

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-040944-00004-0000

Fecha: 2015-07-06 16:20:48

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR NUEVASC
Eve. 378 FASENACIONALI
Folios. 28

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11

Evento: 378

Actuación: 523

21

Re: PI-GLAXOSMITHKLINE LLC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS CONTRA LA HEPATITIS C"-Clase A01N 43/38.-Expediente número 14-040.944.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 7 de Abril de 2015.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites de título de la solicitud, unidad de invención, claridad de las reivindicaciones, y nivel inventivo, me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

En primer lugar, y en conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador indica que el título de la presente solicitud hace referencia a métodos de tratamiento, lo cual de acuerdo con el literal (d) del artículo 20 de la Decisión Andina 486 de 2000 constituye una excepción a la patentabilidad. De esta manera, se sugiere eliminar dicha referencia.

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS CONTRA LA HEPATITIS C"

Sobre este particular me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la invención, eliminando la referencia objetada. Por consiguiente, el nuevo título supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **MODIFICACIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye 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 y limitada las composiciones farmacéuticas contra la Hepatitis C, lo cual es el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

Nueva Reivindicación	Sustento
1	Corresponde a la reivindicación 7 actualmente presentada. Adicionalmente, esta reivindicación ha sido modificada eliminando la referencia de los agentes terapéuticos como un inhibidor del factor de replicación NS4B del virus de hepatitis C (HCV), un interferón, y un análogo de nucleósido, y de esta manera limitar el alcance de la materia reclamada y diferenciar la invención del estado del arte previo.
2	Corresponde a la reivindicación 8 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con la reivindicación 1.
3	Corresponde a la reivindicación 9 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con la reivindicación 2.
4	Corresponde a la reivindicación 10 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 1.
5	Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, en donde esta ha sido modificada con el fin de limitar la invención y poder diferenciarla del estado del arte. Asimismo, esta reivindicación específica cada uno de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (I).

LLOREDA CAMACHO & CO

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

6	Corresponde a la reivindicación 2 actualmente presentada, en donde esta ha sido modificada con el fin de limitar la invención y poder diferenciarla del estado del arte. Asimismo, esta reivindicación presenta dependencia de acuerdo a la nueva reivindicación 1, y especifica cada uno de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (II).
7	Corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 5 o 6.
8	Corresponde a la reivindicación 4 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con cualquiera de las nuevas reivindicaciones 5 a 7.
9	Corresponde a la reivindicación 5 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con cualquiera de las nuevas reivindicaciones 5 a 8.
10	Corresponde a la reivindicación 6 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con cualquiera de las nuevas reivindicaciones 5 a 8.
11	Corresponde a la reivindicación 12 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con cualquiera de las nuevas reivindicaciones 1 a 10.
12	Corresponde a la reivindicación 13 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con cualquiera de las nuevas reivindicaciones 1 a 11.
13	Corresponde a la reivindicación 14 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 1.
14	Corresponde a la reivindicación 15 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 1. Además de lo anterior, esta reivindicación presenta la estructura del compuesto [(1S)-2-metil-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-metil-2-{[(metiloxi)-carbonil]-amino}-butanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro-[4.4]-non-8-il]-1H-imidazol-4-il}-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil}-carbonil)-propil]-carbamato de metilo.

15	Corresponde a la reivindicación 17 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1-14. Además de lo anterior, se ha eliminado la referencia del agente terapéutico Interferón y ahora se menciona que al menos un agente terapéutico adicional de Hepatitis C es un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV).
16	Corresponde a la reivindicación 18 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1-14. Además de lo anterior, se ha modificado su contenido, especificando que al menos un agente terapéutico adicional de Hepatitis C es un inhibidor de polimerasa NS5B del virus de hepatitis C (HCV).
17	Corresponde a la reivindicación 19 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1-14. Además de lo anterior, se ha modificado su contenido, especificando que al menos un agente terapéutico adicional de Hepatitis C es un inhibidor de ciclofilina.
18	Corresponde a la reivindicación 20 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 15. Además de lo anterior, se ha modificado su contenido, especificando la estructura del inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV).
19	Corresponde a la reivindicación 24 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1 a 14. Además de lo anterior, se ha modificado su contenido, especificando que al menos un agente terapéutico adicional de Hepatitis C se selecciona del grupo de compuestos allí mencionados, los cuales presentan estructura definida.
20	Corresponde a la reivindicación 25 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 19. Además de lo anterior, se ha modificado su contenido, especificando que al menos un agente terapéutico adicional de Hepatitis C se selecciona del grupo de compuestos allí mencionados, los cuales presentan estructura definida.
21	Corresponde a la reivindicación 26 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 20. Además de lo anterior, se ha modificado su contenido, especificando que al menos un agente terapéutico adicional de Hepatitis C se selecciona del grupo de compuestos allí mencionados, los cuales presentan estructura definida.

22	Corresponde a la reivindicación 27 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1-21.
23	Corresponde a la reivindicación 28 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1-21.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones **11, 16, 21, 22 y 23** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 23 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a composiciones farmacéuticas contra la Hepatitis C que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

5. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- ✓ *"Las reivindicaciones 1-2, 7, 11, 16 y 23-26 deben definir en términos de su denominación común internacional o su nombre IUPAC a los compuestos combinados en la composición y no a través de su mecanismo de acción o su nombre comercial, se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

"Las reivindicaciones 1-2, 7, 11 y 16-21 no son claras porque definen en términos de su mecanismo de acción a los compuestos antivirales combinados con el compuesto de fórmula (I), sin embargo, las composiciones se deben definir en términos de los ingredientes y sus proporciones, razón por la cual se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."

Ante el anterior señalamiento, muy respetuosamente me permito señalar que con base en las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio, es pertinente mencionar que las nuevas reivindicaciones 18-21 ahora incluyen las estructuras químicas de diferentes agentes terapéuticos adicionales para Hepatitis C.

Por otro lado, y contrario a lo que asegura el señor Examinador, las reivindicaciones objetadas de ninguna manera definen las composiciones farmacéuticas mediante su mecanismo de acción, ya que al mencionar los agentes terapéuticos con su estructura específica, es claro que el objeto principal de esta aplicación es proteger composiciones farmacéuticas útiles para actuar contra la hepatitis C.

De esta manera, la inclusión de estructuras específicas de agentes terapéuticos dentro del capítulo reivindicatorio se hace con el fin de distinguir la materia reclamada aún más del estado del arte, y de ninguna manera se pretende caracterizar la composición farmacéutica mediante su mecanismo de acción.

