

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-093545- -00018-0000

Fecha: 2011-02-28 18:18:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 45

Re: P1.-INTERMUNE, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS MACROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN VIRAL".-Clase C07D 487/04-Expediente número 06-093.545.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 3 de Diciembre de 2010.
2. De conformidad con las objeciones expuestas en su Concepto Técnico No. **4259**, el señor Examinador ha establecido que la presente solicitud no cumple con los requisitos de Claridad de las Reivindicaciones y Unidad de Invención de acuerdo con las disposiciones de los artículos 30 y 25 de la Decisión Andina 486 de 2000, respectivamente. Adicionalmente, el señor Examinador ha establecido que tampoco cumple con el artículo 14 de la mencionada Decisión, dada la presencia de reivindicaciones dirigidas a proteger un uso.

Con el fin de dar respuesta a las anteriores observaciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan plenamente sus objeciones, tal como se ilustra a continuación.

3. **CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES**

De acuerdo con las objeciones presentadas por el señor Examinador, el capítulo reivindicatorio que ha sido estudiado no cumple con los requisitos de claridad y concisión exigidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, toda vez que:

(i) *Existe falta de claridad y precisión en el lenguaje técnico empleado para definir las connotaciones de los diversos radicales que hacen parte de las fórmulas estructurales generales reveladas, toda vez que se utilizan denominaciones genéricas para las funciones químicas en lugar del número de átomos y heteroátomos que las conforman;*

(ii) *Existe un número muy alto de alternativas de sustitución para las estructuras de fórmula (I), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XVIII) y relacionadas, afectando la concisión del capítulo reivindicatorio;*

(iii) *Se presenta un número excesivamente alto de reivindicaciones independientes, correspondientes a las reivindicaciones 1, 69, 120, 170, 192, 194 y 197;*

(iv) *Se repite innecesariamente la materia contenida en las reivindicaciones 1 y 192, siendo el caso de las reivindicaciones 70, 193 y 222;*

(v) *No existe sustento para aquellas reivindicaciones que pretenden proteger combinaciones de los compuestos de fórmula general con análogos de nucleósidos; y*

(vi) *En relación con la reivindicación 170 en particular, no se acepta la definición proporcionada para los grupos Z y P₁', toda vez que tales grupos han sido definidos mediante la unidad de la proteasa a la cual se deben unir.*

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las siguientes modificaciones realizadas por el solicitante sobre el capítulo reivindicatorio actualmente presentado y por medio de las cuales se superan completamente las observaciones anteriormente señaladas, toda vez que dichos cambios corresponden a una significativa restricción del alcance de la materia objeto que se desea proteger, estando dicha limitación adecuadamente fundamentada en las realizaciones ejemplificadas en el texto de la memoria descriptiva.

Modificaciones al capítulo reivindicatorio estudiado:

Reivindicación 1:

(i) Se introdujo la expresión "o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo" después de la representación estructural de la fórmula general I, cuyo sustento se puede encontrar en los párrafos [0128] y [0892] de la descripción;

(ii) Se eliminaron los siguientes significados de posibles sustituyentes para los anillos centrales correspondientes al grupo Q: "H", "nitro", "C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno", "hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo sustituido, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alcoxi sustituido", "piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, sulfonamido, urea, tiourea, amido, ceto, carboxilo, carbamilo, sulfuro, sulfóxido, sulfona, amino, alcoxi-amino, alcoxi-heterociclilo, alquil-amino, alquil-carboxi, carbonilo"; se reemplazó el término "C_{6 o 10} arilo" por el término "fenilo"; y se introdujeron los siguientes grupos específicos: "C₂ alcoxi sustituido con imidazol, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo" y "C(O)NHCH₂CH₃, C(O)OH, OCH₂CH₂NH(C₁₋₃ alquilo), OCH₂CH₂N(C₁₋₃ alquilo)₂, CH₂CH₂N(CH₃)₂, C(O)OCH₂CH₃";

(iii) Cuando Q corresponde a R¹-R², se eliminaron los siguientes significados para R¹: "C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo", "pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol", "oxazol, imidazol, isoxazol", "isotiazol", "isoquinolina", y los siguientes sustituyentes: "nitro, hidroxi", "C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno" e "hidroxi-C₁₋₆ alquilo"; y los siguientes significados para R²: "piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol", e "isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol", y los siguientes sustituyentes: "NR⁶R⁷", "ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro"

(iv) El radical R^4 corresponde ahora a hidrógeno únicamente, de forma tal que se eliminaron las siguientes posibilidades de su significado: " C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, fenilo, o bencilo, dicho fenilo o bencilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro";

(v) Se eliminaron las siguientes posibilidades de R^5 : " C_{1-6} alquilo", " $C(S)NR^6R^7$ " y " $S(O)_2R^6$ ";

(vi) Se eliminó la posibilidad de que los radicales R^6 y R^7 correspondan a " C_{4-10} alquilocicloalquilo", y se cancelaron los siguientes sustituyentes para dichos grupos: "nitro, hidroxilo", " C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, hidroxio- C_{1-6} alquilo";

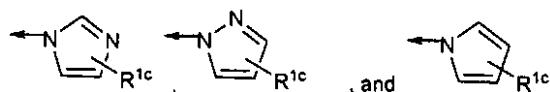
(vii) Se modificó la definición del radical R^8 con el fin de definir que el grupo C_{1-6} alquilo es el único que puede estar opcionalmente sustituido con fenilo y se eliminaron todas las demás posibilidades correspondientes a la expresión "todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro";

(viii) Radical Y: se eliminó la siguiente expresión: "todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo"; se reemplazó la expresión " C_6 o 10 arilo" por "fenilo o naftilo", y se eliminaron de los posibles sustituyentes para estos grupos las siguientes posibilidades: "hidroxilo", " C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno", "hidroxio- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro". También se eliminó la posibilidad de que R^9 , que hace parte de la definición de Y, corresponda al grupo "(CO)OH". Adicionalmente, se definió que cuando R^9 corresponde a un anillo heteroaromático es "un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre" el cual ya no puede estar sustituido por "ciano, nitro, hidroxilo, o C_{1-6} alcoxi";

(ix) Los grupos R^{1a} y R^{1b} que hacen parte de la definición de Y han sido restringidos de forma tal que en la primera opción dada ya no pueden tomar el valor de " C_{4-10} alquilocicloalquilo" y los grupos restantes ya no pueden ser sustituidos por "halo, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo"; en la segunda opción se ha reemplazado " C_6 o 10 arilo" por "fenilo", el cual ya no puede estar sustituido por "nitro, hidroxilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, hidroxio- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro"; y en la tercera opción se ha eliminado la expresión "heterociclo, que es";

(x) El grupo $NR^{1a}R^{1b}$ se ha definido como "una amina de cicloalquilo de tres a seis miembros, que optativamente tiene uno a tres heteroátomos incorporados en el anillo seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno y oxígeno" y en consecuencia se ha

eliminado la expresión "y que es optativamente sustituido entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C₁₋₆ alcoxi, amido, o fenilo, o NR^{1a}R^{1b} es un heteroarilo que se selecciona del grupo compuesto por:



donde R^{1c} es H, halo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₃₋₆ cicloalcoxi, NO₂, N(R^{1d})₂, NH(CO)R^{1d}, o NH(CO)NHR^{1d}, donde cada R^{1d} es independientemente H, C₁₋₆ alquilo, o C₃₋₆ cicloalquilo,

o R^{1c} es NH(CO)OR^{1e}, donde R^{1e} es C₁₋₆ alquilo o C₃₋₆ cicloalquilo"

(xi) Adicionalmente, se ha señalado que cuando el grupo V corresponde a O o S, W ya no puede ser "CR¹⁵"; y que cuando V es NH, entonces W ya no puede ser "CR¹⁵" y que dicho grupo R¹⁵ ya no puede tomar los valores de "C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro";

(xii) El radical R²¹ corresponde ahora a "C₁₋₆ alquilo, o C₃₋₇ cicloalquilo" únicamente y por lo tanto se han eliminado los significados de: "C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R²¹ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxilo-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R²¹ es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi";

(xiii) El radical R²² corresponde ahora a "C₁₋₆ alquilo" únicamente y por lo tanto se han eliminado los significados: "C₃₋₇ cicloalquilo, o C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo";

(xiv) Se ha incluido la frase "con respecto a la Fórmula II, III, o IV" después de las fórmulas estructurales generales de dichos compuestos, con el fin de hacer más clara la reivindicación 1 al señalar que los significados de los grupos (aa) a (qq) son aplicables únicamente a las fórmulas II, III o IV; y

(xv) Para terminar con las modificaciones realizadas a la reivindicación 1, me permito señalar que se ha introducido la expresión "(rr) Z es un sistema de anillo arilo o heteroarilo fusionado o agregado" al final de la misma, la cual tiene su sustento en el párrafo [0336] de la memoria descriptiva.

Reivindicaciones 2 a 20: corresponden a las reivindicaciones 2 a 20 actualmente presentadas.

Reivindicación 21: ha sido cancelada. De conformidad con dicha eliminación, las reivindicaciones 22 a 28 actualmente presentadas han sido reenumeradas como **reivindicaciones 21 a 27** y sus dependencias se han corregido de acuerdo con dichos cambios.

Reivindicaciones 29 a 68 actualmente presentadas: han sido eliminadas.

