

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-089868- -00009-0000

Fecha: 2014-09-22 16:24:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 24

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 523

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: PI.-ALIOS BIOPHARMA, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS SUSTITUIDOS".- Clase C07H 19/20.-Expediente número 13-089.868.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 1 de julio de 2014.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **7687**, en relación con las Excepciones a la Patentabilidad, la Claridad del Capítulo Reivindicatorio y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Tomando en consideración los diferentes señalamientos realizados por el señor Examinador en su Oficio antes referenciado, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado restringiendo la materia reclamada.

Respecto a las modificaciones realizadas, me permito resaltar que no implican de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa los compuestos de fórmula general I, los cuales son el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1.** Está basada en las reivindicación 1 actualmente presentada, e incluye características definidas en la reivindicación 2 actualmente presentada. En este sentido, se ha restringido considerablemente la definición de los diferentes sustituyentes tales como R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 .
- **Nueva Reivindicación 2.** Está basada en las reivindicación 8 actualmente presentada y en el párrafo [0089] de la descripción.
- **Nueva Reivindicación 3.** Ha sido adicionada al capítulo reivindicatorio modificado y encuentra pleno soporte en el párrafo [0089] de la descripción.
- **Nueva Reivindicación 4.** Está basada en las reivindicación 9 actualmente presentada y en el párrafo [0089] de la descripción.
- **Nuevas Reivindicaciones 5 a 22.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 13 a 26, 11, 12, 6 y 3 actualmente presentadas, cuya dependencia ha sido adaptada a la nueva numeración.
- **Nueva Reivindicación 23.** Ha sido adicionada al capítulo reivindicatorio modificado y encuentra pleno soporte en el párrafo [0088] de la descripción.
- **Nuevas Reivindicaciones 24 a 26.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 4, 5 y 27 actualmente presentadas, cuya dependencia ha sido adaptada a la nueva numeración.
- **Nueva Reivindicación 27.** Ha sido adicionada al capítulo reivindicatorio modificado y encuentra pleno soporte en el párrafo [0098] de la descripción.
- **Nuevas Reivindicaciones 28 a 40.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 28 a 40 actualmente presentadas.
- **Nueva Reivindicación 41.** Corresponde a la reivindicación 41 actualmente presentadas, sin embargo se ha restringido la definición de R^{D2} y R^{E2} .
- **Nuevas Reivindicaciones 42 a 60.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 42 a 60 actualmente presentadas.
- **Nuevas Reivindicaciones 61 y 62.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 64 y 65 actualmente presentadas, Sin embargo se aclara que la inhibición producida es "*in vitro*".

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por 62 reivindicaciones**, las cuales se refieren a realizaciones preferidas de la invención que cuentan con pleno sustento en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado y en el texto de la descripción de la solicitud, particularmente en los párrafos [0088]-[0112] y [0115]-[0119].

3.2. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el señor Examinador señala lo siguiente:

- *"Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque mencionan que R^1 es O, lo cual no es posible, porque el oxígeno tiene dos átomos de valencia. Se sugiere hacer la aclaración del caso."*

Teniendo en cuenta la anterior afirmación, en primer lugar cabe señalar que la objetada reivindicación 2 se ha eliminado del capítulo reivindicatorio modificado.

Ahora bien, con referencia a la reivindicación 1 es de resaltar que esta reivindicación claramente señala que una de las definiciones para R^1 es O^- (un oxígeno con carga negativa), no solo "O" como señala el señor Examinador.

Así, es evidente que la carga negativa presente en el átomo de oxígeno completa la valencia del oxígeno. Por lo tanto, para la persona versada en la materia la reivindicación 1 es completamente clara.

- *"Las reivindicaciones 61 y 62 no son claras porque según el preámbulo, la materia de la reivindicación es un compuesto, pero luego menciona también 'una composición, 'uno o más agentes', 'un compuesto de fórmula (BB)' y 'un compuesto de fórmula (DD)'. De otro lado, las composiciones no están soportadas en la descripción."*

- *"La reivindicación 62 no es clara además porque menciona los números de ciertos 'agentes' o 'compuestos' que no definen concretamente cuáles son esos compuestos. Se sugiere escribir su nombre químico y su fórmula estructural correspondiente."*

Frente a las anteriores objeciones y con el fin de superarlas, las reivindicaciones 61 y 62 se han eliminado del capítulo reivindicatorio modificado.

- *"Las reivindicaciones 63 a 73 no son claras porque según se menciona en el preámbulo, la materia de la reivindicación es un compuesto pero se lo pretende caracterizar por 'para mejorar o tratar...' y por 'para inhibir...' que no son elementos característicos del compuesto sino que son métodos de tratamiento que están exceptuados de patentabilidad según la legislación vigente."*

Teniendo en cuenta lo anterior, cabe señalar que las objetadas reivindicaciones 63 y 66 a 73 se han eliminado del capítulo reivindicatorio modificado.

Por su parte, las reivindicaciones 64 y 65 (nuevas reivindicaciones 61 y 62) han sido modificadas de manera que se aclara que la inhibición producida es "*in vitro*", por lo que tales reivindicaciones de ninguna manera deben ser consideradas como métodos terapéuticos.

- Adicionalmente, el señor Examinador afirma que las reivindicaciones 1 y 2 no serían concisas dado que en su opinión mencionan un gran número de sustituyentes que no ha sido ejemplificado.

Frente a la anterior objeción, me permito llamar la atención de ese Despacho sobre el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta con el presente memorial, en donde como bien se detalla en el numeral 3.1, se ha restringido la definición de los diferentes sustituyentes de la fórmula I y por tanto la reclamación se ha limitado a los compuestos proporcionados en la presente solicitud y a las variantes razonables de los mismos, los cuales encuentran pleno sustento en el texto de la descripción así como en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

Asimismo, cabe resaltar que los compuestos reclamados, es decir, los compuestos según la Fórmula (I), en donde R^2 es un grupo naftilo opcionalmente sustituido, un piridinilo opcionalmente sustituido o un quinolinilo opcionalmente sustituido, fueron sintetizados por el Solicitante y además mostraron actividad anti-viral contra el virus de la hepatitis C (VHC), tal y como se expone en la Tabla 11 de la presente solicitud, en donde se evidencia que la mayor parte de los compuestos ensayados presentaron valores de CE₅₀ (concentración inhibitoria) menores a 1 μ M.

- Además, el señor Examinador señala que es difícil determinar la extensión del objeto que se busca proteger porque tales reivindicaciones presentan una excesiva complejidad, por lo que sugiere restringir la solicitud al tipo de compuestos que haya presentado actividad.

Ahora bien, con relación a la "excesiva complejidad" de las reivindicaciones presentadas me permito reiterar que, dadas las ya señaladas restricciones sobre las definiciones de los diferentes sustituyentes de la fórmula (I), y la eliminación de la reivindicación 2 actualmente presentada, es evidente que tales reivindicaciones solamente abarcan compuestos que en efecto son proporcionados por la presente solicitud y variantes razonables de los mismos, y por lo tanto, para la persona versada en la materia, es claro que de ninguna manera existe una "excesiva complejidad", y que por el contrario las reivindicaciones modificadas están plenamente soportadas en el texto de la presente, tal y como fue presentada originalmente.

- En general, el señor Examinador asegura que el capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones dependientes, y que serían innecesarias muchas reivindicaciones para definir 'R1', 'R14' y 'B1', porque sus definiciones pueden presentarse en una única reivindicación.

En relación con lo anterior, es importante manifestar que las nuevas reivindicaciones dependientes que hacen parte de tal capítulo reivindicatorio modificado son completamente claras, dado que cada una de ellas señala claramente de cual o cuales reivindicaciones depende y además su contenido es coherente con el de su respectiva reivindicación independiente.

- De otro lado, el señor Examinador resalta que dado que las reivindicaciones 1 y 2 difieren en los radicales 'R1' y 'R2', la reivindicación 2 debería ser dependiente de la reivindicación 1 que compila todos los significados de 'R1' y 'R2', incluyendo -O- y -OH que se reiteran en la reivindicación 2.

Con el fin de superar la anterior objeción, se ha tomado en cuenta la sugerencia del señor Examinador y se ha eliminado la reivindicación 2 actualmente presentada y en la reivindicación 1 se han incluido algunas características técnicas de tal reivindicación 2.

- Finalmente, el señor examinador afirma que la reivindicación 2 no es clara porque define R^{19} , R^{20} y R^{21} como 'ausentes', y señala que esto no es posible porque los átomos de oxígeno, que tienen dos valencias, deben estar unidos necesariamente a otro átomo.