A la luz de todo lo discutido anteriormente, me permito reiterar que el introducir estas estructuras dentro de las nuevas reivindicaciones corresponden a una restricción importante al alcance de la invención, toda vez que la protección reclamada se limita únicamente a la materia que cumpla con todas las características mencionadas, además de mencionar estructuras químicas plenamente entendibles por una persona versada en la materia.

En vista de estos hechos, resulta evidente que la materia reclamada es clara y concisa y que además define correctamente composiciones farmacéuticas contra la Hepatitis C. Por todo lo anterior, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1-2, 7, 11, 16 y 23-26 no son claras porque la expresión "uno o más" precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional a la característica y no precisa el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir una expresión concreta."*

Frente a lo anterior, me permito llamar la atención del señor Examinador sobre el capítulo reivindicatorio modificado, el cual ha sido modificado con el fin de limitar el alcance de la materia reclamada.

Ahora bien, respecto al término "uno o más", me permito resaltar, que es deseo del solicitante mantener dicha expresión ya que la persona versada en la materia reconocería que, dependiendo de las necesidades, el elemento que acompaña dicho término no está limitado a un único número.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, es importante reiterar que los términos utilizados en el nuevo capítulo reivindicatorio resultan la mejor manera de describir la invención, y de ninguna manera restan claridad a la reclamación. Además de lo anterior, me permito manifestar que es injusto reemplazar términos como el objetado en la presente invención, ya que es usual la referencia de los mismos en este tipo de

aplicaciones. Así entonces, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1-13, 16 y 20-21 no son claras porque definen la composición en términos de los sustituyentes de los compuestos de fórmulas (I), (III), (III) y (IV) sin embargo, las composiciones se deben definir en términos de los ingredientes y sus proporciones, razón por la cual se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

Con referencia a la anterior objeción, me permito manifestar que con base en las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio, la nueva reivindicación 1 define claramente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (III), en donde se definen los sustituyentes de los compuestos que se pretenden proteger.

Así entonces, las reivindicaciones dependientes de la nueva reivindicación 1 como las nuevas reivindicaciones 5 y 6 que mencionan compuestos de fórmula I y II respectivamente, definen sustituyentes concretos en dichas estructuras que hacen que los compuestos objeto de estudio en la presente invención sean específicos y diferentes con respecto al estado del arte.

En conexión con lo anterior, y contrario a lo que establece el Señor Examinador, me permito resaltar que el objeto de la presente invención es proteger compuestos definidos por sustituyentes concretos que actúen contra el virus de la Hepatitis C.

Por lo anterior, amablemente me permito manifestar que con base a lo mencionado en el numeral 4 del presente memorial, y con las restricciones a la materia reclamada, se considera que se supera completamente la objeción del señor Examinador a este respecto.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1-2 y 7 repiten materia de forma innecesaria, se sugiere incluir las características técnicas esenciales en una cláusula independiente y aquellas modalidades preferidas en cláusulas dependientes."*

"Las reivindicaciones 15 y 16 repiten materia de forma innecesaria, se sugiere incluir las características técnicas esenciales en una cláusula independiente y aquellas modalidades preferidas en cláusulas dependientes."

"Las reivindicaciones 23-26 repiten materia de forma innecesaria, se sugiere incluir las características técnicas esenciales en una cláusula independiente y aquellas modalidades preferidas en cláusulas dependientes."

"Las reivindicaciones 16 y 23-26 repiten materia de forma innecesaria, se sugiere incluir las características técnicas esenciales en una cláusula independiente y aquellas modalidades preferidas en cláusulas dependientes."

"Las reivindicaciones 27-28 repiten materia de forma innecesaria, se sugiere incluir las características técnicas esenciales en una cláusula independiente y aquellas modalidades preferidas en cláusulas dependientes."

Respecto a lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones 16, 22 y 23 que según el señor Examinador repetían materia de forma innecesaria han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, me permito manifestar que con base en las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, las reivindicaciones allí presentadas contienen la materia necesaria y suficiente para describir completamente el objetivo de la presente invención, el cual se centra en proteger composiciones farmacéuticas contra la Hepatitis C.

Así entonces, se considera que el nuevo capítulo reivindicatorio no repite materia de forma innecesaria, sino por el contrario define claramente la invención.

- ✓ *"Las reivindicaciones 8 y 10 incluyen el término "(...) ilustrados", el cual no es claro, se sugiere hacer las precisiones necesarias."*

Frente a este respecto, me permito señalar que se ha eliminado dicho término de las reivindicaciones 8 y 10 que ahora corresponden a las nuevas reivindicaciones 2 y 4. Así entonces, se considera que se supera la objeción establecida por el Señor Examinador.

- ✓ *"Las reivindicaciones 22-23 no son claras porque hacen referencia a la descripción de acuerdo con la expresión "agentes enlistados en la tabla 1", se sugiere eliminar dicha referencia e incluir los compuestos probados o sustentados a través de ejemplos concretos, ya que las reivindicaciones deben ser autosuficientes por sí solas y no pueden hacer referencia a elementos de la descripción."*

En conexión con la anterior objeción me permito resaltar que las reivindicaciones 22 y 23 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio de la presente aplicación.

- ✓ *"Las reivindicaciones 24-26 hacen referencia a marcas registradas y por tanto no definen al producto porque su composición puede cambiar con el paso del tiempo aunque conserve el mismo nombre. Se sugiere definir los compuestos sustentados o probados a través de su denominación común internacional o su nombre IUPAC."*

Con respecto a la anterior objeción, amablemente me permito resaltar que las reivindicaciones 24-26 ahora corresponden a las nuevas reivindicaciones 19 a 21, en donde han sido modificadas, mencionando la estructura específica de los agentes terapéuticos contra el virus de la Hepatitis C allí mencionados. Por lo tanto, se considera que se supera dicha objeción.

- ✓ *"Las reivindicaciones 27 y 28 definen la composición en términos generales, sin embargo, las composiciones se deben definir en términos de sus ingredientes y proporciones, por lo que, se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito manifestar que las composiciones farmacéuticas definidas en estas reivindicaciones hacen referencia a los excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables dentro de la misma. Dichos ingredientes se caracterizan por ser plenamente compatible con otros presentes dentro de cualquier composición farmacéutica.

En conexión con lo anterior, me permito llamar la atención del Señor Examinador en que de acuerdo al numeral 2.7.3. de la Guía para el examen de solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio se establece :

"(...)Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque "la solución aportada por la invención", es decir el objeto de la invención, es "el nuevo compuesto" y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales. (...)"

