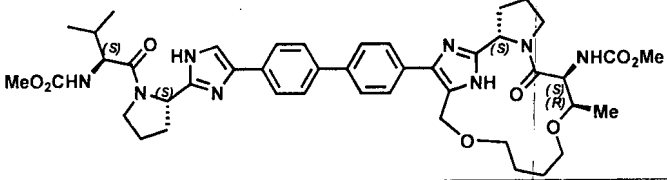
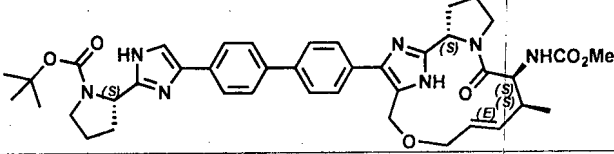
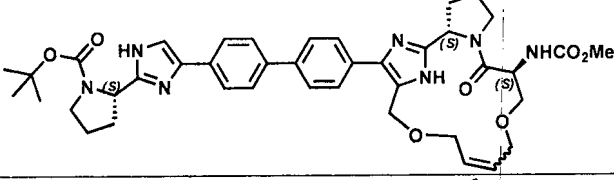
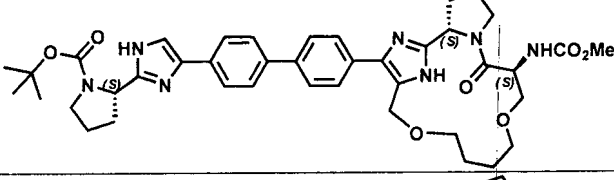
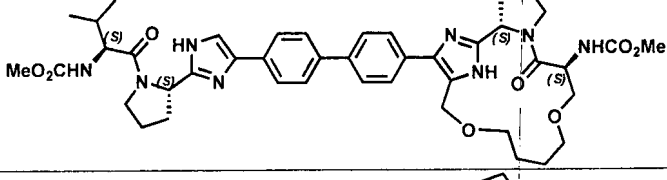
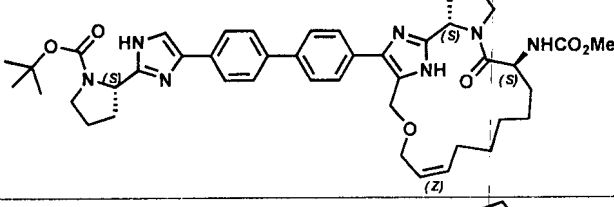
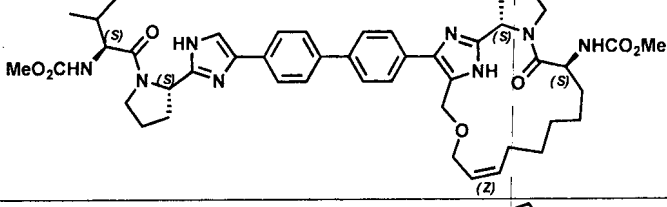
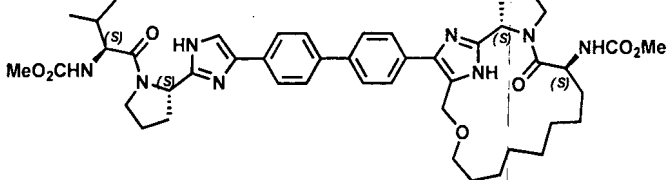
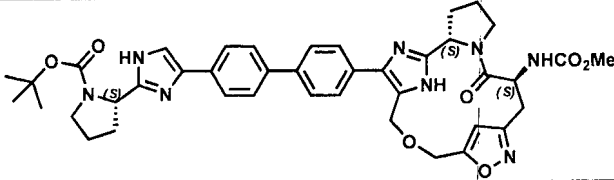
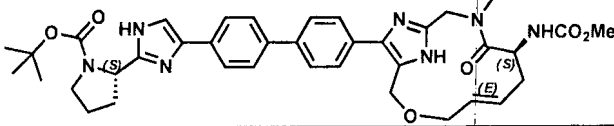
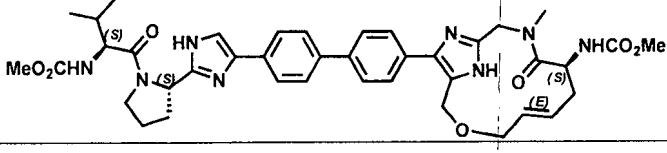
331		332		333	
-----	--	-----	--	-----	--