Respecto a lo anterior, cabe resaltar que aunque la reivindicación 2 fue eliminada del capítulo reivindicatorio modificado, la mención de R^{19} , R^{20} y R^{21} como 'ausentes' se ha mantenido en la nueva reivindicación 1.

En este sentido, respetuosamente llamo la atención de ese Despacho sobre el párrafo [0089] de la descripción de la presente solicitud:

"Los expertos en la técnica entienden que cuando cualquiera de R^{19} , R^{20} y R^{21} está ausente, el átomo de oxígeno al que R^{19} , R^{20} y R^{21} están asociados puede tener una carga negativa. Por ejemplo, cuando R^{20} está ausente, el átomo de oxígeno al que R^{20} está asociado puede ser O-." (Párrafo [0089] de la página 32 de la descripción).

Teniendo en cuenta la información consignada en el párrafo [0089] de la descripción, la persona medianamente versada en la materia comprenderá fácilmente que cuando R^{19} , R^{20} y/o R^{21} están ausentes, entonces el átomo de oxígeno asociado con R^{19} , R^{20} y/o R^{21} tendrá una carga negativa: (O-), y por lo tanto, la valencia del oxígeno está completa.

Así las cosas, es evidente que el capítulo reivindicatorio ahora modificado es totalmente claro, conciso y se encuentra debidamente sustentado en el texto de la descripción, ajustándose totalmente a las disposiciones de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

Por otro lado, el Señor Examinador indica que el objeto de las reivindicaciones 61 a 65 actualmente presentadas no sería patentable.

Sobre este particular me permito señalar que las reivindicaciones 61 a 63 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado.

Por su parte, las reivindicaciones 64 y 65 (nuevas reivindicaciones 61 y 62) han sido modificadas de manera que se aclara que la inhibición producida es *"in vitro"*, por lo que tales reivindicaciones de ninguna manera deben ser consideradas como métodos terapéuticos y en consecuencia no caen dentro de las excepciones a la patentabilidad establecidas en el literal (d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000.

5. **NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD.**

De otro lado, el Señor Examinador considera que los compuestos reclamados en la presente solicitud carecen de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos: ***"Kinetic and mechanistic studies on the dephosphoryl reaction catalyzed in nucleoside 5 -amino acid phosphoramidates"*** (D1) y ***"WO2006038865"*** (D2).

En este sentido, el señor Examinador asegura que teniendo en cuenta que el documento D1 divulgaría análogos de nucleósidos que tienen un sustituyente aminoácido, la persona normalmente conocedora de la materia, incluiría el sustituyente aminoácido en los compuestos que se conocen en el documento D2, y concluye que la reivindicación 1 no tendría nivel inventivo.

Sobre este particular me permito señalar que las enseñanzas de los mencionados documentos D1 y D2 solas o en combinación, de ninguna manera sugieren la estructura particular de los compuestos de la invención, más aun teniendo en cuenta las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio que se presenta junto con el presente memorial.

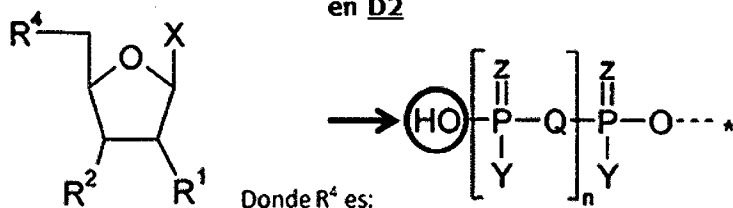
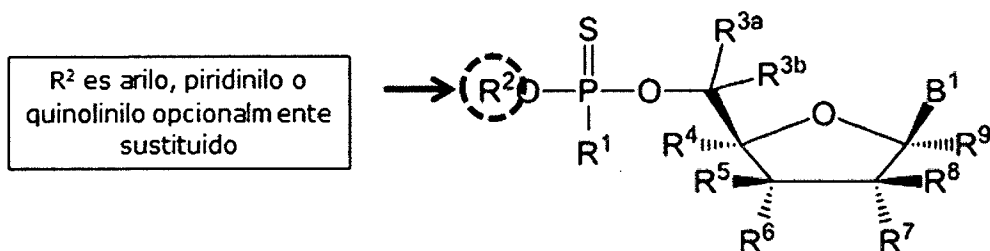
Por lo tanto, con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que el capítulo reivindicatorio modificado es inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

La estructura de los compuestos reclamados y su actividad antiviral de ninguna manera puede ser derivada de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

La estructura química de los compuestos reclamados en la presente solicitud difiere considerablemente de la estructura de aquellos compuestos revelados en los citados documentos D1 y D2.

En este sentido, me permito señalar que una de las diferencias entre los compuestos de la invención y los compuestos revelados en D2 consiste en que éste documento no revela tio-fosforamidatos, ya que los radicales R¹ y R² para la fórmula revelada en D2 corresponden a -OH (como bien ha reconocido el señor Examinador en la Tabla 1 del Oficio 7687).

Una diferencia adicional entre los compuestos revelados en D2 y los compuestos de la invención consiste en que en los compuestos revelados en el documento D2, la posición equivalente al radical R² de los compuestos de fórmula (I) de la presente solicitud, **es claramente un grupo hidroxilo** (indicado por el círculo y la fecha de color rojo), en contraste con los compuestos de la presente invención para los que ésta posición corresponde a un **grupo arilo opcionalmente sustituido** (indicado por el círculo y la fecha de color verde), tal y como se compara gráficamente a continuación:

Compuestos revelados
en D2Compuestos revelados en
la presente invención

En este sentido, es claro que **aun cuando la persona versada en la materia incluyera el sustituyente aminoácido de D1 en los compuestos de D2, los compuestos resultantes todavía serían diferentes a los aquí reclamados ya que aún carecerían del grupo arilo opcionalmente sustituido.**

Sumado a lo anterior, es de gran importancia resaltar que, como ha sido reconocido por el señor Examinador, el documento **D2 está dirigido a compuestos que son activos contra el cáncer**, y no existe ninguna enseñanza y mucho menos alguna sugerencia que permita deducir que incluyendo específicamente el sustituyente aminoácido de D1 en los compuestos de D2 se proporcionan compuestos con un efecto técnico diferente al ya presentado por los compuestos de D2, los cuales son **activos contra el cáncer**.

Sin embargo, es claro que el cáncer es completamente diferente a la infección por un virus. De hecho, el documento D2 es completamente silencioso con respecto al tratamiento de enfermedades virales.

En ese orden de ideas, es claro que el señor Examinador tampoco proporciona razones técnicas que expliquen cómo la adición de un sustituyente aminoácido de D1 en los compuestos revelados en el documento D2, puede dar lugar a nuevos compuestos con una importante actividad anti-viral.

En consecuencia, **dado que ni el documento D1 ni el documento D2 revelan que R^2 es un arilo opcionalmente sustituido, y debido a que el señor Examinador no ha proporcionada ningún razonamiento técnico que permita**

inferir que los compuestos de D2 tendrían una considerable actividad anti-viral mediante la inclusión de un resto aminoácido divulgado en de D1, es evidente que los compuestos reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado son inventivos en vista de las enseñanzas de los documentos sobre D1 y D2 solos o en combinación.

Por otra parte, me permito agregar que la fórmula general del documento D2, el cual es considerado por el señor Examinador como el estado de la técnica más cercano a los compuestos reivindicados, genera miles de compuestos como resultado de la sustitución de los diferentes radicales, razón por la cual, contrario a lo que afirma el señor examinador, una persona del oficio normalmente versada en la materia, no encontraría motivación para derivar los compuestos de la invención a partir de D2, y mucho menos en combinación con las enseñanzas del documento D1 sino que necesitaría realizar pasos adicionales a nivel experimental para elegir los radicales específicos y combinarlos de manera tal, que lleve a la obtención de los compuestos reclamados en la presente invención.