Reivindicación 28 (correspondiente a la actual 69):

(i) Se introdujo la expresión "o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo" después de la representación estructural de la fórmula general XI, cuyo sustento ya ha sido señalado anteriormente:

(ii) Literal (a): se realizaron las mismas modificaciones y limitaciones ya explicadas para los grupos R^{1a} , R^{1b} y $NR^{1a}R^{1b}$ de la reivindicación 1:

(iii) Literal (d): se realizaron las mismas modificaciones y limitaciones ya señaladas para los grupos V y W de la reivindicación 1

(iv) Literal (e): los grupos R^{21} y R^{22} se han definido de la siguiente forma "son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o tiazolilo optativamente sustituido con C_{1-6} alquilo". En este sentido, se han eliminado las siguientes expresiones: "nitro", " C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenoilo", "hidroxilo- C_{1-6} alquilo", " C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro", " C_{6-10} arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo", "oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, $S(O)_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8 ($m = 0, 1$ o 2), o $NHS(O)_2R^8$; dicho tienilo, pirimidilo, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6-10} arilo, piridilo, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro",

Para los grupos R^{10} y R^{11} : se eliminaron las expresiones " C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{6-10} arilo, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, o $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6-10} arilo, en la definición de R^{12} y R^{13} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{1-6} alcoxi,

hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro" y " R^{10} y R^{11} se combinan como O",

Los grupos R^{12} y R^{13} : corresponden ahora cada uno a un átomo de hidrógeno, eliminando las siguientes posibilidades " C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_6 o 10 arilo, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_6 o 10 arilo, en la definición de R^{12} y R^{13} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{12} y R^{13} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo",

El radical R^{20} : ha sido definido ahora como hidrógeno únicamente, cancelando las siguientes posibilidades " C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_6 o 10 arilo, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, o $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_6 o 10 arilo, en la definición de R^{12} y R^{13} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro",

De conformidad con las anteriores modificaciones, se ha eliminado también la expresión "donde $n = 0-4$ ":

Los grupos R^6 y R^7 : se han definido en forma independiente como H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo, eliminando por tanto las posibilidades de " C_{4-10} alquilocicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro". De igual forma, se han eliminado las posibilidades de "indolinilo" y "pirrolidinilo" cuando se toman en forma conjunta con el átomo de nitrógeno al que están unidos,

El radical R^{2a} : se han eliminado los siguientes significados para dicho grupo: " C_{1-6} alquilo, " C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo", "pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol", "oxazol, imidazol, isoxazol", "isotiazol" e "isoquinolina", así como las siguientes posibilidades

de sustituyentes: "nitro, hidrox i", "C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alqu ilcicloalquilo, C₂₋₆ alqu enilo", e "hidrox i-C₁₋₆ alquilo",

El radical R^{2b}: se han eliminado los siguientes significados para dicho grupo: "piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol" e "isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol", así como las siguientes posibilidades de sustituyentes: "NR^{2c}R^{2d}" y "ciano, nitro, hidrox i, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alqu ilcicloalquilo, C₂₋₆ alqu enilo, C₁₋₆ alcoxi, hidrox i-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro", y

Los grupos R^{2c} y R^{2d}: se han definido en forma independiente como H, o C₁₋₆ alquilo, eliminando por tanto las posibilidades de: "C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alqu ilcicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidrox i, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alqu ilcicloalquilo, C₂₋₆ alqu enilo, hidrox i-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro". De manera similar, cuando se toman en forma conjunta con el átomo de nitrógeno al que están unidos corresponden únicamente a morfolino, de forma tal que se han eliminado las posibilidades de "indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo";

(v) Literal (f): el grupo R⁴ ha sido modificado para eliminar las siguientes posibilidades de su significado: "C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alqu ilcicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidrox i, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alqu ilcicloalquilo, C₂₋₆ alqu enilo, C₁₋₆ alcoxi, hidrox i-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro";

(vi) Literal (g): del grupo R⁵ se han eliminado las siguientes posibilidades de su significado: C₁₋₆ alquilo, C(S)NR⁶R⁷, o S(O)₂R⁸;

(vii) Literal (h): en el grupo R⁸ se ha incluido la expresión "dicho C₁₋₆ alquilo está optativamente sustituido con fenilo" y se ha eliminado la expresión "todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidrox i, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o R⁸ es C₆ o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidrox i, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alqu ilcicloalquilo, C₂₋₆ alqu enilo, C₁₋₆ alcoxi, hidrox i-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro";

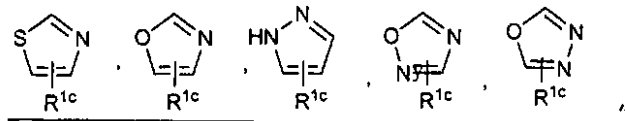
Reivindicación 29 (reivindicación 70 actualmente presentada):

(i) Se introdujo la expresión "o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo" después de la representación estructural de la fórmula general XII, cuyo sustento ya ha sido señalado anteriormente;

(ii) Literal (a): para los grupos R^{1a} y R^{1b} se ha eliminado la posibilidad de que dichos grupos correspondan a "C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo", así como que los grupos restantes puedan ser sustituidos por los sustituyentes "halo" y "nitro, C₁₋₆ alcoxi, amido, o fenilo".

Adicionalmente, también en el literal (a) se ha eliminado la expresión:

"heteroarilo que se selecciona del grupo compuesto por:



Finalmente, se ha señalado que $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina de cicloalquilo de tres a seis miembros, que optativamente tiene uno a tres heteroátomos incorporados en el anillo seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno y oxígeno, y en consecuencia se ha eliminado la expresión "y que es optativamente sustituido entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C₁₋₆ alcoxi, amido, o fenilo";

(iii) Literal (d): se eliminaron las posibilidades "C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo" y "fenilo" del significado de R^6 y R^7 ;

(iv) Literal (f): se eliminó la posibilidad "halo" de la definición de R^{10} y R^{11} ;

(v) Literal (g): se definió que R^{12} y R^{13} son cada uno hidrógeno, eliminado entonces la posibilidad de que sean "halo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C_{6 o 10} arilo, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 átomos de halo";

Reivindicación 30 (reivindicación 71 actualmente presentada):

(i) Se introdujo la expresión "o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo" después de la representación estructural de la fórmula general XIII, cuyo sustento ya ha sido señalado anteriormente;

(ii) Literal (a): se ha modificado en la misma forma como se señaló para la nueva reivindicación 29 anterior;

(iii) Literal (d): se eliminaron las posibilidades de "C₃₋₇ cicloalquilo", "C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo" y "fenilo" para los grupos R^6 y R^7 ;

Reivindicación 31 (reivindicación 72 actualmente presentada):

(i) Se introdujo la expresión "o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo" después de la representación estructural de la fórmula general XIV, cuyo sustento ya ha sido señalado anteriormente;

(ii) Literal (a): se ha modificado en la misma forma como se señaló para la nueva reivindicación 29 anterior;

(iii) Literal (b): se ha reemplazado la expresión " C_6 o C_{10} arilo" por la expresión más restringida "fenilo o naftilo" y se han eliminado las siguientes opciones de los posibles sustituyentes sobre tales grupos: "nitro, hidroxí", " C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo", e "hidroxí- C_{1-6} alquilo". Adicionalmente, se ha limitado la definición de los grupos R^{2c} y R^{2d} mediante la eliminación de los significados de "H" y " C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{2c} y R^{2d} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo";

(iv) Literal (d): se eliminaron las posibilidades de " C_{4-10} alquilocicloalquilo" y "fenilo" de la definición de los grupos R^6 y R^7 ;

Reivindicaciones 32 a 38: corresponden a las reivindicaciones 73 a 79 actualmente presentadas, sus dependencias se han modificado de conformidad con los cambios realizados.

Reivindicaciones 80 a 119 actualmente presentadas: han sido eliminadas.

Reivindicación 39 (120 actualmente presentada):

(i) Se ha modificado el preámbulo con el fin de hacerla dependiente de la reivindicación 1

(ii) Literal (a): se han eliminado las expresiones " C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo", "pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol", "oxazol, imidazol, isoxazol", "isotiazol", e "isoquinolina" de los posibles significados para el grupo R^1 , así como también se han eliminado las expresiones "nitro, hidroxí", " C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo", e "hidroxí- C_{1-6} alquilo" del grupo de posibles sustituyentes para R^1 ;

(iii) Literal (b): el grupo R^2 ha sido definido como "H, fenilo optativamente sustituido con hasta tres halo, o imidazol", razón por la cual se han eliminado las expresiones "piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol" e "isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR^5R^6 , halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro";

(iv) Literal (c): el grupo R^3 corresponde ahora únicamente a H, de forma tal que se ha eliminado la expresión " C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro";

(v) Literal (d): se han eliminado las expresiones " C_{1-6} alquilo", " $C(S)NR^5R^6$ " y " $S(O)_2R^7$ " de la definición de R^4 ;

(vi) Literal (e): se ha eliminado la expresión " C_{4-10} alquilocicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro" de la definición de los grupos R^5 y R^6 cuando corresponden a grupos independientes, y la expresión "indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo" cuando se consideran en forma conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos.

(vii) Literal (f): se ha modificado la definición para R^7 señalando que el grupo C_{1-6} alquilo es el único opcionalmente sustituido con fenilo, eliminado la expresión "todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^7 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro";

(viii) Literal (g): se ha eliminado la expresión "hidroxilo" de la definición de R^8 .

Reivindicación 40 (reivindicación 121 actualmente presentada):

(i) Se han eliminado las opciones de "nitro, hidroxilo", " C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo" e "hidroxilo- C_{1-6} alquilo" de la lista de posibles grupos sustituyentes para R^1 , de conformidad con las modificaciones realizadas a la reivindicación 39.

(ii) El grupo R^2 ha sido definido como " H , fenilo optativamente sustituido con hasta 1-2 halo", por lo cual se ha eliminado la expresión "piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, isoxazol, o pirazol, cada uno optativamente sustituido con hasta 1-2 NR^5R^6 , halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro";

(iii) Sobre los grupos R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se han realizado las mismas limitaciones ya explicadas para los grupos R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 de la reivindicación 39;

Reivindicación 41 (reivindicación 122 actualmente presentada):

(i) Se ha eliminado la expresión "hidroxilo" de las definiciones dadas para los sustituyentes de R^1 ;

(ii) Se ha eliminado la expresión "hidroxilo, C_{1-3} alquilo, alquilo, o C_{1-3} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro" para el grupo R^2 ;

(iii) Se ha eliminado la expresión " C_{1-6} alquilo" para R^4 ;

(iv) Se ha eliminado la expresión " C_{4-10} alquilocicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro" de la definición de R^6 ;

(v) Se ha modificado la definición para R^7 señalando que el grupo C_{1-6} alquilo es el único opcionalmente sustituido con fenilo, eliminando la expresión "*todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo o fenilo; o R^7 es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta un halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro*";

(vi) Se ha eliminado la expresión "hidroxilo" de la definición para el grupo R^8 ;

Reivindicaciones 42 a 48: corresponden a las reivindicaciones 123 a 129 actualmente estudiadas, en las cuales se han modificado sus dependencias de conformidad con los cambios realizados al capítulo reivindicatorio.

Reivindicaciones 130 a 169 actualmente presentadas: han sido eliminadas.