De lo anterior, me permito señalar que el objeto de esta aplicación se enfoca en intentar proteger composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos con sustituyentes específicos y diseñados para actuar contra el virus de la Hepatitis C, en donde dichas composiciones incluyen excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables y compatibles con los demás ingredientes dentro dicha composición.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1-7, 10-11 y 16-28 no son concisas porque las definiciones de R/R^3 , R^1 , R^2 , X , sal farmacéuticamente aceptable, agente terapéutico adicional, composiciones, combinaciones y excipientes farmacéuticamente aceptables son generales, se sugiere restringir la solicitud a los sustituyentes e ingredientes*

probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados a través de ejemplos concretos de acuerdo con los presentado en la tabla No 1."

Con base en lo anterior, me permito resaltar que teniendo en cuenta las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio y las sugerencias del Señor Examinador, el nuevo capítulo reivindicatorio presenta información puntual limitada de la presente invención además de estar plenamente soportada con los ejemplos presentes en la memoria descriptiva de esta aplicación.

Por otro lado, me permito manifestar que la actual invención presenta compuestos definidos que son el objeto que se pretende proteger. Así entonces, sería realmente injusto limitar la presente aplicación únicamente con los ejemplos consignados en la Tabla No. 1, ya que allí no se encuentran consignados todos los sustituyentes que cumplen con las características de los compuestos de fórmula III. Por lo tanto, amablemente solicito sea retirada dicha objeción.

En vista de lo anterior, resulta evidente que la materia reclamada es clara y concisa y que además incorpora elementos esenciales que deben ser tomados en consideración al realizar la evaluación de la solicitud. Por todo lo anterior, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas.

6. **UNIDAD DE INVENCION.**

Inicialmente, el Señor Examinador objeta la unidad de invención de la presente solicitud, señalando que existen los siguientes 7 grupos inventivos en la materia reclamada:

- 1º Composiciones que comprenden compuestos derivados de la fórmula (I) con ribavirina.
- 2º Composiciones que comprenden compuestos derivados de la fórmula (I) con ritonavir.
- 3º Composiciones que comprenden compuestos derivados de la fórmula (I) combinados con interferón α .
- 4º Composiciones que comprenden compuestos derivados de la fórmula (I) combinados con Interferon α y con Ciclofilina.
- 5º Composiciones que comprenden compuestos derivados de la fórmula (I) combinados con Interferon α y con Ribavirina.
- 6º Composiciones que comprenden compuestos derivados de la fórmula (IV) en combinación con un segundo agente adicional para la hepatitis C.
- 7º Composiciones que comprenden compuestos derivados de fórmulas (II) y (III) combinados con otros ingredientes antivirales. No sustenta. Reivindicaciones 2 y 7.

Con respecto a esta objeción, me permito manifestar a ese Despacho que, con el fin de brindar mayor claridad al objeto de la invención, se realizaron las modificaciones respectivas al capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, en donde es importante resaltar que la reivindicación 11 actualmente presentada ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio. Así entonces, las reivindicaciones 7, 1 y 2 que ahora corresponden a las nuevas reivindicaciones 1, 5 y 6 se refieren a los compuestos de fórmulas III, I y II respectivamente, en donde las dos últimas corresponden a reivindicaciones dependientes de la nueva reivindicación 1. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I y II presentan limitaciones concisas de los compuestos de fórmula III.

En ese sentido, me permito resaltar que dentro del nuevo capítulo reivindicatorio solo existe una reivindicación independiente, que contiene las características esenciales de la invención y en donde sus reivindicaciones dependientes complementan de manera adecuada la información allí detallada. Por lo tanto, el nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con el requerimiento de unidad de invención.

7. **NIVEL INVENTIVO.**

Ahora bien, el Señor Examinador asegura que las reivindicaciones 1 y 16 y sus reivindicaciones dependientes no cumplen con el requisito de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos **WO2011028596 (D1) y WO2011059887 (D2).**

En este sentido, me permito resaltar que la reivindicación 16 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio, por lo que en este numeral se discutirán los argumentos pertinentes con el fin de demostrar que la presente aplicación cumple con el requerimiento de nivel inventivo.

Así entonces, el señor Examinador establece lo siguiente:

- ✓ *"Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque en el caso del documento D1 divulga composiciones que comprenden compuestos derivados de dioxa-7-azaespiro-bifenil-1H-imidazol útiles en el tratamiento de la hepatitis C combinados con interferon y ribavirina (Resumen y Pág. 6). Por su parte, el documento D2 divulga composiciones que comprenden compuestos derivados de naftalenoimidazol y ribavirina/interferón útiles en el tratamiento de la hepatitis C (Resumen y Págs. 588-589, Rvs. 7 y 9).*

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición revelada en el documento D1 consiste en que la composición reclamada incluye interferón alfa y/o ribavirina, mientras que la composición revelada en el documento D1 combina la composición con ribavirina y/o interferón (...)

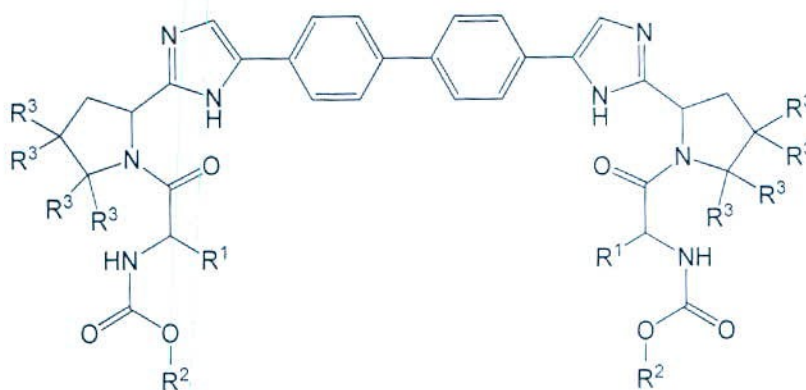
(...) Sin embargo, la combinación de compuestos antivirales como el interferón y la ribavirina con otros agentes antivirales en una sola composición útil en el tratamiento de la hepatitis C, está divulgada en el documento D2 que enseña composiciones que comprenden compuestos derivados de naftaleno-imidazol y ribavirina/interferón útiles en el tratamiento de la hepatitis C (Resumen; Págs. 2-4, [Párr. 0009]; Pág. 12, [Párr. 0069] y Págs. 588-589, Rvs. 7 y 9).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría en la composición divulgada en el documento D1 la combinación compuesto de fórmula (I) con interferón/ribavirina de acuerdo con lo divulgado en el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones 2-15 no mencionan características técnicas esenciales acerca de la composición, tampoco se pueden considerar inventivas."