En este sentido, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para llegar a la estructura de los compuestos reclamados, sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención el Señor Examinador está seleccionado partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de D1 y D2, y modificándolas de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En conexión con lo anterior, vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estas modificaciones resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

Finalmente, y dentro de este marco de ideas, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 y D2 los compuestos que son objeto de la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" de que dichos compuestos brindarían una considerable actividad antiviral contra el virus de la hepatitis C, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

6. CONCLUSIÓN.

Para finalizar me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar los compuestos de la invención, sin hacer referencia a excepciones a la patentabilidad, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos D1 y D2, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos que son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de tales documentos, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo me permito presentar copia de las páginas **255 a 272** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, conformado por **62** reivindicaciones.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

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

Señor Superintendente,

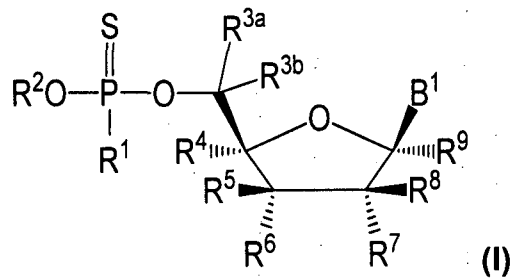


ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o un tio-monofosfato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

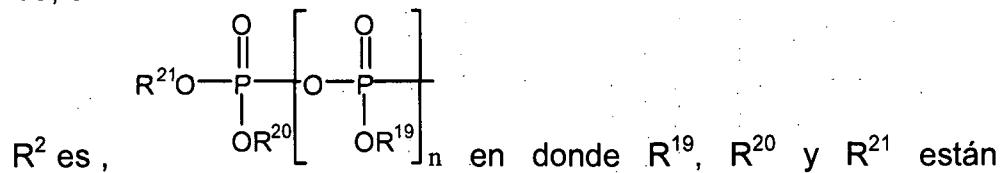


en donde:

B¹ es una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido;

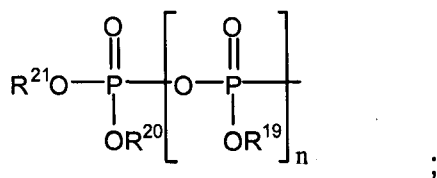
R¹ se selecciona del grupo que consiste en O⁻, OH, un aminoácido opcionalmente sustituido enlazado en el átomo de N y un derivado éster de un aminoácido opcionalmente sustituido enlazado en el átomo de N;

R² es un arilo opcionalmente sustituido, un piridinilo opcionalmente sustituido o un quinolinilo opcionalmente sustituido y R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o



independientemente ausentes o son hidrógeno, n es 0 ó 1, y R⁸ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, azido, ciano, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -OR¹⁶ y -OC(=O)R¹⁷;

con la condición de que cuando R¹ es O⁻ o OH, entonces R² es



R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio y un alquilo C₁₋₆ no sustituido;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y azido;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, azido, ciano, -OR¹² y -OC(=O)R¹³;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OR¹⁴ y -OC(=O)R¹⁵;

o R^6 y R^7 son ambos átomos de oxígeno y están enlazados entre sí mediante un grupo carbonilo;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y azido;

R^{10} , R^{12} , R^{14} , R^{16} y R^{18} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

R^{11} , R^{13} , R^{15} y R^{17} son independientemente un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido;

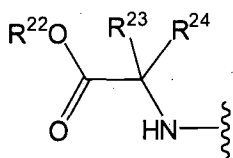
con la condición de que cuando R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 y R^9 son todos hidrógeno, entonces R^6 no es azido; y

en donde, cuando un sustituyente está sustituido, esta sustituido por un grupo individualmente e independientemente seleccionado de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo, arilo C_{6-10} , heteroarilo, heteroalícililo, (aril)alquilo C_{1-4} , (heteroaril)alquilo C_{1-4} , (heteroalícilil)alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi, ariloxi, acilo, ciano, halógeno, O-carbamilo, N-carbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, nitro, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, un amino, un grupo amino mono-sustituido y un grupo amino di-sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es un fenilo opcionalmente sustituido.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el fenilo opcionalmente sustituido es un fenilo no sustituido.
4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^2 es un naftilo opcionalmente sustituido.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es un α -aminoácido unido a N opcionalmente sustituido.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es un derivado de éster de α -aminoácido unido a N opcionalmente sustituido.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y derivados de éster de los mismos.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina y éster isopropílico de leucina.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R^1 es éster isopropílico de alanina.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 tiene la estructura



en donde R^{22} se

selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R^{23} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{24} es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^{23} y R^{24} se toman juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde R^{23} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido es metilo

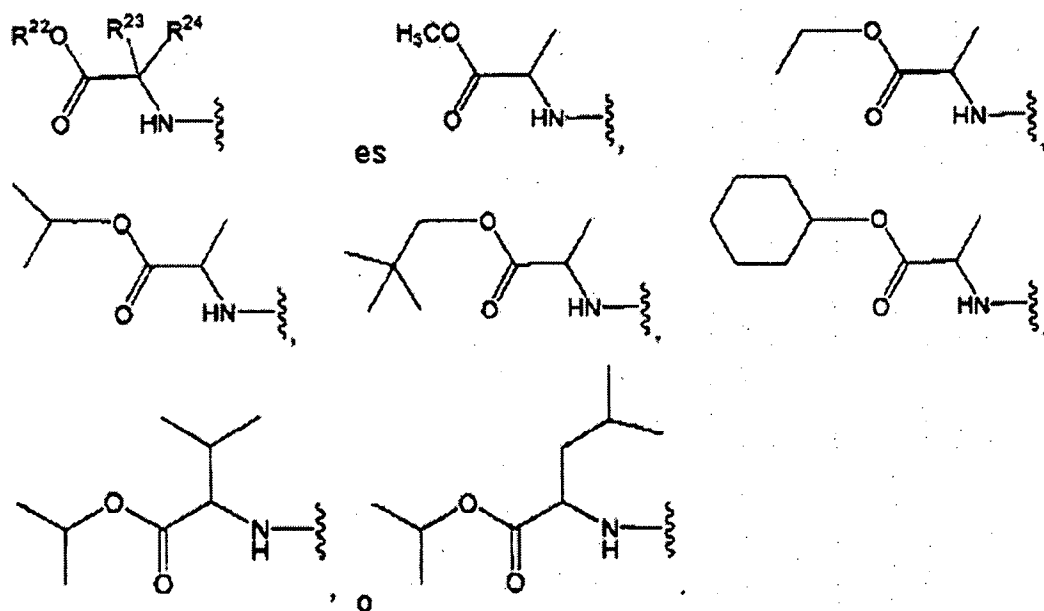
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde el alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, C-carboxi y amino.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde R^{24} es hidrógeno.

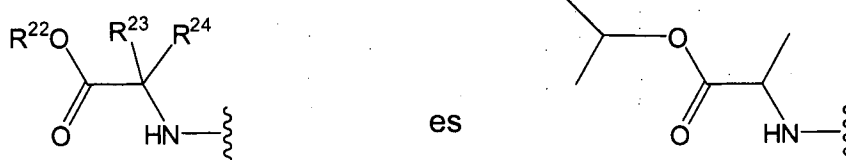
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde R^{22} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde R^{22} es un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

17. El compuesto de la reivindicación 10, en donde



18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde



19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 1.
20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 0.
21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde R^8 es hidrógeno.
22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde R^8 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.
23. El compuesto de la reivindicación 22, en donde el alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido es un alquilo C_{1-6} no sustituido.
24. El compuesto de la reivindicación 23, en donde R^8 es metilo.
25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde R^8 es halógeno.
26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es un alquilo C_{1-6} no sustituido; y el otro de R^{3a} y R^{3b} es hidrógeno.
27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde ambos R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno.
28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde R^4 es

hidrógeno.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde R^5 es hidrógeno.

30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde R^6 es $-OR^{12}$.

31. El compuesto de la reivindicación 30, en donde R^{12} es hidrógeno.

32. El compuesto de la reivindicación 30, en donde R^{12} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde R^6 es $-OC(=O)R^{13}$.

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde R^7 es $-OR^{14}$.

35. El compuesto de la reivindicación 34, en donde R^{14} es hidrógeno.

36. El compuesto de la reivindicación 34, en donde R^{14} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

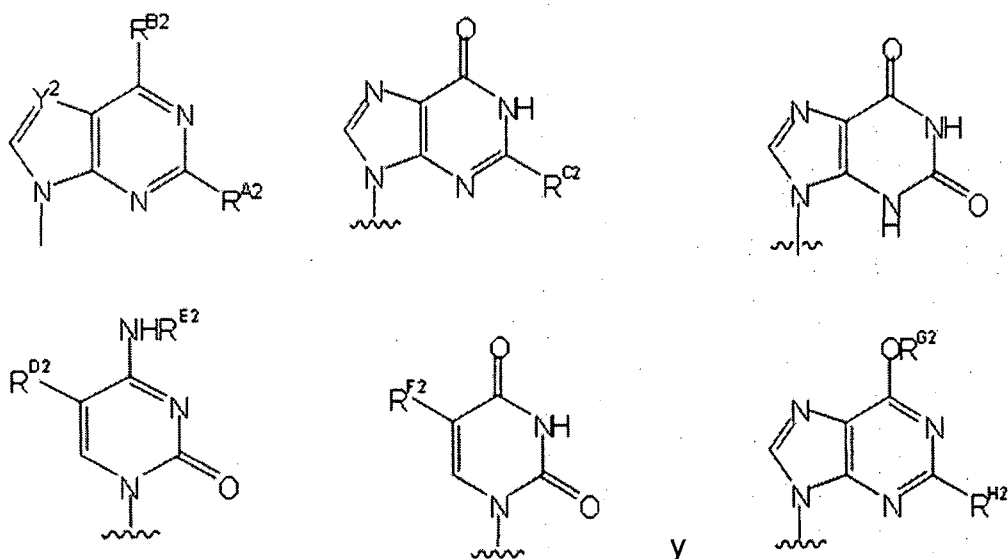
37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde R^7 es $-OC(=O)R^{15}$.