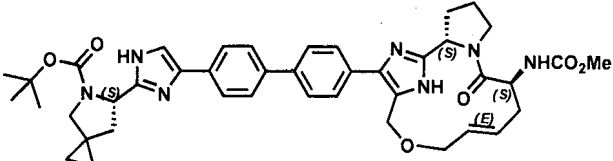
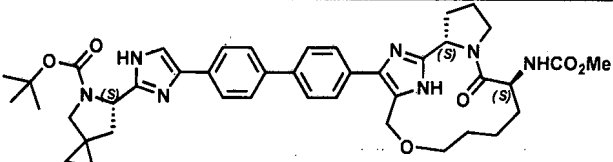
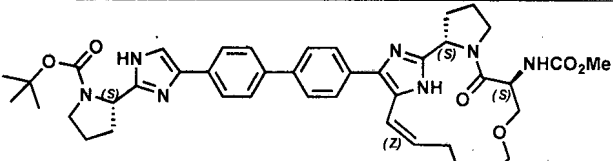
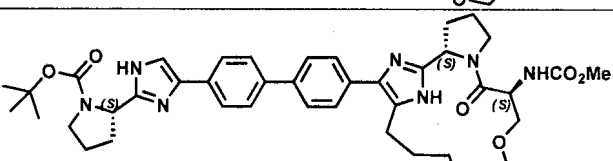
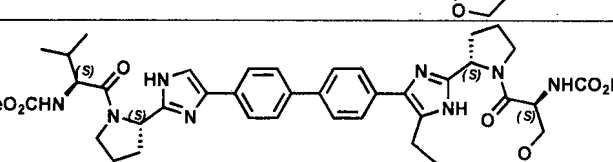
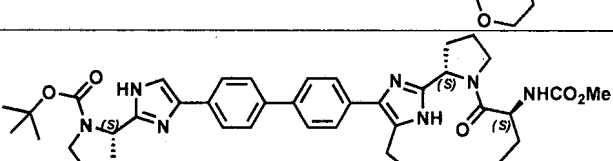
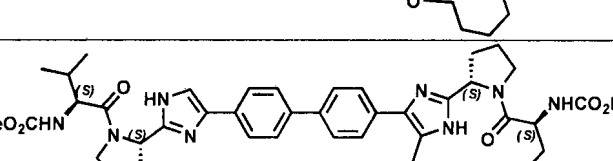
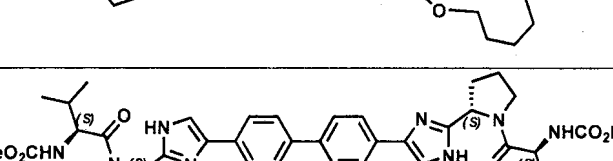
Compuestos 334-343



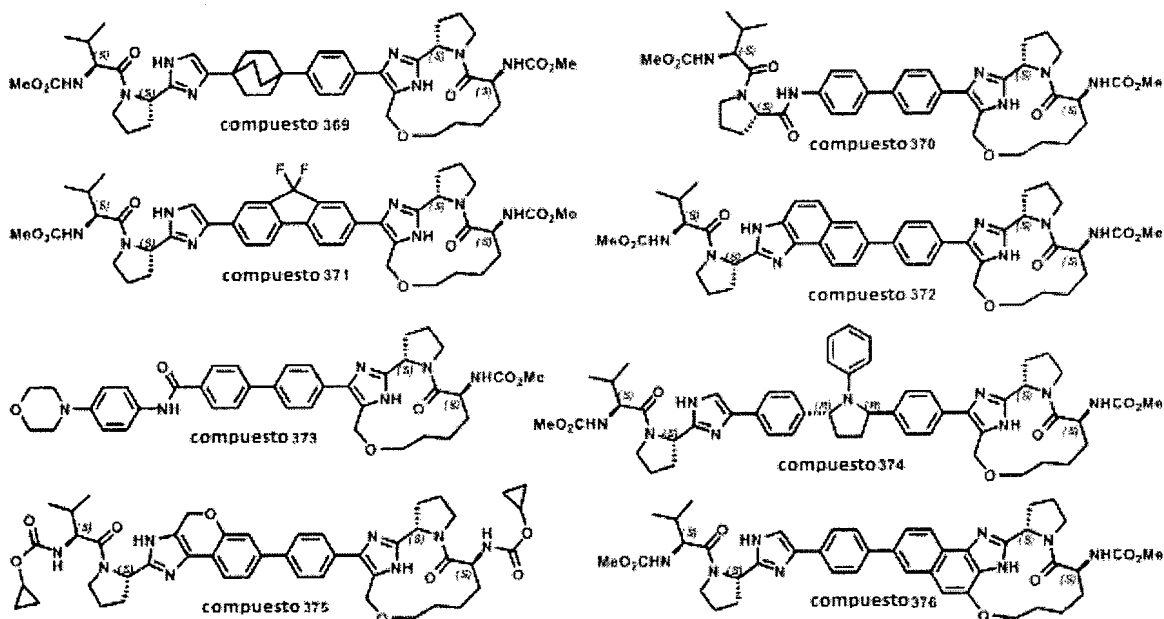
Compuestos 344-368

344	Compuesto 344
345	Compuesto 345
346	Compuesto 346
347	Compuesto 347
348	Compuesto 348

349	
350	
351	
352	
353	
354	
355	
356	
357	
358	
359	

360	
361	
362	
363	
364	
365	
367	
368	

Compuestos 369-376



10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una combinación de compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

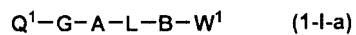
11. La composición farmacéutica de la Reivindicación 10, que comprende además un agente seleccionado entre interferón, interferón pegilado, ribavirina, amantadina, un inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de la polimerasa del VHC, un inhibidor de la helicasa del VHC, o un inhibidor del sitio interno de entrada al ribosoma.