Reivindicación 49 (reivindicación 170 actualmente presentada):

(i) Se ha modificado el preámbulo con el fin de hacerla dependiente de la reivindicación 1 y se introdujo la expresión "*o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo*";

(ii) Literal (a): Se ha señalado que los grupos Z y P_1' juntos corresponden a Y tal como fue definido en la reivindicación 1, de forma tal que se han eliminado las expresiones "*un grupo configurado para unirse a través de un hidrógeno a una Unidad His57 imidazol de la NS3 proteasa y para unirse a través de un hidrógeno a un átomo de nitrógeno de NS3 proteasa Gly137*" y "*(b) P_1' es un grupo configurado para formar una interacción no polar con al menos una unidad de bolsillo S_1' de NS3 proteasa seleccionada del grupo formado por Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42, y Fe43*";

(iii) Literal (b) (antes literal c): se ha reemplazado la expresión "entre 1 y 5" por "entre 2 y 5", limitando así la definición del grupo L;

(iv) Los literales (d), (e) y (f) corresponden ahora a los literales (c), (d) y (e) dados los cambios arriba señalados;

(v) Literal (f) (antes literal g): se ha eliminado la expresión " C_{4-10} alquilocicloalquilo" de la lista de posibles definiciones para los grupos R^6 y R^7 , así como también se han eliminado las opciones "nitro, hidroxil" y " C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenoil, hidroxil- C_{1-6} alquilo" de los posibles sustituyentes para el grupo fenilo;

(vi) Literal (g) (antes literal h): Se ha modificado la definición de R^8 señalando que el grupo C_{1-6} alquilo es el único opcionalmente sustituido con fenilo, eliminado la expresión "*todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxil, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenoil, C_{1-6} alcoxi, hidroxil- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro*";

(vii) Se ha incluido la frase "con respecto a la Fórmula **II**, **III**, o **IV**" después de las fórmulas estructurales generales de dichos compuestos, con el fin de hacer más clara la reivindicación 49 al señalar que los significados de los grupos (aa) a (qq) son aplicables únicamente a las fórmulas II, III o IV;

(viii) Finalmente, se ha introducido la expresión "**(rr) Z es un sistema de anillo arilo o heteroarilo fusionado o agregado**" al final de la misma, la cual tiene su sustento en el párrafo [0336] de la memoria descriptiva;

Reivindicación actual 171: Se ha eliminado como consecuencia de la modificación realizada en el literal (b) de la reivindicación 49, señalada anteriormente.

Reivindicaciones 176, 179, 184, 186, 191 a 197 y 222 a 224 actualmente presentadas: han sido eliminadas.

Como consecuencia de lo anterior, las **reivindicaciones 172 a 175, 177, 178, 180 a 183, 185, 187 a 190 y 198 a 221 actualmente presentadas han sido reenumeradas como reivindicaciones 50 a 53, 54, 55, 56 a 59, 60, 61 a 64 y 65 a 88**, respectivamente, en las cuales se han modificado sus respectivas dependencias de conformidad con los cambios realizados;

Reivindicaciones 55 y 60 (178 y 185 actualmente presentadas): se ha introducido la expresión "o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo"; y

Finalmente, en las **reivindicaciones 77, 79, 81, 83, 85 y 87 (correspondientes a las 210, 212, 214, 216, 218 y 220 actualmente presentadas, respectivamente)** se modificó el número de átomos que conforman el grupo de unión L, pasando de "entre 1 y 5 átomos" a "entre 2 y 5 átomos".

De conformidad con las modificaciones anteriormente expuestas, el señor Examinador podrá apreciar que el solicitante ha acogido y acatado cada una de sus sugerencias, superando así las objeciones por falta de claridad planteadas en se Concepto Técnico No. **4259**, toda vez que:

(i) Ya no se utilizan denominaciones genéricas para las funciones químicas que conforman las fórmulas generales reivindicadas y en su lugar se señalan claramente el número de átomos y heteroátomos que las conforman, con base en los ejemplos proporcionados a lo largo de la memoria descriptiva;

(ii) De conformidad con las fuertes limitaciones introducidas, ya no existe un número muy alto de alternativas de sustitución para las estructuras de fórmula (I), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XVIII) y relacionadas que afecte la concisión de la materia ahora reclamada;

(iii) La única reivindicación independiente del capítulo reivindicatorio ahora modificado corresponde a la reivindicación 1, superando así la objeción fundamentada en la presencia de un número excesivamente alto de reivindicaciones independientes, dado que las reivindicaciones 28, 39 y 49 correspondientes a las reivindicaciones 69, 120 y 170, se han hecho dependientes y las reivindicaciones independientes 192, 194 y 197 han sido eliminadas;

(iv) Ya no se repite la materia contenida en las reivindicaciones 1 y 70 (nueva reivindicación 29), toda vez que en el literal (a) de la reivindicación 29 se ha definido el tipo de sistema heterocíclico que forman los radicales R^{1a} y R^{1b} ; y se han eliminado las reivindicaciones 192, 193 y 222;

(v) Se han eliminado todas aquellas reivindicaciones que pretendían protección para combinaciones de los compuestos de fórmula general con análogos de nucleósidos; y

(vi) En relación con la reivindicación 170 en particular, se ha modificado la definición para los grupos Z y P_1' , señalando que corresponden al grupo Y tal como fue definido en la reivindicación 1, definiéndolos así a través de características estructurales y no mediante la unidad de la proteasa a la cual se deben unir.

En conexión con lo anterior, me permito señalar que las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio **no amplían de ninguna forma** el alcance de protección originalmente solicitado, toda vez que los cambios realizados corresponden a una significativa limitación de la materia objeto actualmente reclamada, realizada con el fin de definir en forma más clara y concisa los límites de la protección solicitada.

Adicionalmente, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio ahora modificado se encuentra conformado por 88 reivindicaciones.

Como consecuencia de los cambios efectuados y de las aclaraciones y comentarios proporcionados, me permito manifestar que el solicitante ha superado plenamente las observaciones expuestas por el señor Examinador en relación con el requisito de Claridad de la presente solicitud, cumpliendo así con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

De otra parte, el señor Examinador ha señalado en su Concepto Técnico que la presente solicitud no cumple con las disposiciones del Artículo 14 de la Decisión 486 dada la presencia de las reivindicaciones 29, 30, 46, 53, 80, 81, 94, 107, 130, 131, 144 y 157, toda vez que las mismas definen un compuesto en términos de su uso terapéutico y farmacológico.

Sobre este particular, me permito dirigir nuevamente la atención del señor Examinador a las modificaciones anteriormente descritas, de conformidad con las cuales podrá apreciar que las reivindicaciones señaladas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio presentado junto con esta respuesta, de forma tal que se supera en forma definitiva la objeción bajo discusión, cumpliendo así con las exigencias del mencionado Artículo 14 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. UNIDAD DE INVENCION

Finalmente, el señor Examinador ha establecido que la presente invención no cumple con el requisito de Unidad de Invención con base en dos razones principales, a saber:

(i) *"Por medio de un análisis a priori encontró que existe un número considerable de alternativas frente las cuales no existe un concepto común e inventivo" de forma tal "esta Superintendencia encuentra que existen tantos grupos inventivos como cláusulas independientes"; y*

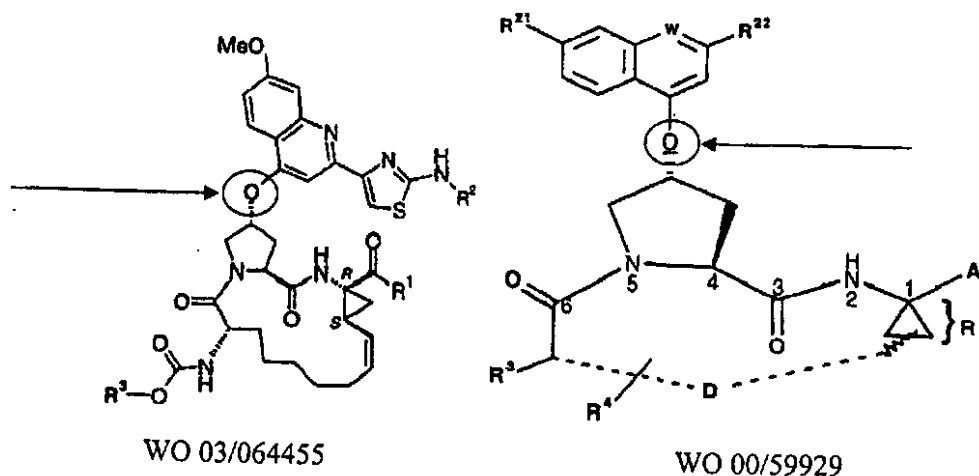
(ii) *"La estructura de fórmula (I) reivindicada se encuentra anticipada por el estado del arte, por lo que el análisis a posteriori, es decir, en virtud de las enseñanzas del documento WO0059929, confirma la falta de unidad de invención" y "existen estructuras anticipadas por el estado del arte divulgado en WO03064455, tal es el caso del grupo inventivo constituido por la cláusula independientes 170 y la modalidad de la cláusula dependiente 177".*

En relación con el numeral (i) anteriormente señalado, me permito dirigir la atención del señor Examinador nuevamente al considerable número de modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, de conformidad con las cuales ya no se presenta una multiplicidad de reivindicaciones independientes, toda vez que todas las reivindicaciones dependientes se han hecho ahora dependientes de la reivindicación 1 y todas las fórmulas de carácter general han sido restringidas de acuerdo con el concepto común e inventivo representado por la fórmula general (I), ahora limitada con base en la información proporcionada en los ejemplos de la memoria descriptiva de la solicitud, de manera que se cumple con el requisito de Unidad de Invención *a priori*.

Adicionalmente, me permito resaltar que las reivindicaciones independientes de los grupos inventivos 5, 6 y 7 señalados en el Concepto Técnico No. **4259** han sido eliminadas por el solicitante, reforzando así el hecho de que existe un único concepto común e inventivo a todas las realizaciones reivindicadas, correspondiente a la fórmula general (I) restringida tal como se señaló en el punto anterior del presente escrito.