38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde R^7 es halógeno.

39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde R^6 y R^7 son ambos átomos de oxígeno y están unidos mediante un grupo carbonilo.

40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en donde R^9 es hidrógeno.

41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, en donde B^1 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde:

R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y NHR^{J2} , en donde R^{J2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(=O)R^{K2}$ y $-C(=O)OR^{L2}$;

R^{B2} es halógeno o NHR^{W2} , en donde R^{W2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{M2}$ y $-C(=O)OR^{N2}$;

R^{C2} es hidrógeno o NHR^{O2} , en donde R^{O2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(=O)R^{P2}$ y $-C(=O)OR^{Q2}$;

R^{D2} hidrógeno;

R^{E2} es hidrógeno;

R^{F2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido;

Y^2 es N o CR^{I2} , en donde R^{I2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido;

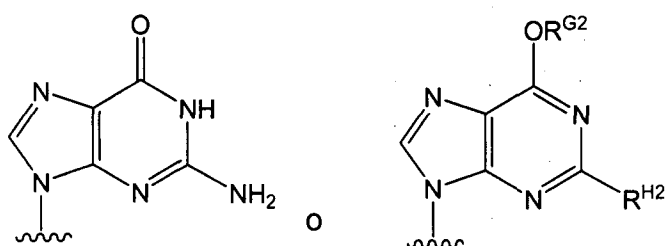
R^{G2} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^{H2} es hidrógeno o NHR^{T2} , en donde R^{T2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(=O)R^{U2}$ y $-C(=O)OR^{V2}$ y

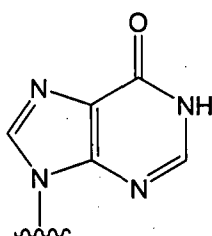
R^{K2} , R^{L2} , R^{M2} , R^{N2} , R^{P2} , R^{Q2} , R^{R2} , R^{S2} , R^{U2} y R^{V2} se seleccionan independientemente

del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, cicloalquinilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, heteroalícilo, aril(alquilo C₁₋₆), heteroaril(alquilo C₁₋₆) y heteroalícil(alquilo C₁₋₆).

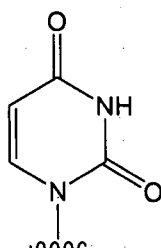
42. El compuesto de la reivindicación 41, en donde B¹ es



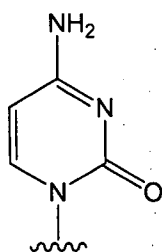
43. El compuesto de la reivindicación 41, en donde B¹ es



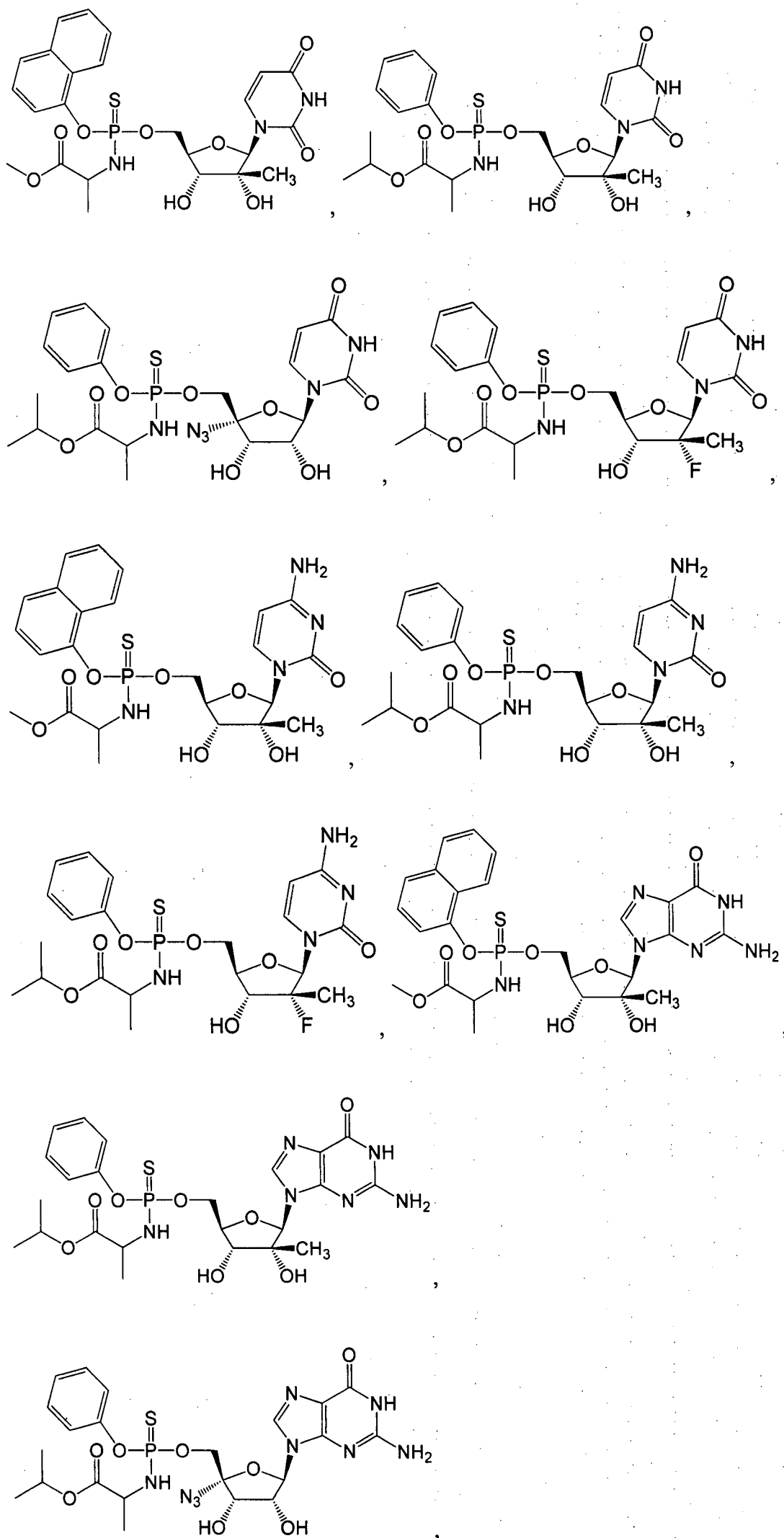
44. El compuesto de la reivindicación 41, en donde B¹ es