Ante al anterior señalamiento, muy respetuosamente me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que el nuevo capítulo reivindicatorio se diferencia de los documentos D1 y D2 en distintas características.

Inicialmente, me permito señalar que la presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas contra la Hepatitis C. Particularmente, dichas composiciones comprenden compuestos de formula (III):

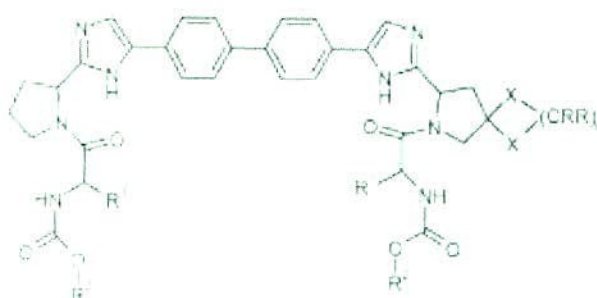


En donde R¹, R² y R³ se encuentran definidos en la nueva reivindicación 1 y en combinación con agentes terapéuticos adicionales para Hepatitis C seleccionados de un grupo de compuestos específicos generan composiciones farmacéuticamente eficientes.

En conexión con lo anterior, me permito señalar que la presente invención ha descubierto que dichas combinaciones son efectivas contra el virus de la Hepatitis C, ejemplo de esto es el efecto que tienen estas combinaciones en las células de replicón del genotipo 1b.

Asimismo, me permito resaltar que de acuerdo con la tabla 11 del capítulo descriptivo de la presente solicitud el modelo de independencia de Bliss indica que al menos una realización de las combinaciones reclamadas exhibe un fuerte sinergismo y un antagonismo insignificante, a diferencia de los documentos D1 y D2 en donde no enseñan o sugieren una composición que exhiba este comportamiento sinérgico.

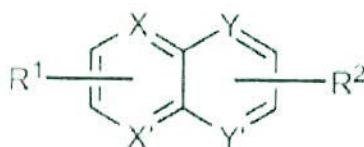
Así entonces, es importante resaltar que el documento D1 está dirigido a compuestos químicos para tratar infecciones del virus de Hepatitis C. En particular este documento divulga compuestos de la siguiente fórmula:



En donde pueden ser usados solos o en combinación con interferón, Ribarivina, o inhibidores de replicación (Página 6, documento D1). A pesar de la utilidad que estos compuestos presentan, el documento D1 no revela el uso de agentes terapéuticos adicionales como lo sugiere la presente invención. Particularmente, este documento no enseña la implementación de un inhibidor de proteasa NS3/4A (como Simeprevir), un inhibidor de polimerasa NS5B del virus de hepatitis C (HCV), y un inhibidor de ciclofilina como lo especifican las reivindicaciones dependientes de la presente aplicación.

Consecuentemente, el documento D1 de ninguna manera sugiere o motiva a la persona versada en la materia en implementar agentes terapéuticos adicionales como lo reclama la presente invención. Por lo tanto, la nueva reivindicación 1 cumple con el requisito de nivel inventivo.

Por otro lado, me permito resaltar que el documento D2 está dirigido a compuestos útiles para el tratamiento del virus de la Hepatitis C. En particular, dicho documento revela compuestos con estructura general de la siguiente fórmula:



De acuerdo con lo anterior, el documento D2 requiere el uso de compuestos que se caracterizan por tener la estructura del Naftaleno. Con base en esto, el Señor Examinador cita este documento con el fin de demostrar que el Interferon y la Ribavirina pueden ser usados con compuestos diferentes que aquellos divulgados por la anterioridad D1 para el tratamiento del virus de la Hepatitis C.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior, me permito llamar la atención del Señor Examinador con el fin de resaltar que el documento D2 no divulga compuestos específicos de fórmula (III) como se menciona en la nueva reivindicación 1 de la presente aplicación.

Además de lo anterior, es pertinente mencionar que los agentes terapéuticos adicionales presentes en esta invención no incluyen Interferon o nucleótidos análogos. Por lo tanto, se considera que la nueva reivindicación 1 cumple con el requisito de nivel inventivo.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia de la nueva reivindicación 1 y las demás reivindicaciones dependientes presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

8. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar el **Composiciones farmacéuticas contra la Hepatitis C**, y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado, se estableció de manera incontrovertible que dichas composiciones farmacéuticas contra el virus de la Hepatitis C, objeto de la solicitud en estudio, gozan de un inequívoco carácter inventivo y de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **154 y 173** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **23 reivindicaciones**.

LLOREDA CAMACHO & CO

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

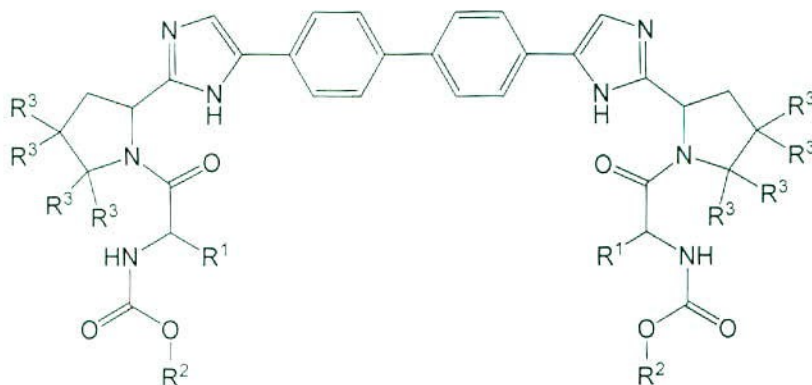
10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE,
T. P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I):



(III)

en donde:

cada R^1 es independientemente H o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

cada R^2 es independientemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

en cada átomo de carbono con el que hay grupos R^3 unidos, cualquiera de ambos R^3 s son H, o los grupos R^3 junto con el átomo de carbono con el que están enlazados, forman un anillo espiro saturado de 4, 5 o 6 miembros, con la condición de que no hay más de 1 anillo espiro sobre cada anillo que contiene nitrógeno saturado;

cada espiro saturado formado a partir de los grupos R^3 es independientemente cicloalquilo, o puede contener 1 o 2 átomos de oxígeno, o 1 o 2 átomos de azufre, o 1 SO_2 , o 1 NR^4 ;

cada R^4 es independientemente H, $C(O)O$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)$ alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)N$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o SO_2 -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

cada anillo espiro puede estar opcionalmente sustituido con deuterio, flúor, o con 1 o 2 grupos metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales para Hepatitis C seleccionados a partir del grupo que consiste en un inhibidor de proteasa NS2 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de helicasa NS3 del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de polimerasa NS5B del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de entrada del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor del sitio de entrada al ribosoma interno del virus de hepatitis C (HCV), un inhibidor de proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, un inhibidor de α -glucosidasa, un inhibidor de caspasa, un inhibidor de ciclofilina, un inmunomodulador y un inhibidor de la senda metabólica.