12. La composición de la Reivindicación 10, que comprende además un inhibidor del citocromo monooxigenasa P450 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. La composición de la Reivindicación 11, en donde el inhibidor del citocromo monooxigenasa P450 es ritonavir.

14. Un proceso para preparar un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, que comprende:

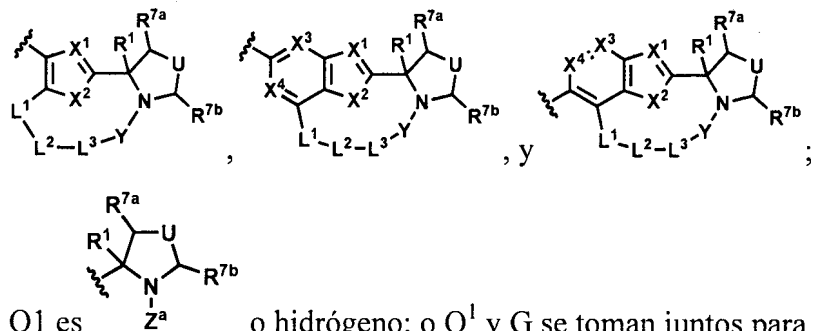
- i) preparar un compuesto de Fórmula (1-I-a):



a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición, metátesis con cierre de anillo u otra reacción de cierre de anillo intramolecular tales como la reacción Diels-Alder, formación de amidas (lactama), aminación reductiva, oximación, formación de ésteres (lactonización), formación de carbamatos o ureas;

en donde:

W¹ se selecciona independientemente del grupo que consta de:

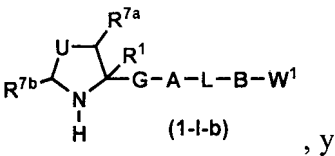


X³ y X⁴ en cada ocurrencia son cada uno independientemente N o C(R¹²); y
R¹² en cada ocurrencia es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido u O (alquilo C₁-C₄);

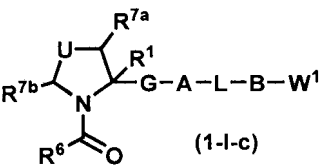
Z^a es independientemente un grupo protector amino o -C(O)-R⁶; donde R⁶ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, amino protegido, u O(alquilo C₁-C₄); y

A, B, G, L, U, X¹, X², L¹, L², L³, R¹, R^{7a} y R^{7b} son como se definen en la Reivindicación 1;

ii) cuando Q¹ es , en donde Z^a es un grupo protector amino, selectivamente desproteger un compuesto de la Fórmula (1-Ia) para proporcionar la amina correspondiente de la Fórmula (1-Ib):

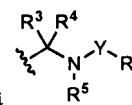


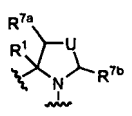
iii) *capping* del grupo amino liberado de un compuesto de la Fórmula (1-Ib) con LG-C (O)-R⁶, en donde LG es un grupo saliente; para proporcionar el compuesto de la Fórmula (1-Ic):



ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- se eliminaron las Reivindicaciones 9, 11-21 y 25;

- en la Reivindicación 1 se limitó Q se limitó exclusivamente a , se incluyó la limitación de la antigua Reivindicación 9, es decir, se eliminó el alcance individual de los radicales L¹, L² y L³, se incluyó la definición para el grupo L¹-L²-L³ y se definió el alcance de R^x; se eliminó el alcance individual de los radicales R³, R⁴, y R⁵ y se limitó el

- alcance de  y se eliminaron los radicales U, R^{7a} y R^{7b};

- se modifican las Reivindicaciones 4-8 de acuerdo al nuevo alcance de la Reivindicación 1;
- se reenumeraron las antiguas Reivindicaciones 22-24 y 26, como nuevas Reivindicaciones 11-14, respectivamente

79

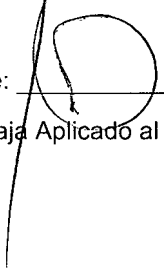
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0086551
		Bogotá D.C., Agosto 29 de 2013 - 12:45:47

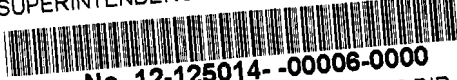
RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS					NI 830.122.870	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	493215984	29/08/2013	23.536.000.00	

*** Conceptos Pagados ***						
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO			Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION			125.000.00	125.000.00
						\$125.000.00
=====						

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-125014- -00006-0000
Fecha: 2013-09-05 16:39:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 19