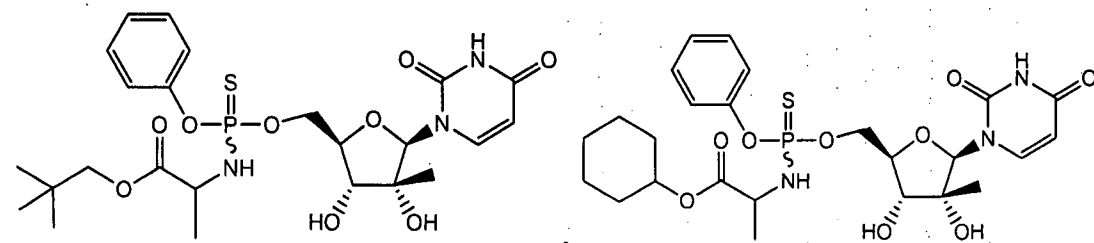
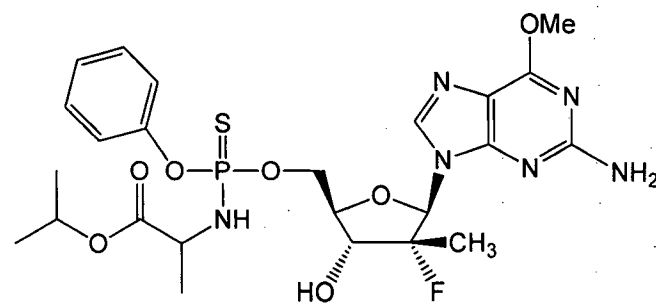
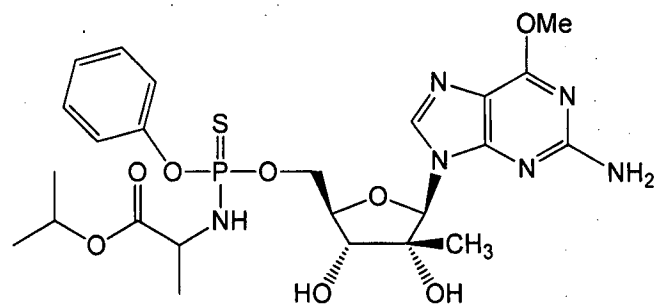
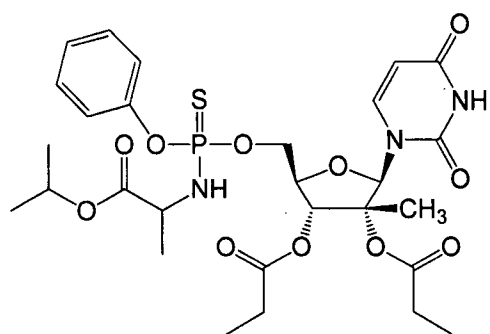
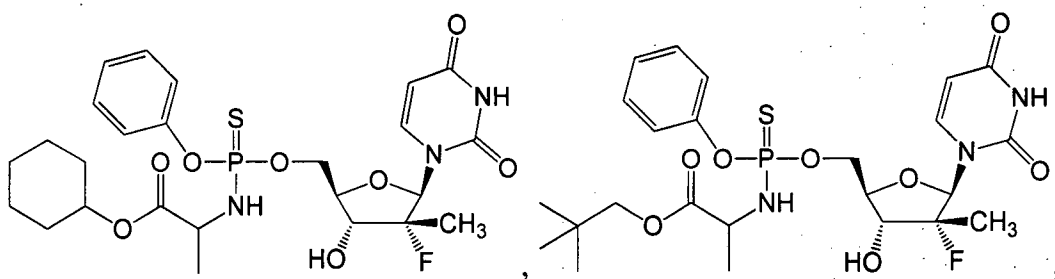
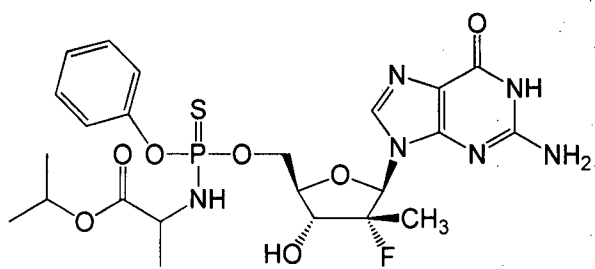


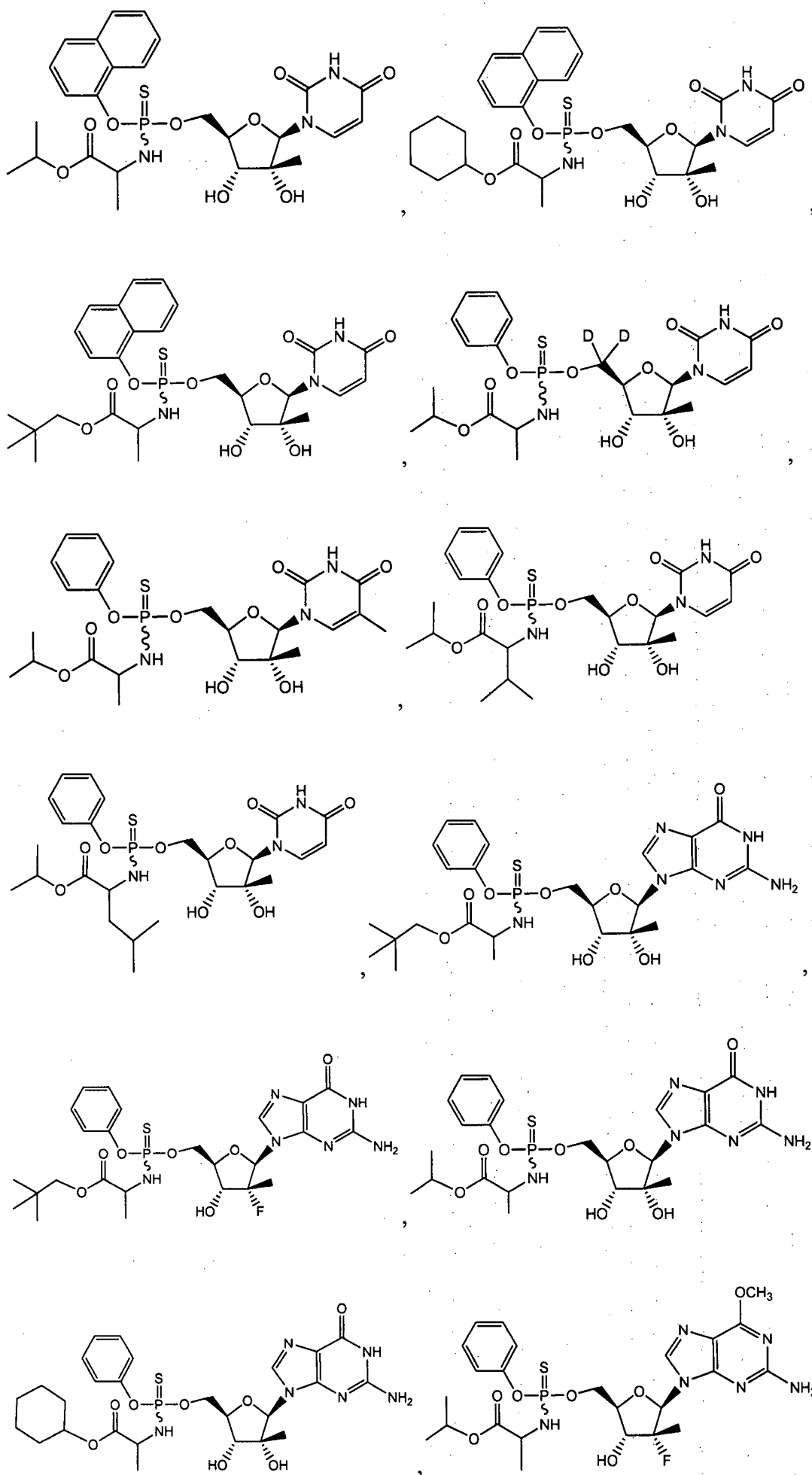
45. El compuesto de la reivindicación 41, en donde B¹ es