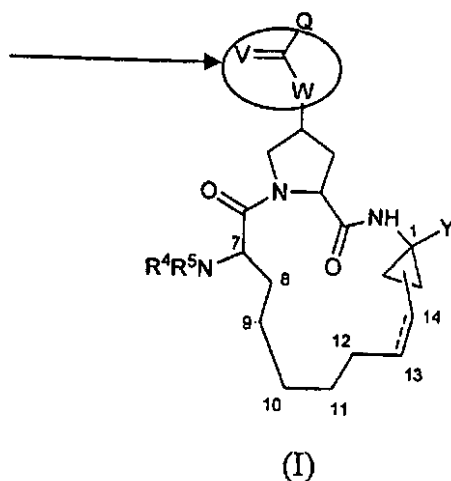
Ahora bien, en relación con el numeral (ii) arriba mencionado, me permito manifestar que la materia objeto de la presente solicitud también cumple con el requisito de Unidad de Invención *a posteriori*, toda vez que la fórmula general (I) es novedosa e inventiva respecto de las enseñanzas de los documentos WO 03/064455 y WO 00/59929, señalados en su Concepto Técnico, tal como me permito ilustrar a continuación.

En primer lugar, considero importante dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que los compuestos de la presente solicitud difieren de los compuestos revelados en las referencias WO 03/064455 y WO 00/59929 en detalles estructurales mucho más importantes que los posibles grupos sustituyentes sobre los radicales que conforman la estructura reivindicada. En este sentido, me permito señalar que de acuerdo con las enseñanzas reveladas en los documentos citados, los compuestos en los documentos WO 03/064455 y WO 00/59929 tienen las siguientes estructuras generales:



De conformidad con lo anterior, es completamente claro que los compuestos revelados en las referencias citadas presentan en forma obligatoria un grupo de unión entre el anillo de pirrolidinilo y el anillo bicclico fusionado correspondiente a un único átomo de oxígeno, tal como se ha indicado en la figura anterior.

Ahora bien, contrario a los compuestos descritos en los documentos WO 03/064455 y WO 00/59929, el grupo de unión de las reivindicaciones de la presente invención tal como han sido ahora modificadas **debe contener múltiples átomos**. Por ejemplo, la fórmula (I) de la reivindicación 1 tiene un grupo de unión entre el anillo de pirrolidinilo y el grupo Q correspondiente a una porción del tipo $-W-C(=V)-$ que contiene múltiple átomos, no un único átomo de oxígeno como en las enseñanzas de las referencias citadas.



Adicionalmente, en relación con la observación realizada particularmente acerca de la realización de las reivindicaciones 170 y 177 (renumeradas ahora como reivindicaciones 49 y 54, respectivamente), me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante ha modificado la definición originalmente dada para el grupo L, de forma tal que ahora corresponde a "un grupo de unión que consiste en entre 2 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por carbono, oxígeno, nitrógeno, hidrógeno, y azufre", preferiblemente "un grupo -W-C(=V)-, donde V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S o NH" (reivindicación 50), de forma tal que L no puede ser igual a O tal como fue señalado en el folio 1817 del Concepto Técnico No. **4259**.

Por todo lo anterior, es completamente claro que el concepto inventivo común a las diferentes realizaciones reivindicadas por el solicitante es claramente novedoso respecto de las enseñanzas de los documentos citados por el señor Examinador, por lo que no existe fundamento técnico para afirmar que "*La estructura de fórmula (I) reivindicada se encuentra anticipada por el estado del arte*", superando así las objeciones de falta de Unidad de Invención *a posteriori* expuestas en el Concepto Técnico No. **4259**.

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que la novedad y el nivel inventivo de los compuestos de la presente invención han sido reconocidos por la Autoridad del PCT que examinó la Solicitud Internacional PCT/US2005/01049, solicitud PCT correspondiente a la solicitud bajo discusión. De manera particular, la Autoridad del PCT encontró que las reivindicaciones con un grupo de unión conformado por múltiples átomos son novedosas e inventivas sobre los documentos WO 03/064455 y WO 00/59929. Específicamente, al citar al documento WO 03/064455 como el estado del arte más cercano, el Examinador Internacional afirmó que la variación estructural correspondiente a tener un grupo de la fórmula $-W-C(=V)-$ conectado al anillo de pirrolidina "*no podría ser deducido a partir de D1 [WO 03/064455] y no fue anunciado en D1*" (ver la sección V.3.2. de la Opinión Escrita de la Solicitud Internacional PCT/US2005/01049).

Por lo tanto, en vista de las modificaciones, aclaraciones y argumentos anteriormente presentados, se puede afirmar que las reivindicaciones 1 a 88 que conforman el capítulo reivindicatorio ahora modificado cumplen con los requisitos de Claridad y Unidad de Invención objetados por el señor Examinador, así como también los de Novedad y Nivel Inventivo frente a las referencias señaladas en el Concepto Técnico No. **4259** para la evaluación *a posteriori* de la Unidad Inventiva.

En consecuencia, el objeto de la presente solicitud como ha sido modificado cumple con las disposiciones de los Artículos 14, 25 y 30 de la Decisión Andina 486 de 2000 señalados en el análisis de patentabilidad realizado por el señor Examinador, de forma tal que se superan completamente las observaciones expuestas en su Concepto Técnico No. **4259**.

6. Anexo al presente memorial me permito presentar copia de las páginas 559 a 594 que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por **88 reivindicaciones** modificadas como se expuso anteriormente.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701



En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPUBLICA DE COLOMBIA

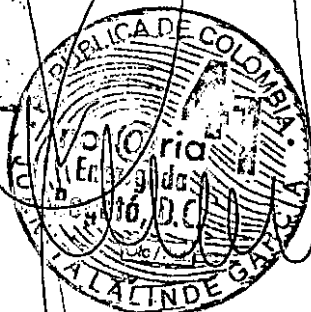
El Notario 41 del Círculo de Bogotá D.C. da fe de que compareció personalmente Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (e) con el número de identificación 39690713 y tarjeta profesional del 53215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella en el presente documento.
(C.C. No. 39.690.713 de Usaquén)

15 FEB. 2011


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

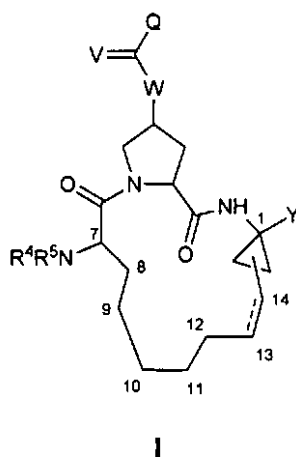
Alexia Melo
Gema Mesa
C.C. 33.691.486
Vale

Se vale lo repisado que dice "39.690.713" si vale.



REIVINDICACIONES:

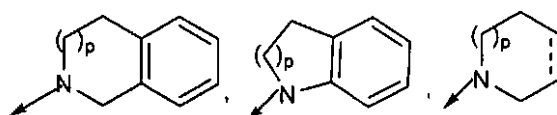
1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula I:



o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo,

donde:

Q es un anillo central que se selecciona entre:



donde el anillo central puede ser insustituido o sustituido con halo, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_2 alcoxi sustituido con imidazol, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo, fenilo, tiazolilo, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)OH$, $OCH_2CH_2NH(C_{1-3} \text{ alquilo})$, $OCH_2CH_2N(C_{1-3} \text{ alquilo})_2$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $C(O)OCH_2CH_3$, ciclopropilo espirocíclico, ciclobutilo espirocíclico, ciclopentilo espirocíclico, o ciclohexilo espirocíclico,

o Q es R^1-R^2 , donde R^1 es fenilo, piridina, furano, tiofeno, tiazol, pirazol, naftilo, quinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR^6R^7 , halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; y R^2 es H, fenilo, o imidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres halo;

R^4 es H;

R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, o $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, dicho C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con fenilo; o R^8 es C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahydrofurano unido a través de la posición C3 o C4 del anillo de tetrahydrofurano; o R^8 es un anillo tetrahidropiranilo unido a través de la posición C4 del anillo tetrahidropiranilo;

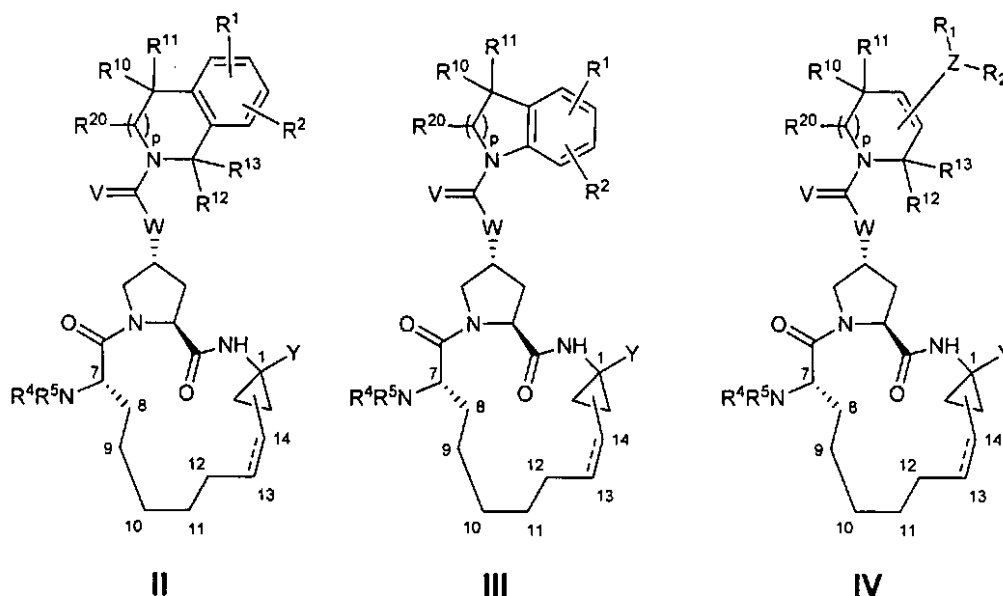
Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo; o R^9 es fenilo o naftilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alcoxi; o R^9 es un C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro, NR^6R^7 , $NR^{1a}R^{1b}$, o R^9 es un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y el cual está optativamente sustituido hasta dos veces con halo; o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo;

donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo optativamente sustituido entre una y tres veces con ciano,

o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H y fenilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro,

o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, o una molécula heterocíclica de cinco, seis o siete miembros, saturada o insaturada, que contiene desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno, y azufre,

con la salvedad de que el compuesto de Fórmula I no comprende un compuesto que tiene la Fórmula II, III, o IV:



- 561 -

NHC(O)R^8 , NHC(O)OR^8 , SO_mR^8 , $\text{NHS(O)}_2\text{R}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$, o $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}^9$ donde R^9 es imidazolilo o pirazolilo; dicho tienilo, pirimidilo, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_6 o 10 arilo, piridilo, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(bb) $m = 0, 1, \text{ o } 2$;

(cc) R^4 es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo fenilo o bencilo, dicho fenilo o bencilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(dd) R^5 es H, C_{1-6} alquilo, $\text{C(O)NR}^6\text{R}^7$, $\text{C(S)NR}^6\text{R}^7$, C(O)R^8 , C(O)OR^8 , $\text{S(O)}_2\text{R}^8$, o $(\text{CO})\text{CHR}^{21}\text{NH(CO)R}^{22}$;

(ee) R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

(ff) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo,

C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R⁸ es C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R⁸ es un anillo de tetrahydrofurano unido a través de la posición C3 o C4 del anillo de tetrahydrofurano; o R⁸ es un anillo tetrahydropirano unido a través de la posición C4 del anillo tetrahydropirano;

(gg) Y es una sulfonamida de la fórmula -C(O)NHS(O)₂R⁹, donde R⁹ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, o C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo, o R⁹ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R⁹ es un a C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro, NR⁶R⁷, o (CO)OH, o R⁹ es un anillo heteroaromático optativamente sustituido hasta dos veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, o C₁₋₆ alcoxi; o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo;

(hh) R¹⁰ y R¹¹ son cada uno en forma independiente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C_{6 o 10} arilo, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, (CH₂)_nNR⁶R⁷, (CH₂)_nC(O)OR¹⁴ donde R¹⁴ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, o C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o R¹⁴ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6 o 10} arilo, en la definición de R¹⁰ y R¹¹ es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆

alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R^{10} y R^{11} se combinan como O;

(iii) $p = 0$ o 1 ;

(jj) R^{12} y R^{13} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, en la definición de R^{12} y R^{13} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{12} y R^{13} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R^{12} y R^{13} son cada uno en forma independiente C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con $(CH_2)_nOR^8$;

(kk) R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es $C_{6 \text{ o } 10}$ arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o

C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6 o 10} arilo, en la definición de R¹² y R¹³ es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(II) n = 1-4;

(mm) V se selecciona entre O, S, o NH;

(nn) cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR¹⁵, o CR¹⁵; cuando V es NH, W se selecciona entre NR¹⁵ o CR¹⁵, donde R¹⁵ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

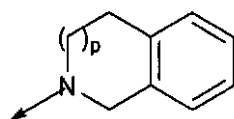
(oo) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

(pp) R²¹ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R²¹ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R²¹ es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi;

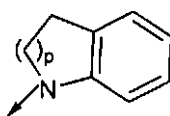
(qq) R²² es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; y

(rr) Z es un sistema de anillo arilo o heteroarilo fusionado o agregado.

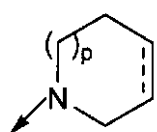
2. El compuesto de la reivindicación 0, CARACTERIZADO PORQUE el anillo central es:



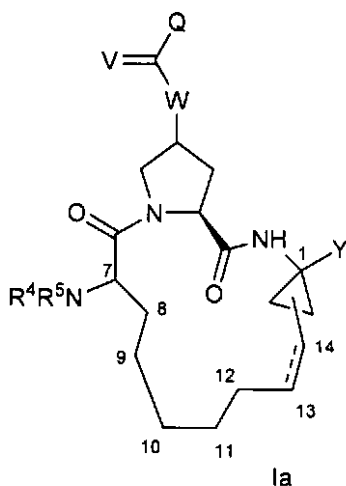
3. El compuesto de la reivindicación 0, CARACTERIZADO PORQUE el anillo central es:



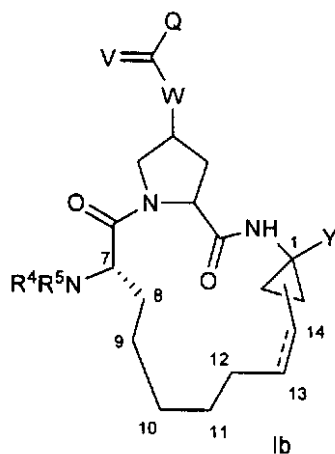
4. El compuesto de la reivindicación 0, CARACTERIZADO PORQUE el anillo central es:



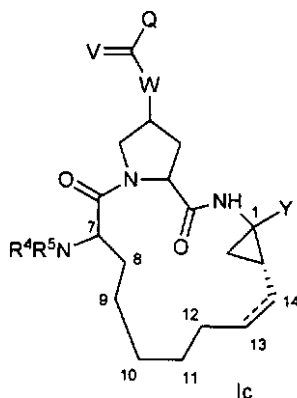
5. El compuesto de la reivindicación 0 CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula la:



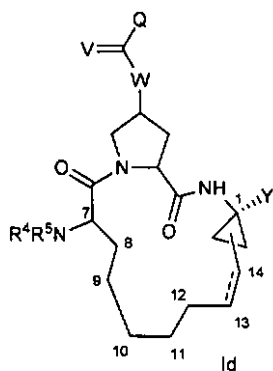
6. El compuesto de la reivindicación 0 CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula lb:



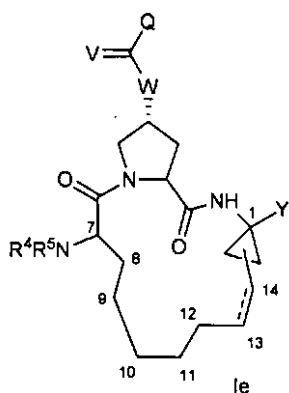
7. El compuesto de la reivindicación 0 CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula 1c:



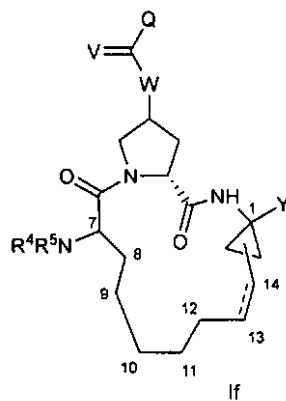
8. El compuesto de la reivindicación 0 CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula 1d:



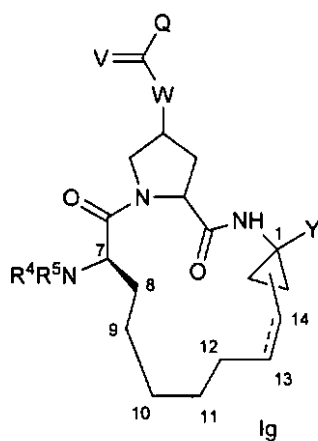
9. El compuesto de la reivindicación 0 CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula 1e:



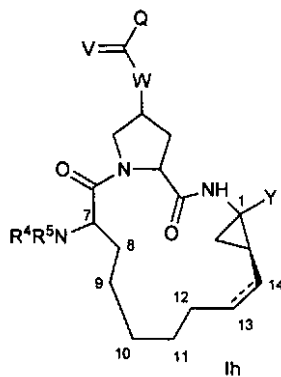
10. El compuesto de la reivindicación 0 CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula 1f:



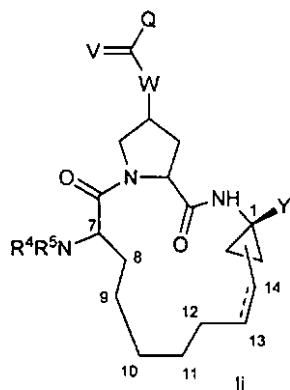
11. El compuesto de la reivindicación 0 CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula Ig:



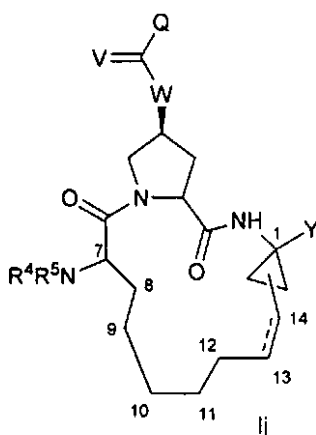
12. El compuesto de la reivindicación 0 CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula Ih:



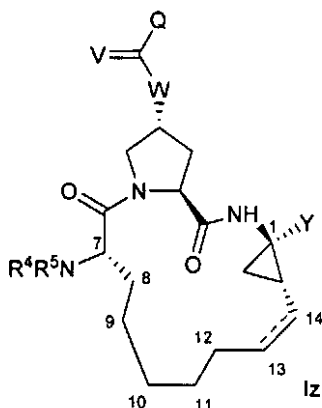
13. El compuesto de la reivindicación 0 CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula Ii:



14. El compuesto de la reivindicación 0 CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula Ij:



15. El compuesto de la reivindicación 0 CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula Iz:



16. El compuesto de la reivindicación 0, CARACTERIZADO PORQUE Y es sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 se selecciona entre el grupo formado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, y

$NR^{1a}R^{1b}$, donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo.

17. El compuesto de la reivindicación 0, CARACTERIZADO PORQUE Y es sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 se selecciona entre el grupo formado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, y $NR^{1a}R^{1b}$, donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo.

18. El compuesto de la reivindicación 0, CARACTERIZADO PORQUE Y es sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 se selecciona entre el grupo formado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, y $NR^{1a}R^{1b}$, donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo.

19. El compuesto de la reivindicación 0, CARACTERIZADO PORQUE Y es sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 se selecciona entre el grupo formado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, y $NR^{1a}R^{1b}$, donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo.

20. El compuesto de la reivindicación 0, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es cis.

21. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende:

- a) el compuesto de la reivindicación 0; y
- b) un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación libre de alcoholes y polioles.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, CARACTERIZADA PORQUE la formulación está libre de alcoholes de azúcar y cualquier poli (etilenglicol) (PEG).

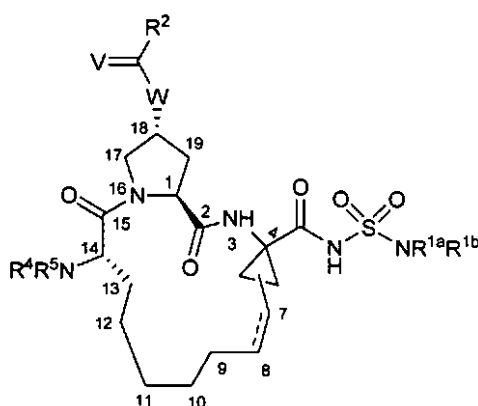
24. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación acuosa libre de cualquier excipiente que reduzca la polaridad en la formulación acuosa.