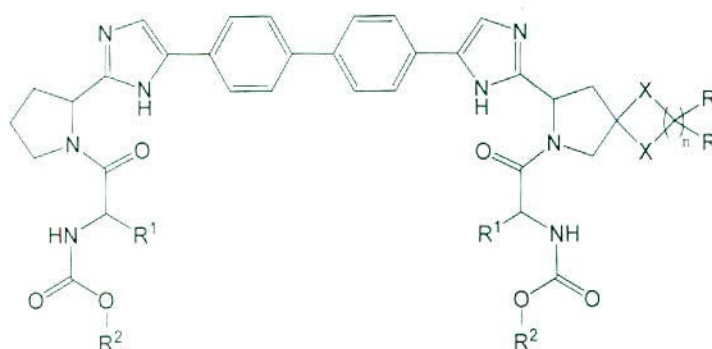
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los grupos R^3 forman un anillo espiro sobre cada uno de los dos anillos que contienen nitrógeno saturados ilustrados.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde cada uno de dichos anillos espiro está enlazado al mismo átomo de carbono relativo en cada anillo que contiene nitrógeno saturado.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los grupos R^3 forman un anillo espiro sobre solamente uno de los dos anillos que contienen nitrógeno saturados ilustrados.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula (III) es un compuesto de la fórmula (I):

156



(I)

en donde:

n es 2 o 3;

cada R^1 es independientemente H o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

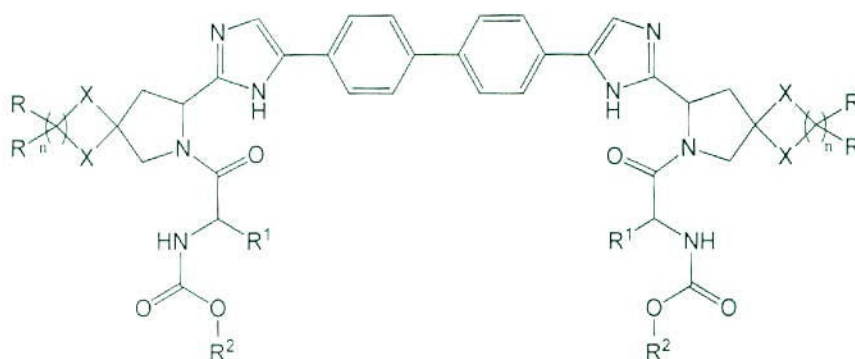
cada R^2 es independientemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

cada X es independientemente CRR, O, o S; y

cada R es independientemente metilo, hidrógeno, o deuterio;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de Formula (III) es un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde:

n es 2 o 3;

cada R^1 es independientemente H o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

cada R^2 es independientemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

cada X es independientemente CRR, O, o S; y

cada R es independientemente metilo, hidrógeno, o deuterio;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o con la reivindicación 6, en donde cada X es idéntico.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde X es S u O.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde cada CRR es CH₂.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde no más de dos Rs en cada espiro son metilo.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde cada R¹ es isopropilo.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde cada R² es metilo.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (III) se selecciona a partir del grupo que consiste en:

[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S,7S,9S)-7,9-dimetil-2-((2S)-3-metil-2-[[metiloxi]-carbonil]-amino}-butanoil)-6,10-dioxa-2-azaespiro-[4.5]-dec-3-il]-1H-imidazol-4-

il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de metilo;

(4,4'-bifenil-diilbis-{1*H*-imidazol-4,2-diil[(3*S*,7*S*,9*S*)-7,9-dimetil-6,10-dioxa-2-azaespiro-[4.5]-decan-3,2-diil][(2*S*)-3-metil-1-oxo-1,2-butandiil]})-biscarbamato de dimetilo;

(4,4'-bifenil-diilbis-{1*H*-imidazol-4,2-diil-(8*S*)-1,4-dioxa-7-azaespiro-[4.4]-nonan-8,7-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxo-1,2-butandiil]})-biscarbamato de dimetilo;

((1*S*)-1-metil-2-((3*S*)-3-[4-(4'-{2-[(2*S*)-1-((2*S*)-3-metil-2-[[metiloxi]-carbonil]-amino]-butanoil)-2-pirrolidinil]-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-6,10-dioxa-2-azaespiro-[4.5]-dec-2-il)-2-oxo-etil)-carbamato de metilo;

[(1*S*)-2-metil-1-((2*S*)-2-[4-(4'-{2-[(3*S*)-2-((2*S*)-3-metil-2-[[metiloxi]-carbonil]-amino]-butanoil)-6,10-dioxa-2-azaespiro-[4.5]-dec-3-il]-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil)-carbonil)-propil]-carbamato de metilo;

[(1*S*)-1-((2*S*)-2-[4-(4'-{2-[(3*S*)-8,8-dimetil-2-((2*S*)-3-metil-2-[[metiloxi]-carbonil]-amino]-butanoil)-6,10-dioxa-2-azaespiro-[4.5]-dec-3-il]-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil)-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de metilo;

[(1*S*)-2-metil-1-((2*S*)-2-[4-(4'-{2-[(3*S*)-2-((2*S*)-3-metil-2-[[metiloxi]-carbonil]-amino]-butanoil)-6,10-dioxa-2-azaespiro-[4.5]-dec-3-il]-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil)-carbonil)-propil]-carbamato-*d*₆ de metilo;

[(1*S*)-2-metil-1-((2*S*)-2-[4-(4'-{2-[(8*S*)-7-((2*S*)-3-metil-2-[[metiloxi]-carbonil]-amino]-butanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro-[4.4]-non-8-il]-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil)-carbonil)-propil]-carbamato-*d*₄ de metilo;