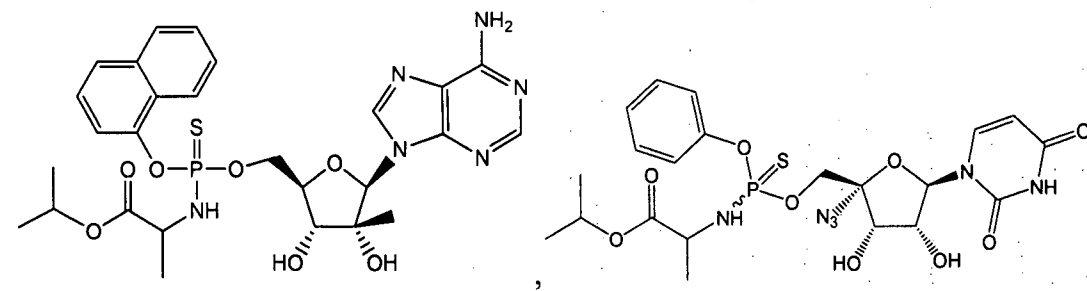
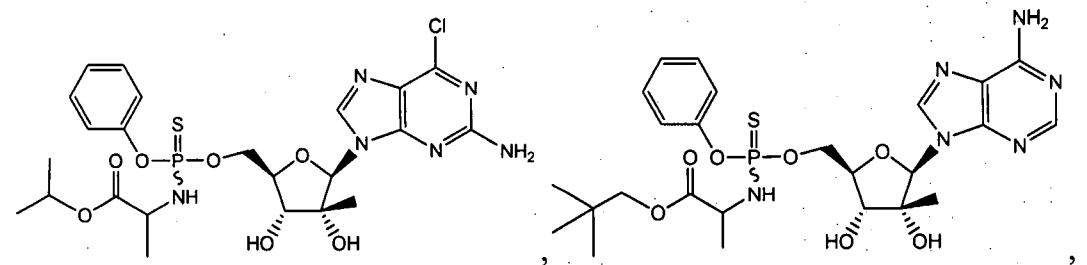
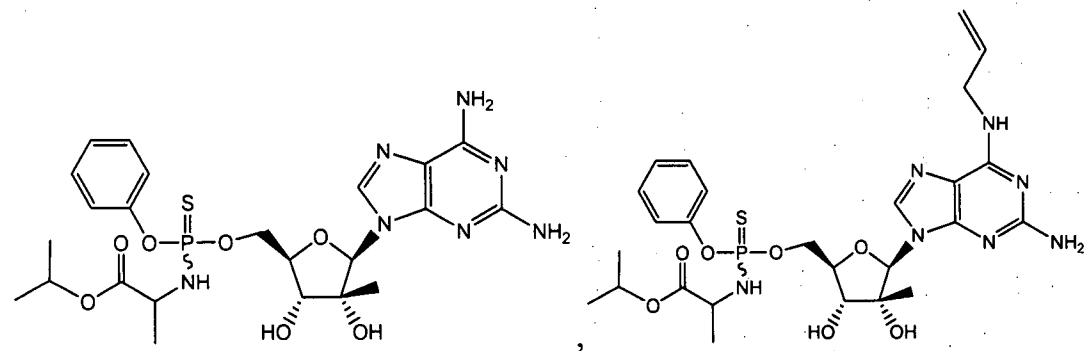
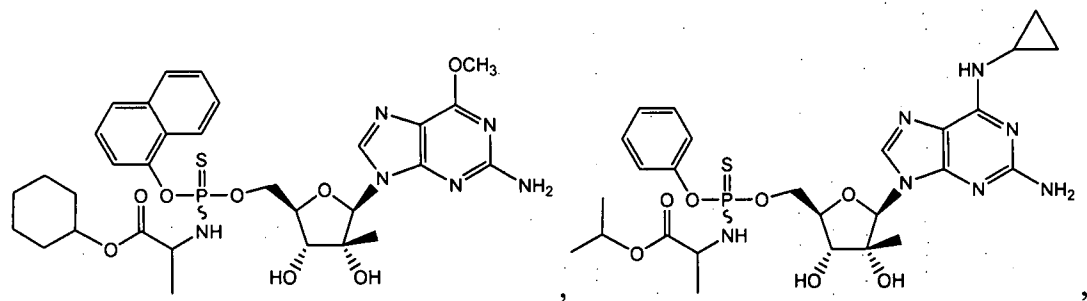
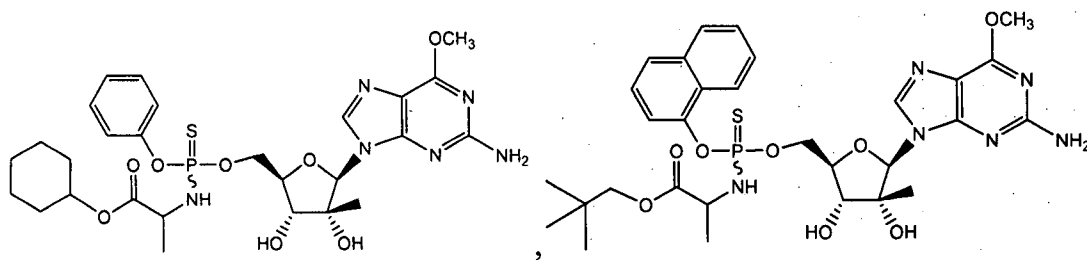
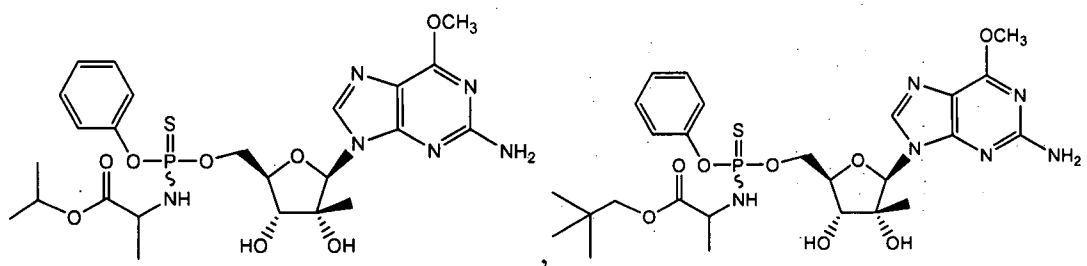


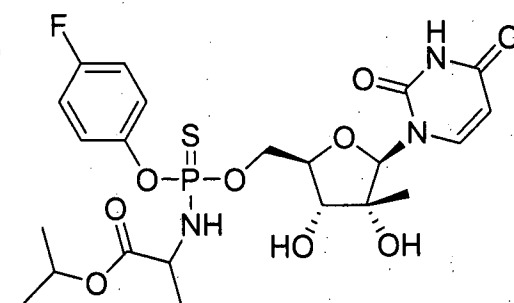
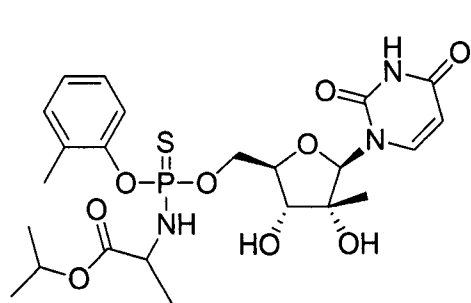
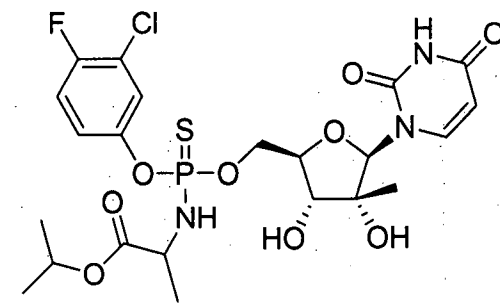
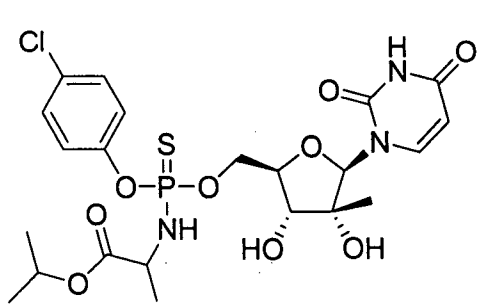
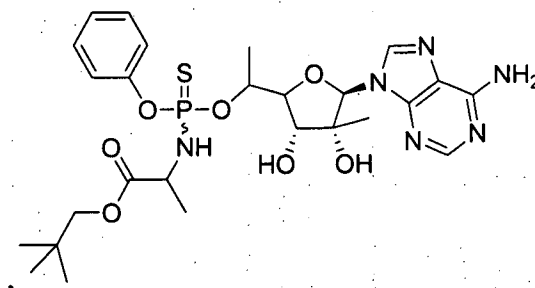
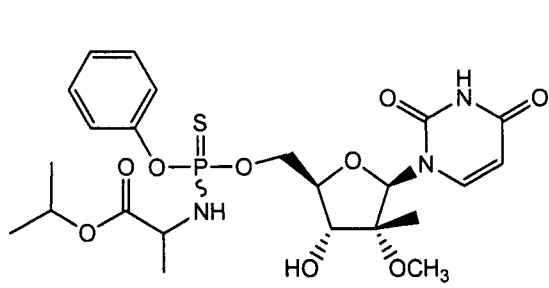
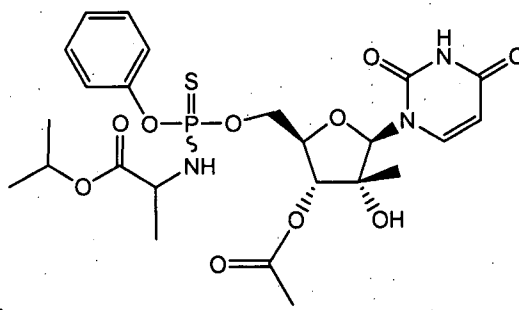
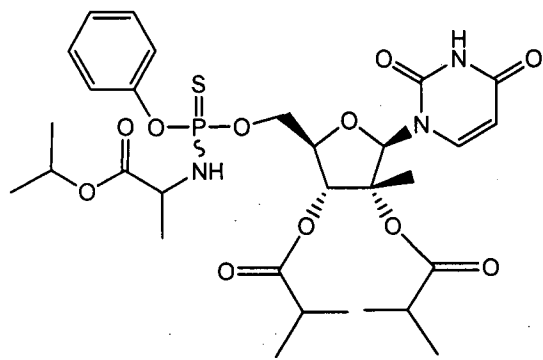
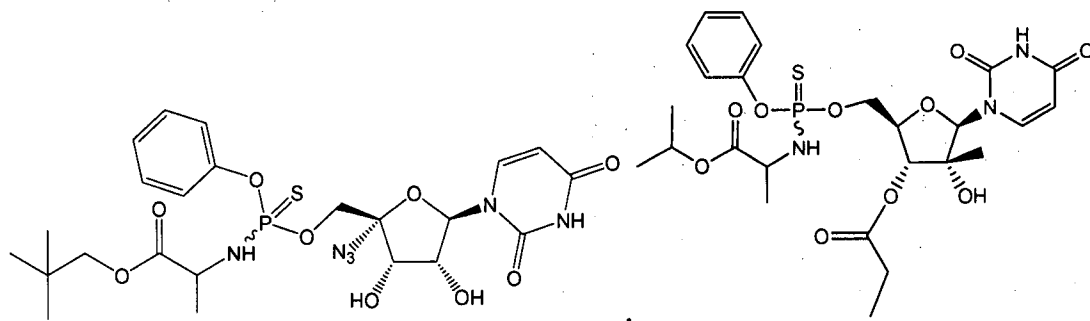
46. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