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de tableta.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de capsuleta.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de cápsula.

28. Un compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XI:



XI

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo,

donde:

(a) R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo optativamente sustituido entre una a tres veces con ciano;

o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H y fenilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o una molécula heterocíclica de cinco, seis o siete miembros, saturada o insaturada, que contiene desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno y azufre;

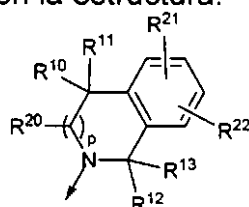
o $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina de cicloalquilo de tres a seis miembros, que optativamente tiene uno a tres heteroátomos incorporados en el anillo seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno y oxígeno;

(b) W es O o NH;

(c) V se selecciona entre O, S, o NH;

(d) cuando V es O o S, W se selecciona entre O, o NR^{15} ; cuando V es NH, W es NR^{15} , donde R^{15} es H;

(e) R^2 es una amina bicíclica con la estructura:



donde R^{21} y R^{22} son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o tiazolilo optativamente sustituido con C_{1-6} alquilo;

donde R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, o C_{1-6} alquilo; o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

donde $p = 0$ o 1 ;

donde R^{12} y R^{13} son cada uno H;

donde R^{20} es H;

donde R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo; o R^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

o R^2 es $R^{2a}R^{2b}$ cuando $W = NH$ y $V = O$, donde

R^{2a} es fenilo, piridina, furano, tiofeno, tiazol, pirazol, naftilo, quinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres $NR^{2c}R^{2d}$, halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

R^{2b} es H, fenilo, o imidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres halo;

dichos R^{2c} y R^{2d} son cada uno en forma independiente H, o C_{1-6} alquilo; o R^{2c} y R^{2d} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar morfolinilo;

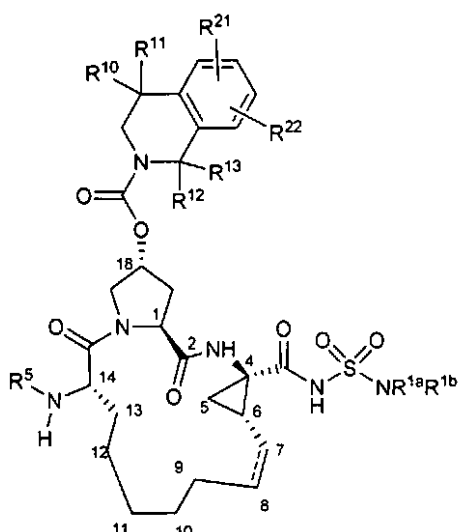
(f) R^4 es H;

(g) R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

(h) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, dicho C_{1-6} alquilo está optativamente sustituido con fenilo; y

(i) la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

29. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XII:



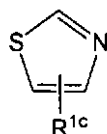
XII

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo,

donde:

(a) R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo optativamente sustituido entre una y tres veces con ciano;

o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o



donde R^{1c} es H;

o $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina de cicloalquilo de tres a seis miembros, que optativamente tiene uno a tres heteroátomos incorporados en el anillo seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno y oxígeno;

(b) R^{21} y R^{22} son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

(c) R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

(d) R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo;

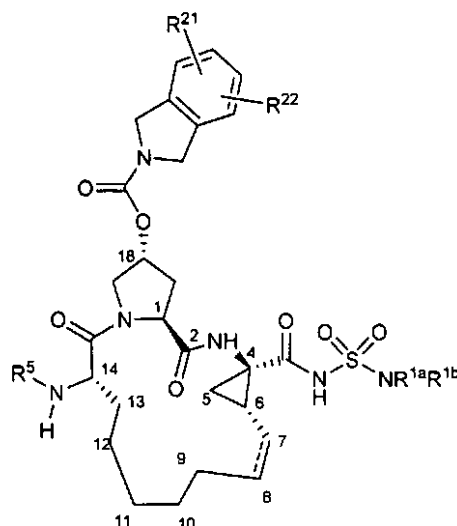
(e) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo;

(f) R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, o C_{1-3} alquilo, o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

(g) R^{12} y R^{13} son cada uno H; y

(h) la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

30. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XIII:



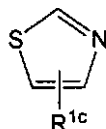
XIII

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo,

donde:

(a) R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo optativamente sustituido entre una y tres veces con ciano;

o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o

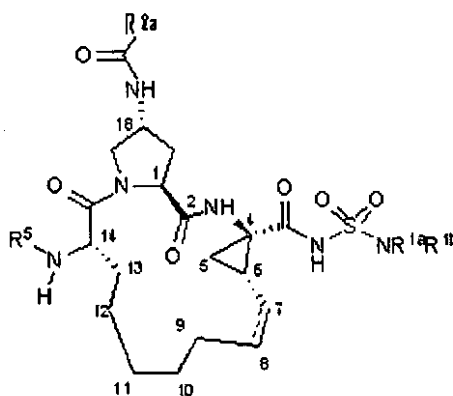


donde R^{1c} es H;

o $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina de cicloalquilo de tres a seis miembros, que optativamente tiene uno a tres heteroátomos incorporados en el anillo seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno y oxígeno;

- (b) R^{21} y R^{22} son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;
- (c) R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;
- (d) R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, o C_{1-6} alquilo;
- (e) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo; y
- (f) la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

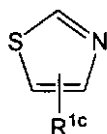
31. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XIV:



XIV

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, donde:

- (a) R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo optativamente sustituidos entre una y tres veces con ciano;
- o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H



donde R^{1c} es H;

o $\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ es una amina de cicloalquilo de tres a seis miembros, que optativamente tiene uno a tres heteroátomos incorporados en el anillo seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno y oxígeno;

(b) R^{2a} es fenilo o naftilo, cada uno optativamente sustituido con hasta tres $\text{NR}^{2c}\text{R}^{2d}$, halo, ciano, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

dichos R^{2c} y R^{2d} son cada uno C_{1-6} alquilo;

(c) R^5 es H, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, o $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$;

(d) R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo;

(e) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo; y

(f) la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

32. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende:

- a) el compuesto de la reivindicación 28; y
- b) un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación libre de alcoholes y polioles.

34. La composición farmacéutica de la reivindicación 33, CARACTERIZADA PORQUE la formulación está libre de cualquier alcohol de azúcar y cualquier poli (etilenglicol) (PEG).

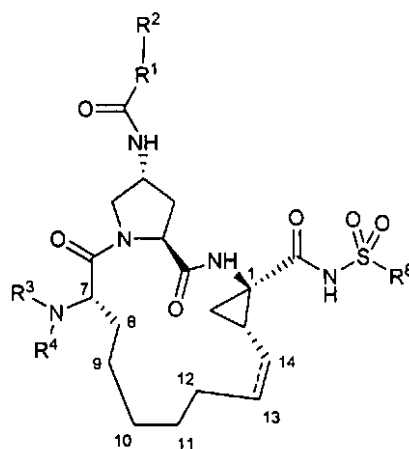
35. La composición farmacéutica de la reivindicación 32 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación acuosa libre de cualquier excipiente que reduzca la polaridad en la formulación acuosa.

36. La composición farmacéutica de la reivindicación 32 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de tableta.

37. La composición farmacéutica de la reivindicación 32 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de capsuleta.

38. La composición farmacéutica de la reivindicación 32 CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de cápsula.

39. Un compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE tiene la Fórmula XVIII:



XVIII

donde

(a) R¹ es fenilo, piridina, furano, tiofeno, tiazol, pirazol, naftilo, quinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR⁵R⁶, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

- (b) R^2 es H, fenilo optativamente sustituido con hasta tres halo, o imidazol;
 - (c) R^3 es H;
 - (d) R^4 es $C(O)NR^5R^6$, $C(O)R^7$, o $C(O)OR^7$;
 - (e) R^5 y R^6 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo; o R^5 y R^6 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar morfolinilo;
 - (f) R^7 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, dicho C_{1-6} alquilo está optativamente sustituido con fenilo;
 - (g) R^8 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi; y
 - (h) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;
- o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

40. El compuesto de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es fenilo, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta 1-2 NR^5R^6 , halo, ciano, C_{1-2} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

R^2 es H, fenilo optativamente sustituido con hasta 1-2 halo;

R^3 es H;

R^4 es $C(O)NR^5R^6$, $C(O)R^7$, o $C(O)OR^7$;

R^5 y R^6 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo; o R^5 y R^6 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar morfolinilo;

R^7 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, dicho C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con fenilo;

R^8 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi; y la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

41. El compuesto de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es fenilo, benzotiazol, o benzotiofeno cada uno optativamente sustituido con hasta 1–2 halo, C_{1-2} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; R^2 es H o fenilo optativamente sustituido con hasta 1–2 halo; R^3 es H; R^4 es $C(O)NR^5R^6$, $C(O)R^7$, o $C(O)OR^7$; R^5 es H y R^6 es H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo; R^7 es C_{1-6} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo, dicho C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con fenilo; R^8 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi; y la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

42. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende:

- a) el compuesto de la reivindicación 39; y
- b) un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

43. La composición farmacéutica de la reivindicación 42 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación libre de alcoholes y polioles.

44. La composición farmacéutica de la reivindicación 43, CARACTERIZADA PORQUE la formulación está libre de cualquier alcohol de azúcar y cualquier poli (etilenglicol) (PEG).

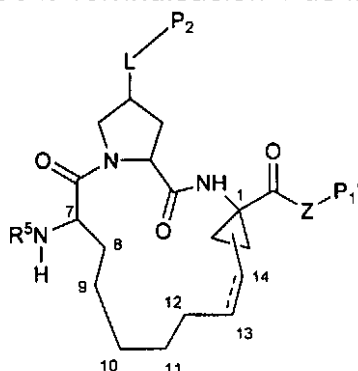
45. La composición farmacéutica de la reivindicación 42 CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación acuosa libre de cualquier excipiente que reduzca la polaridad en la formulación acuosa.

46. La composición farmacéutica de la reivindicación 42
CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de tableta.

47. La composición farmacéutica de la reivindicación 42
CARACTERIZADA PORQUE se encuentra en una formulación de capsuleta.