[(1*S*)-1-((2*S*)-2-[4-(4'-{2-[(2*R*,3*R*,8*S*)-2,3-dimetil-7-((2*S*)-3-metil-2-[[metiloxi]-carbonil]-amino]-butanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro-[4.4]-non-8-il]-1*H*-imidazol-5-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil)-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de metilo;

[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S,3S,8S)-2,3-dimetil-7-((2S)-3-metil-2-{[(metiloxi)-carbonil]-amino}-butanoil)-1,4-dioxa-7-azaespiro-[4.4]-non-8-il]-1*H*-imidazol-5-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil)-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de metilo;

[(1S)-2-metil-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-metil-2-{[(metiloxi)-carbonil]-amino}-butanoil)-1,4-ditia-7-azaespiro-[4.4]-non-8-il]-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil)-carbonil)-propil]-carbamato de metilo;

[(1S)-2-metil-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-2-{[(metiloxi)-carbonil]-amino}-butanoil)-1,4-ditia-7-azaespiro-[4.4]-non-8-il]-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil)-carbonil)-propil]-carbamato de metilo;

[(1S)-2-metil-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-({[(metiloxi)-carbonil] amino}acetil)-1,4-ditia-7-azaespiro-[4.4]-non-8-il]-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil)-carbonil)-propil]-carbamato de metilo;

[(1S)-2-metil-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[2-((2S)-3-metil-2-{[(metiloxi)-carbonil]-amino}-butanoil)-8-oxa-2-azaespiro-[4.5]-dec-3-il]-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil)-carbonil)-propil]-carbamato de metilo;

[(1S)-2-metil-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[2-((2S)-3-metil-2-{[(metiloxi)-carbonil]-amino}-butanoil)-8,8-dióxido-8-tia-2-azaespiro-[4.5]-dec-3-il]-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil)-carbonil)-propil]-carbamato de metilo;

[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[8,8-difluoro-2-((2S)-3-metil-2-{[(metiloxi)-carbonil]-amino}-butanoil)-2-azaespiro-[4.5]-dec-3-il]-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil)-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de metilo;

(4,4'-bifenil-diilbis-{1*H*-imidazol-4,2-diil-(3S)-8-oxa-2-azaespiro-[4.5]-decan-3,2-diil[(2S)-3-metil-1-oxo-1,2-butandiil]})-biscarbamato de dimetilo;

2-{*N*-[(metiloxi)-carbonil]-L-valil}-3-(4-{4'-[2-((2S)-1-{*N*-[(metiloxi)-carbonil]-L-valil}-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-2,8-diazaespiro-[4.5]-decan-8-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo;

[(1S)-2-metil-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[2-((2S)-3-metil-2-{{(metiloxi)-carbonil}-amino}-butanoil)-2,8-diazaespiro-[4.5]-dec-3-il]-1*H*-imidazol-4-il}-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil}-carbonil)-propil]-carbamato de metilo;

[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[8-acetil-2-((2S)-3-metil-2-{{(metiloxi)-carbonil}-amino}-butanoil)-2,8-diazaespiro-[4.5]-dec-3-il]-1*H*-imidazol-4-il}-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de metilo;

2-{*N*-[(metiloxi)-carbonil]-L-valil}-3-(4-{4'-[2-((2S)-1-{*N*-[(metiloxi)-carbonil]-L-valil}-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-2,8-diazaespiro-[4.5]-decan-8-carboxilato de metilo;

6-{*N*-[(metiloxi)-carbonil]-L-valil}-7-(4-{4'-[2-((2S)-1-{*N*-[(metiloxi)-carbonil]-L-valil}-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-2,6-diazaespiro-[3.4]-octan-2-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo;

[(1S)-2-metil-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[6-((2S)-3-metil-2-{{(metiloxi)-carbonil}-amino}-butanoil)-2,6-diazaespiro-[3.4]-oct-7-il]-1*H*-imidazol-4-il}-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil}-carbonil)-propil]-carbamato de metilo;

[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[2-acetil-6-((2S)-3-metil-2-{{(metiloxi)-carbonil}-amino}-butanoil)-2,6-diazaespiro-[3.4]-oct-7-il]-1*H*-imidazol-4-il}-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de metilo;

6-{*N*-[(metiloxi)-carbonil]-L-valil}-7-(4-{4'-[2-((2S)-1-{*N*-[(metiloxi)-carbonil]-L-valil}-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-2,6-diazaespiro-[3.4]-octan-2-carboxilato de metilo;

[(1S)-2-metil-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[2-[(metil-amino)-carbonil]-6-((2S)-3-metil-2-{{(metiloxi)-carbonil}-amino}-butanoil)-2,6-diazaespiro-[3.4]-oct-7-il]-1*H*-imidazol-4-il}-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil}-carbonil)-propil]-carbamato de metilo;

[(1S)-2-metil-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[6-((2S)-3-metil-2-{{(metiloxi)-carbonil}-amino}-butanoil)-2-(metil-sulfonil)-2,6-diazaespiro-[3.4]-oct-7-il]-1*H*-imidazol-4-il}-4-

bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil}-carbonil)-propil]-carbamato de metilo;

[(1*S*)-1-({(2*S*)-2-[4-(4'-{2-[(7*S*)-2,2-difluoro-6-((2*S*)-3-metil-2-{{(metiloxi)-carbonil}-amino}-butanoil)-6-azaespiro-[3.4]-oct-7-il]-1*H*-imidazol-4-il}-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de metilo;

[(1*S*)-2-metil-1-({(2*S*)-2-[4-(4'-{2-[1-((2*S*)-3-metil-2-{{(metiloxi)-carbonil}-amino}-butanoil)-8-oxa-1-azaespiro-[4.5]-dec-2-il]-1*H*-imidazol-4-il}-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil}-carbonil)-propil]-carbamato de metilo;

((1*S*)-1-{{(2*S*)-2-(4-{4'-[2-(1-acetil-8-oxa-1-azaespiro-[4.5]-dec-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil}-carbonil)-2-metil-propil)-carbamato de metilo;

[(1*S*)-1-({(2*S*)-2-[4-(4'-{2-[8,8-difluoro-1-((2*S*)-3-metil-2-{{(metiloxi)-carbonil}-amino}-butanoil)-1-azaespiro-[4.5]-dec-2-il]-1*H*-imidazol-4-il}-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de metilo;