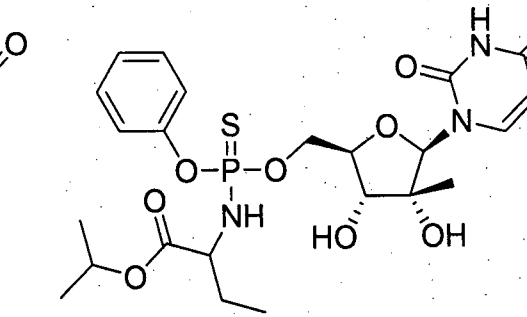
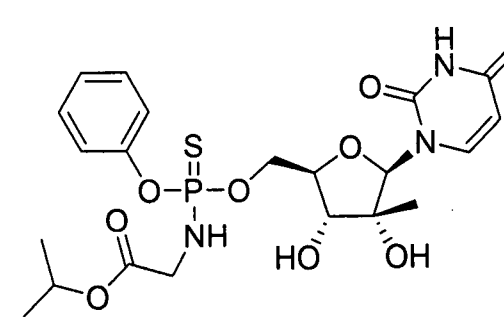
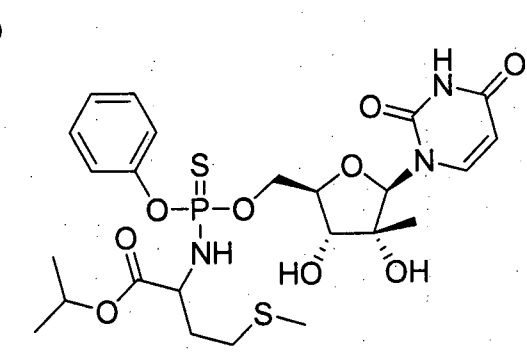
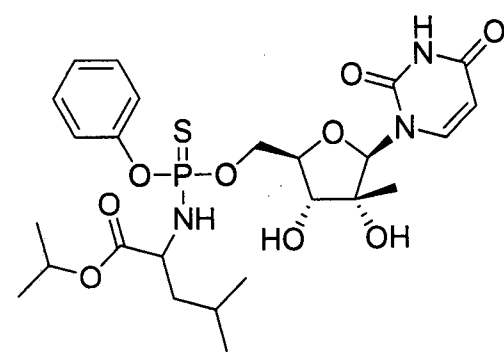
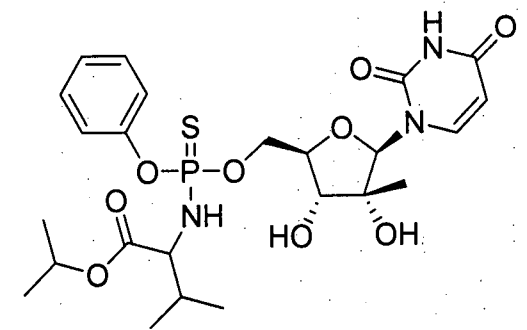
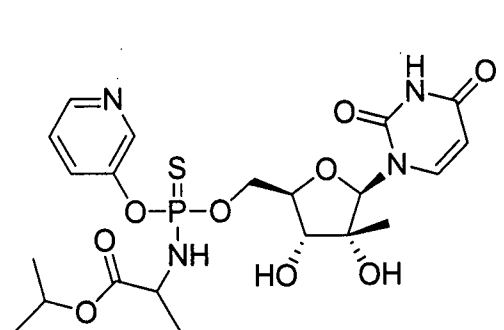
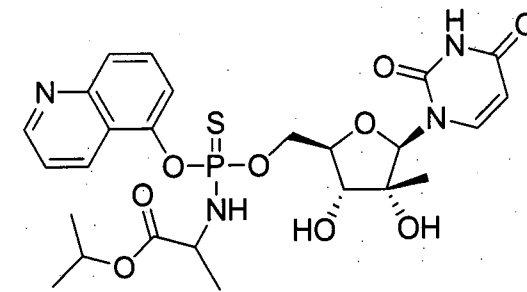
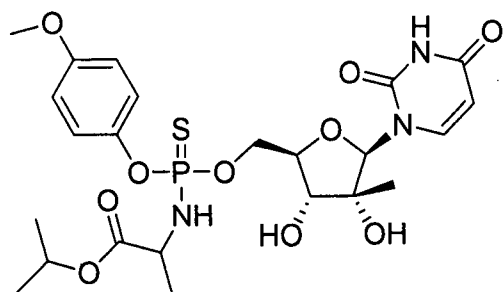
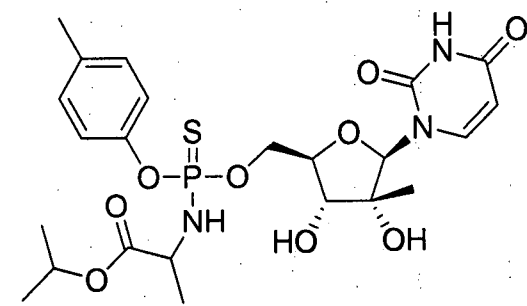
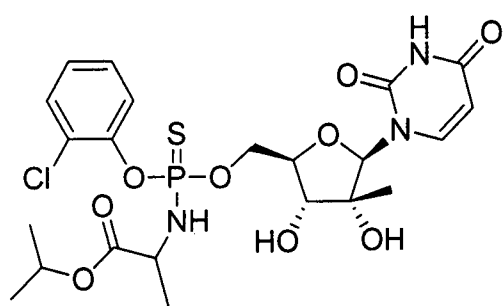


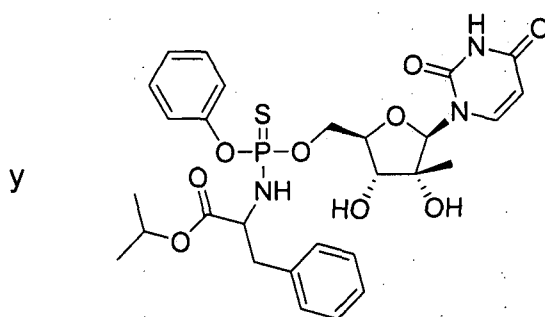
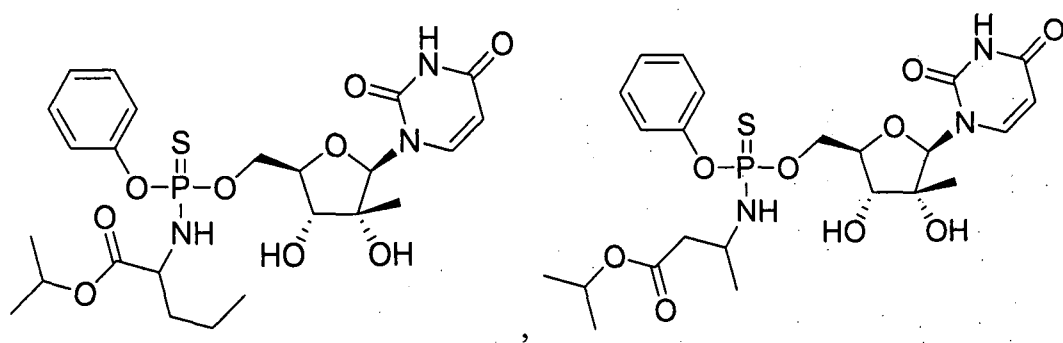






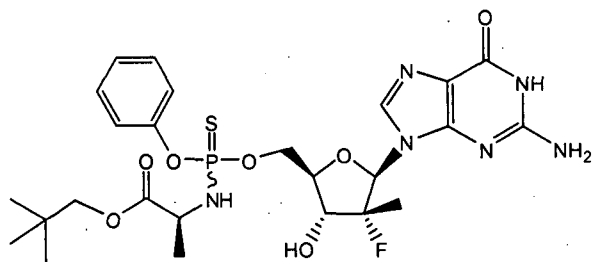






o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

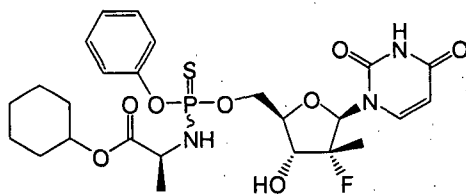
47. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) es



o una sal farmacéuticamente aceptable

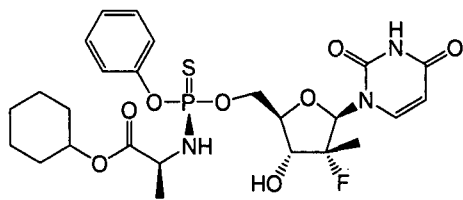
del mismo.

48. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) es



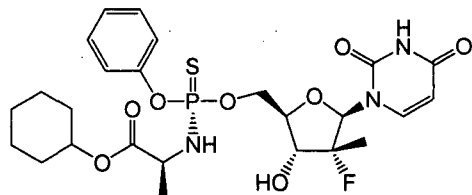
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

49. El compuesto de la reivindicación 48, en donde el compuesto de Fórmula (I) es



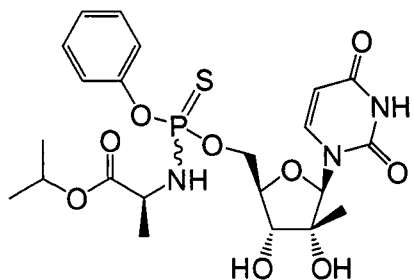
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50. El compuesto de la reivindicación 48, en donde el compuesto de Fórmula (I) es



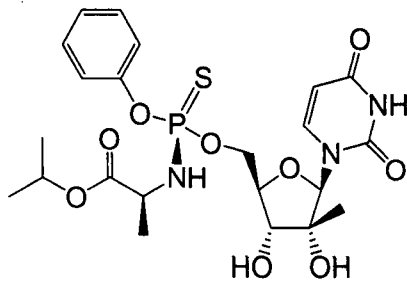
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

51. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) es



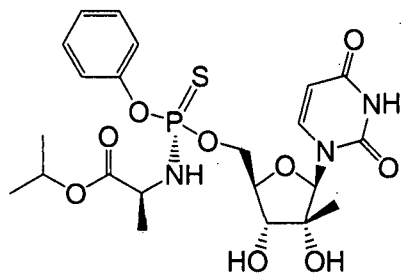
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

52. El compuesto de la reivindicación 51 en donde el compuesto de Fórmula (I)



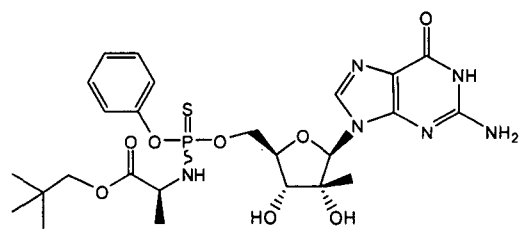
es , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

53. El compuesto de la reivindicación 51 en donde el compuesto de Fórmula (I)



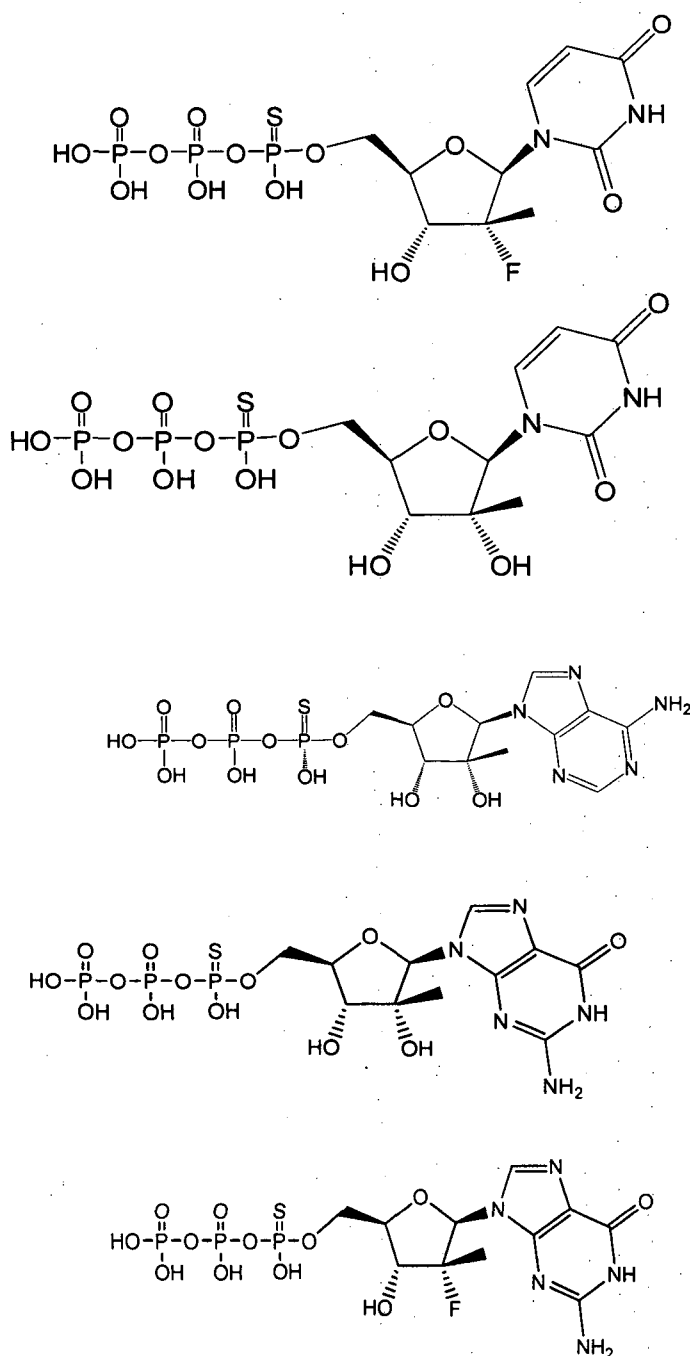
es , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

54. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) es

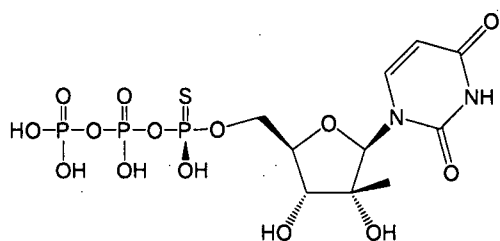


, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

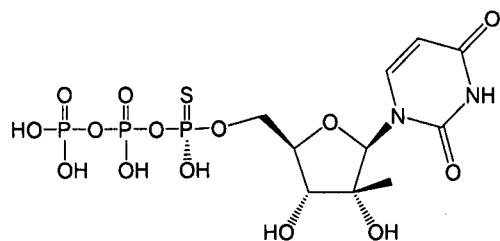
55. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



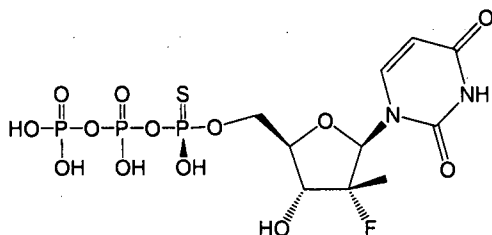
56. El compuesto de la reivindicación 55, en donde el compuesto de Fórmula (I) es:



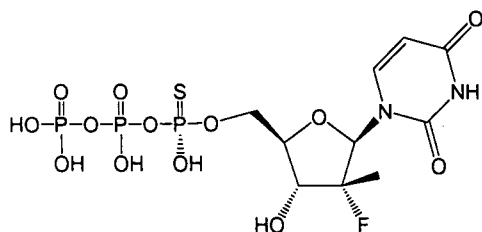
57. El compuesto de la reivindicación 55, en donde el compuesto de Fórmula (I) es:



58. El compuesto de la reivindicación 55, en donde el compuesto de Fórmula (I) es:



59. El compuesto de la reivindicación 55, en donde el compuesto de Fórmula (I) es:



60. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de los mismos.

61. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la actividad polimerasa NS5B de un virus de hepatitis C in vitro.

62. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la replicación del virus de hepatitis C in vitro.