48. La composición farmacéutica de la reivindicación 42
CARACTERIZADA PORQUE está en una formulación de cápsula.

49. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula:



o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo,

CARACTERIZADO PORQUE:

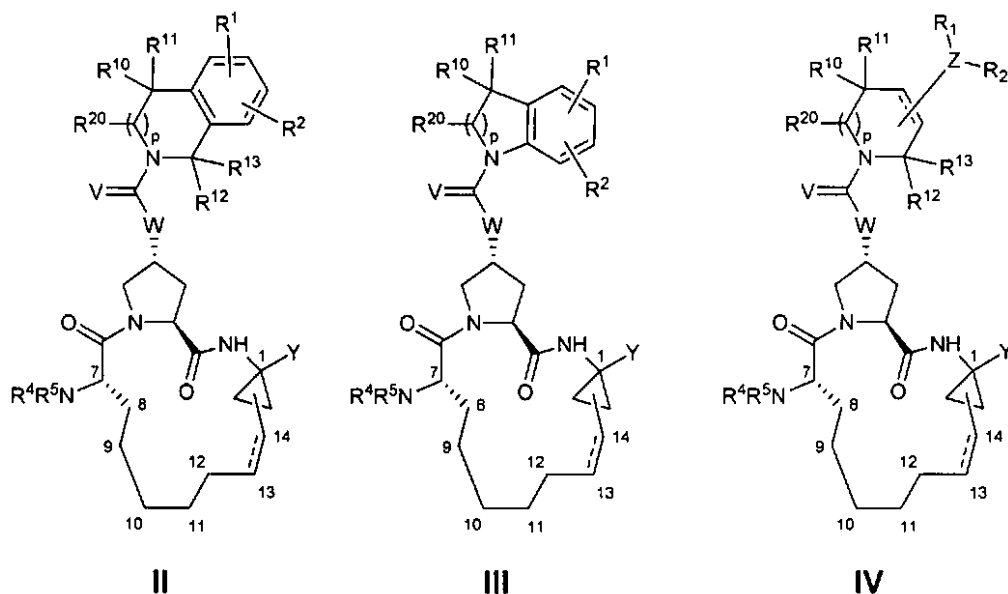
- (a) Z y P₁' juntos son Y tal como se definió en la reivindicación 1;
- (b) L es un grupo de unión que consiste en entre 2 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por carbono, oxígeno, nitrógeno, hidrógeno, y azufre;
- (c) P₂ se selecciona entre el grupo formado por arilo insustituido, arilo sustituido, heteroarilo insustituido, heteroarilo sustituido, heterocíclico insustituido y heterocíclico sustituido; P₂ está posicionado por L para formar una interacción no polar con al menos una unidad de bolsillo S2 de NS3 proteasa seleccionada del grupo formado por His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81;
- (d) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

(e) R^5 se selecciona entre el grupo formado por H, $C(O)NR^6R^7$ y $C(O)OR^8$;

(f) R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo; y

(g) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, dicho C_{1-6} alquilo está optativamente sustituido con fenilo; o R^8 es C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahydrofurano unido a través de la posición C_3 o C_4 del anillo de tetrahydrofurano; o R^8 es un anillo tetrahidropiranilo unido a través de la posición C_4 del anillo tetrahidropiranilo;

con la salvedad de que el compuesto no comprende un compuesto que tiene la Fórmula II, III, o IV:



donde, con respecto a la Fórmula II, III, y IV:

(aa) R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro,

C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{6 o 10} arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, S(O)₂NR⁶R⁷, NHC(O)NR⁶R⁷, NHC(S)NR⁶R⁷, C(O)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, NHC(O)R⁸, NHC(O)OR⁸, SO_mR⁸, NHS(O)₂R⁸, (CH₂)_nNR⁶R⁷, O(CH₂)_nNR⁶R⁷, o O(CH₂)_nR⁹ donde R⁹ es imidazolilo o pirazolilo; dicho tienilo, pirimidilo, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R¹ y R² son optativamente sustituidos por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxio-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6 o 10} arilo, piridilo, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R¹ y R² son optativamente sustituidos por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxio-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(bb) m = 0, 1, o 2;

(cc) R⁴ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo fenilo o bencilo, dicho fenilo o bencilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxio-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(dd) R⁵ es H, C₁₋₆ alquilo, C(O)NR⁶R⁷, C(S)NR⁶R⁷, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, S(O)₂R⁸, o (CO)CHR²¹NH(CO)R²²;

(ee) R⁶ y R⁷ son cada uno en forma independiente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, hidroxio-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R⁶ y R⁷ se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

(ff) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahydrofurano unido a través de la posición C_3 o C_4 del anillo de tetrahydrofurano; o R^8 es un anillo tetrahydropirano unido a través de la posición C_4 del anillo tetrahydropirano;

(gg) Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo, o R^9 es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^9 es un C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro, NR^6R^7 , o $(CO)OH$, o R^9 es un anillo heteroaromático optativamente sustituido hasta dos veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, o C_{1-6} alcoxi; o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo;

(hh) R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{6-10} arilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6}

alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6 o 10} arilo, en la definición de R¹⁰ y R¹¹ es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R¹⁰ y R¹¹ se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R¹⁰ y R¹¹ se combinan como O;

(ii) p= 0 o 1;

(jj) R¹² y R¹³ son cada uno en forma independiente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C_{6 o 10} arilo, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, (CH₂)_nNR⁶R⁷, (CH₂)_nC(O)OR¹⁴ donde R¹⁴ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o R¹⁴ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6 o 10} arilo, en la definición de R¹² y R¹³ es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R¹² y R¹³ se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R¹² y R¹³ son cada uno en forma independiente C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con (CH₂)_nOR⁸;

(kk) R²⁰ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C_{6 o 10} arilo, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o (CH₂)_nNR⁶R⁷, (CH₂)_nC(O)OR¹⁴ donde R¹⁴ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una

y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o R¹⁴ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6 o 10} arilo, en la definición de R¹² y R¹³ es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

(ll) n = 1-4;

(mm) V se selecciona entre O, S, o NH;

(nn) cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR¹⁵, o CR¹⁵; cuando V es NH, W se selecciona entre NR¹⁵ o CR¹⁵, donde R¹⁵ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

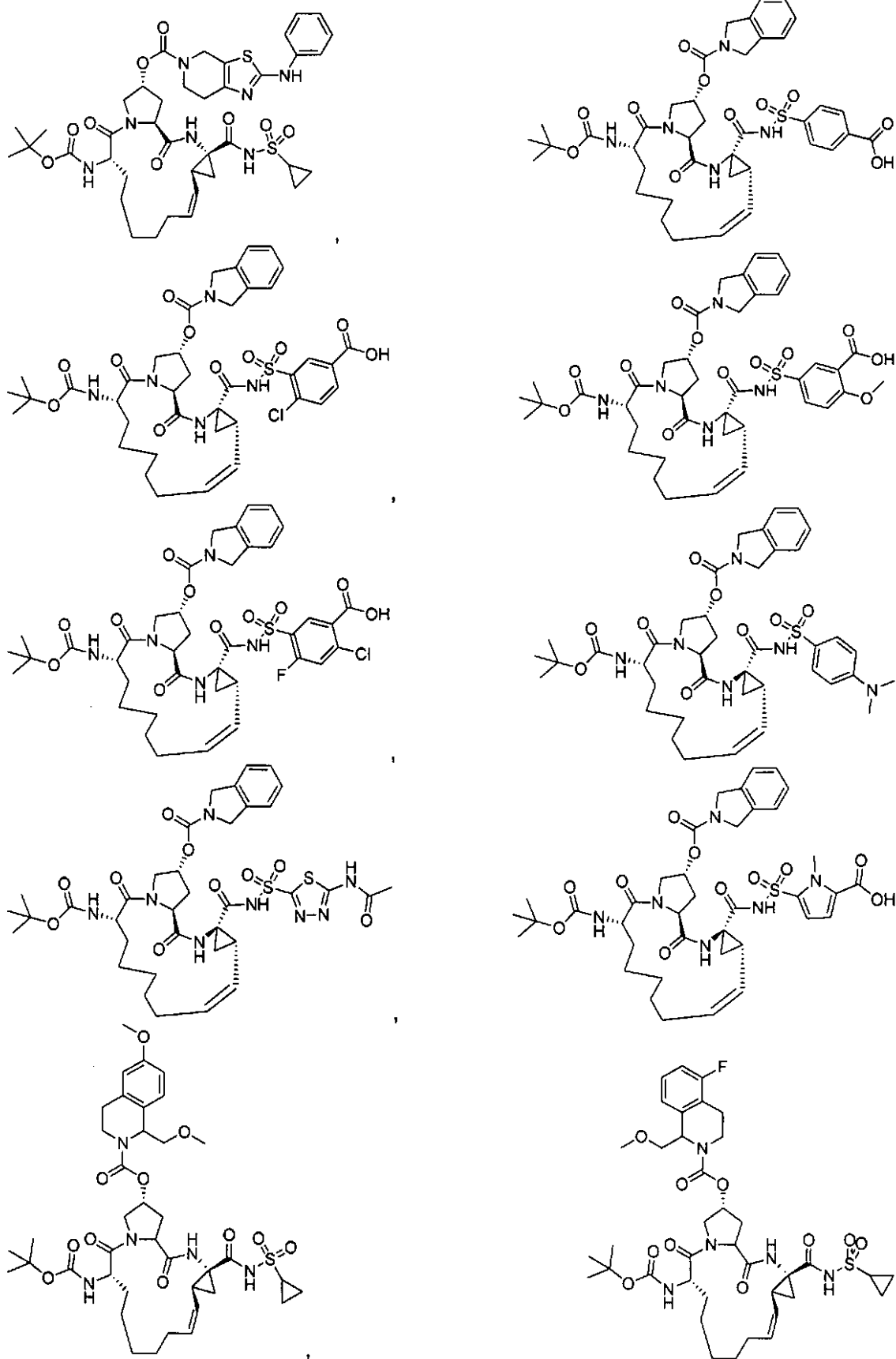
(oo) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