[(1*S*)-1-({8,8-difluoro-2-[4-(4'-{2-[(2*S*)-1-((2*S*)-3-metil-2-{{(metiloxi)-carbonil}-amino}-butanoil)-2-pirrolidinil]-1*H*-imidazol-4-il}-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-azaespiro-[4.5]-dec-1-il)-carbonil)-propil]-carbamato de metilo;

((1*S*)-2-{8,8-difluoro-2-[4-(4'-{2-[(2*S*)-1-((2*S*)-3-metil-2-{{(metiloxi)-carbonil}-amino}-butanoil)-2-pirrolidinil]-1*H*-imidazol-4-il}-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-azaespiro-[4.5]-dec-1-il)-1-metil-2-oxo-etil)-carbamato de metilo;

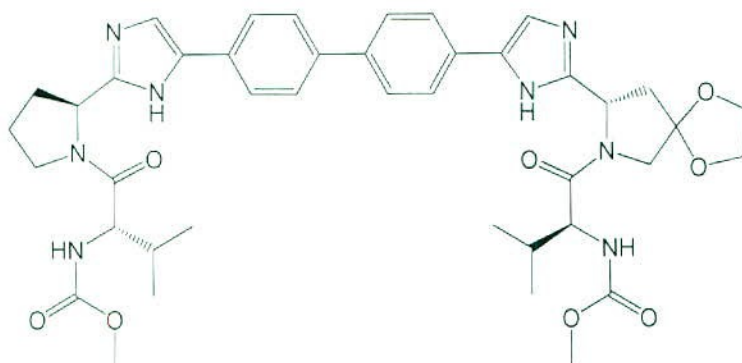
[(1*S*)-1-({8,8-difluoro-2-[4-(4'-{2-[(2*S*)-1-((2*S*)-3-metil-2-{{(metiloxi)-carbonil}-amino}-butanoil)-2-pirrolidinil]-1*H*-imidazol-4-il}-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-azaespiro-[4.5]-dec-1-il)-carbonil)-3-metil-butil]-carbamato de metilo;

((1*S*)-1-{{(2*S*)-2-(4-{4'-[2-(1-acetil-8,8-difluoro-1-azaespiro-[4.5]-dec-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil}-carbonil)-2-metil-propil)-carbamato de metilo; y

[(1*S*)-2-metil-1-({(2*S*)-2-[4-(4'-{2-[1-((2*S*)-3-metil-2-{{(metiloxi)-carbonil}-amino}-butanoil)-8,8-dióxido-8-tia-1-azaespiro-[4.5]-dec-2-il]-1*H*-imidazol-4-il}-4-

bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil}-carbonil)-propil]-carbamato de metilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (III) es [(1*S*)-2-metil-1-({(2*S*)-2-[4-(4'-{2-[(8*S*)-7-((2*S*)-3-metil-2-[[metiloxi]-carbonil]-amino}-butanoil)-1,4-dioxo-7-azaespiro-[4.4]-non-8-il]-1*H*-imidazol-4-il]-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il]-1-pirrolidinil)-carbonil)-propil]-carbamato de metilo que tiene la estructura



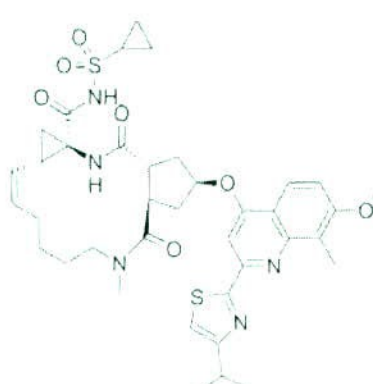
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde al menos un agente terapéutico adicional de Hepatitis C es un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV).

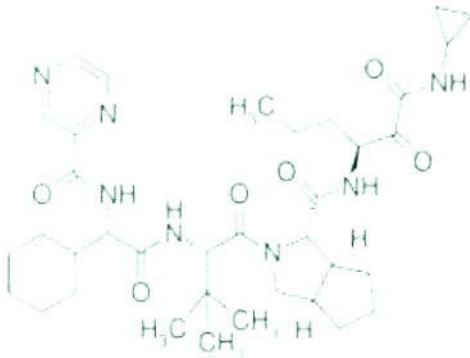
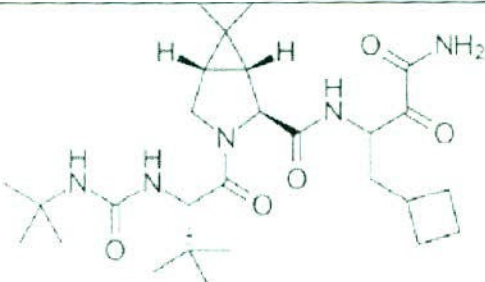
16. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde al menos un agente terapéutico adicional de Hepatitis C es un inhibidor de polimerasa NS5B del virus de hepatitis C (HCV).

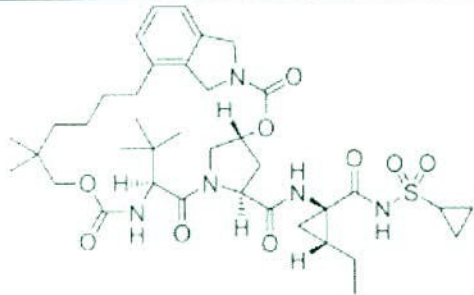
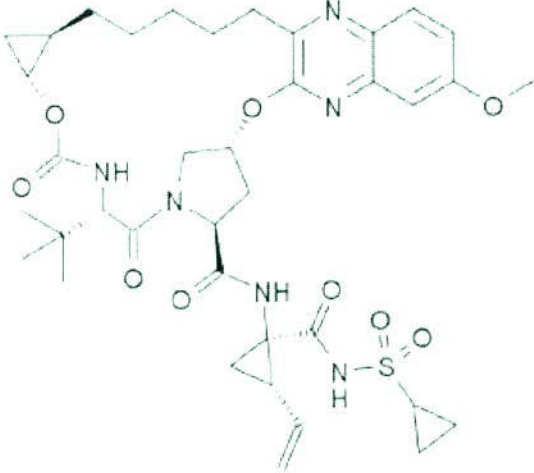
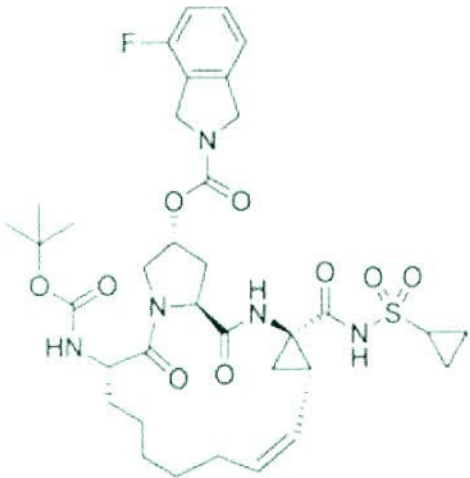
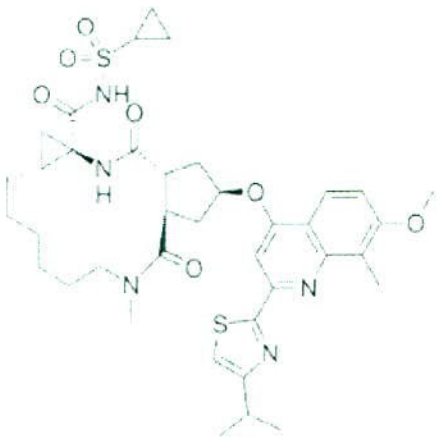
17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde al menos un agente terapéutico adicional de Hepatitis C es un inhibidor de ciclofilina.