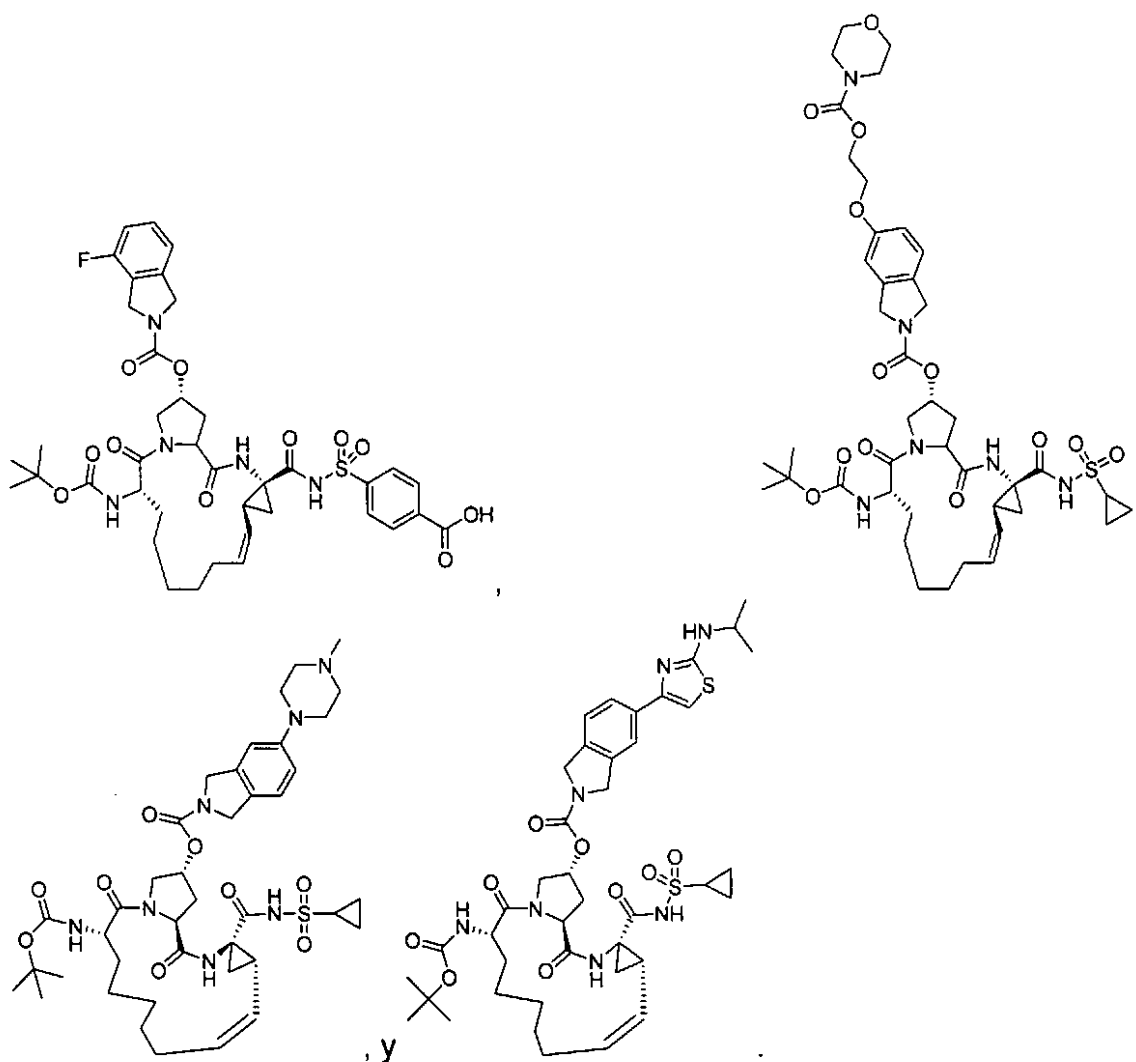
(pp) R²¹ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R²¹ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R²¹ es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi;

(qq) R²² es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; y

(rr) Z es un sistema de anillo arilo o heteroarilo fusionado o agregado;

con la salvedad de que el compuesto no comprende un compuesto que tiene la
Fórmula:





50. El compuesto de la reivindicación 49 CARACTERIZADO PORQUE L comprende un grupo $-W-C(=V)-$, donde V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S o NH.

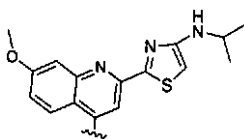
51. El compuesto de la reivindicación 49 CARACTERIZADO PORQUE L se selecciona entre el grupo formado por éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

52. El compuesto de la reivindicación 49 CARACTERIZADO PORQUE P2 también es posicionado por L para formar una interacción de enlace de hidrógeno con al menos una unidad de bolsillo S2 de NS3 proteasa

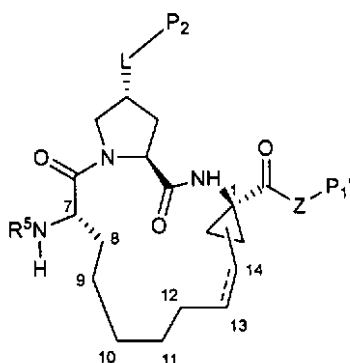
seleccionada del grupo formado por His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81.

53. El compuesto de la reivindicación 49, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es cis.

54. El compuesto de la reivindicación 49, CARACTERIZADO PORQUE **P2** es:



55. El compuesto de la reivindicación 49, CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula:



o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

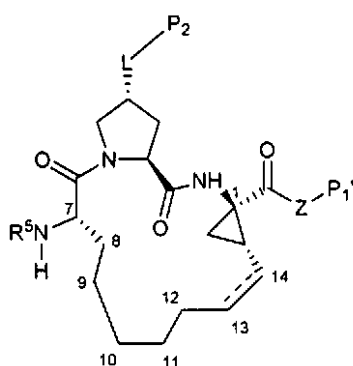
56. El compuesto de la reivindicación 55 CARACTERIZADO PORQUE **L** comprende un grupo $-W-C(=V)-$, donde **V** y **W** se seleccionan cada uno individualmente entre O, S, o NH.

57. El compuesto de la reivindicación 55, CARACTERIZADO PORQUE **L** se selecciona entre el grupo formado por éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

58. El compuesto de la reivindicación 55, CARACTERIZADO PORQUE **P2** también es posicionado por **L** para formar una interacción de enlace de hidrógeno con al menos una unidad de bolsillo S2 de NS3 proteasa seleccionada del grupo formado por His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81.

59. El compuesto de la reivindicación 55, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es cis.

60. El compuesto de la reivindicación 49, CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula:



o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

61. El compuesto de la reivindicación 60, CARACTERIZADO PORQUE **L** comprende un grupo $-W-C(=V)-$, donde **V** y **W** se seleccionan cada uno individualmente entre O, S, o NH.

62. El compuesto de la reivindicación 60, CARACTERIZADO PORQUE **L** se selecciona entre el grupo formado por éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

63. El compuesto de la reivindicación 60 CARACTERIZADO PORQUE **P2** también es posicionado por **L** para formar una interacción de enlace de

hidrógeno con al menos una unidad de bolsillo S2 de NS3 proteasa seleccionada del grupo formado por His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81.

64. El compuesto de la reivindicación 60, CARACTERIZADO PORQUE el doble enlace C13–C14 es cis.

65. El compuesto de la reivindicación 49 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{OCH}_2-$ y $-\text{NHCH}_2-$.

66. El compuesto de la reivindicación 49 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

67. El compuesto de la reivindicación 49 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SO}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{SO}-$.

68. El compuesto de la reivindicación 49 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{WC}(=\text{V})-\text{NH}-$ y $-\text{WC}(=\text{V})-\text{O}-$, en donde V y W son cada uno seleccionados en forma independiente de O, S o NH.

69. El compuesto de la reivindicación 55 en la cual L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{OCH}_2-$ y $-\text{NHCH}_2-$.

70. El compuesto de la reivindicación 55 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

71. El compuesto de la reivindicación 55 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SO}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{SO}-$.

72. El compuesto de la reivindicación 55 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de -WC(=V)-NH- y -WC(=V)-O- , en donde V y W son cada uno seleccionados en forma independiente de O, S o NH.

73. El compuesto de la reivindicación 60 en la cual L se selecciona del grupo que consiste de $\text{-OCH}_2\text{-}$ y $\text{-NHCH}_2\text{-}$.

74. El compuesto de la reivindicación 60 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de -CH=CH- y $\text{-C}\equiv\text{C-}$.

75. El compuesto de la reivindicación 60 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de $\text{-SCH}_2\text{-}$, $\text{-SO}_2\text{-}$ y $\text{-CH}_2\text{SO-}$.

76. El compuesto de la reivindicación 60 en el cual L se selecciona del grupo que consiste de -WC(=V)-NH- y -WC(=V)-O- , en donde V y W son cada uno seleccionados en forma independiente de O, S o NH.

77. El compuesto de la reivindicación 49, caracterizado porque L es un grupo de unión que consiste de, entre 2 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, hidrógeno y azufre.

78. El compuesto de la reivindicación 49, caracterizado porque P2 se selecciona entre el grupo formado por heterociclo insustituído y heterociclo sustituido.

79. El compuesto de la reivindicación 52, caracterizado porque L es un grupo de unión que consiste de, entre 2 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, hidrógeno y azufre.

80. El compuesto de la reivindicación 52, caracterizado porque **P2** se selecciona entre el grupo formado por heterociclo insustituído y heterociclo sustituido.

81. El compuesto de la reivindicación 55, caracterizado porque **L** es un grupo de unión que consiste de, entre 2 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, hidrógeno y azufre.

82. El compuesto de la reivindicación 55, caracterizado porque **P2** se selecciona entre el grupo formado por heterociclo insustituído y heterociclo sustituido.

83. El compuesto de la reivindicación 58, caracterizado porque **L** es un grupo de unión que consiste de, entre 2 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, hidrógeno y azufre.

84. El compuesto de la reivindicación 58, caracterizado porque **P2** se selecciona entre el grupo formado por heterociclo insustituído y heterociclo sustituido.

85. El compuesto de la reivindicación 60, caracterizado porque **L** es un grupo de unión que consiste de, entre 2 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, hidrógeno y azufre.

86. El compuesto de la reivindicación 60, caracterizado porque **P2** se selecciona entre el grupo formado por heterociclo insustituído y heterociclo sustituido.

87. El compuesto de la reivindicación 63, caracterizado porque **L** es un grupo de unión que consiste de, entre 2 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, hidrógeno y azufre.

88. El compuesto de la reivindicación 63, caracterizado porque **P2** se selecciona entre el grupo formado por heterociclo insustituído y heterociclo sustituido.