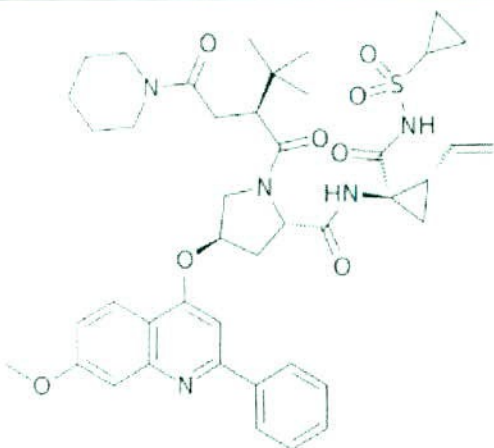
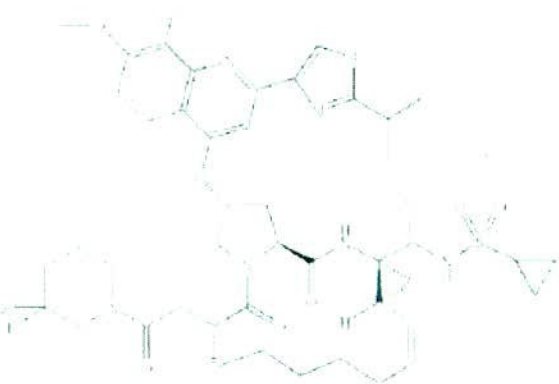
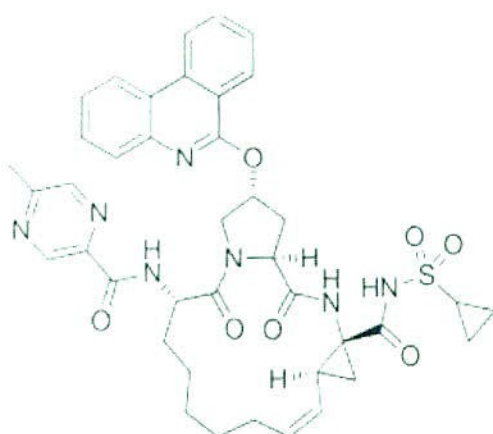
18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de hepatitis C (HCV) es

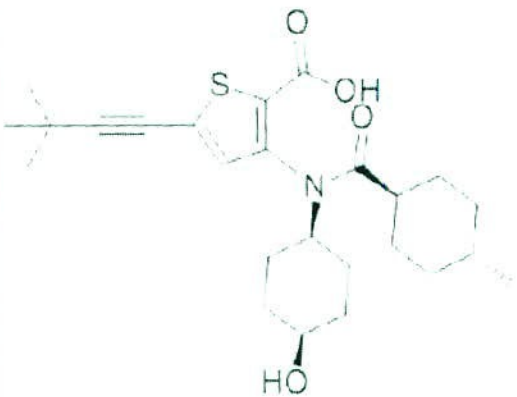
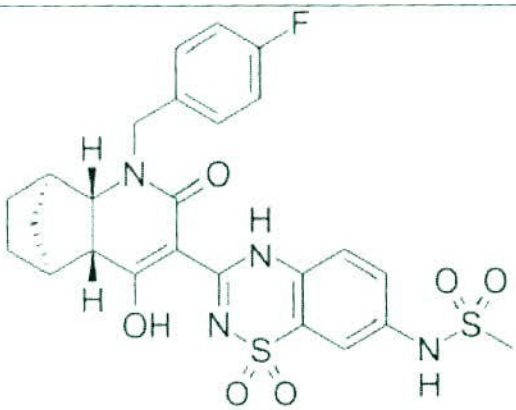
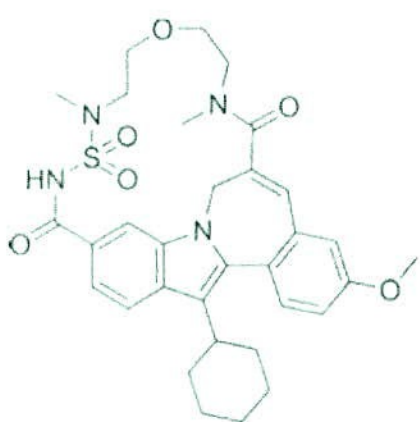
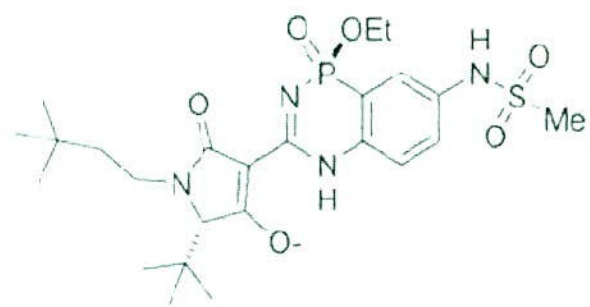
Simeprevir (TMC-435)	JNJ Tibotec	
----------------------	----------------	--

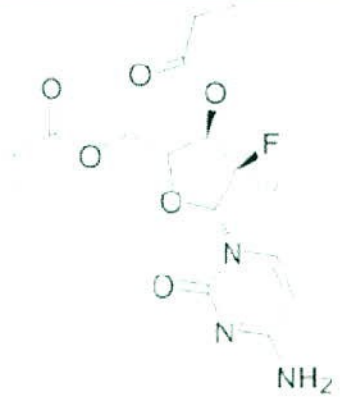
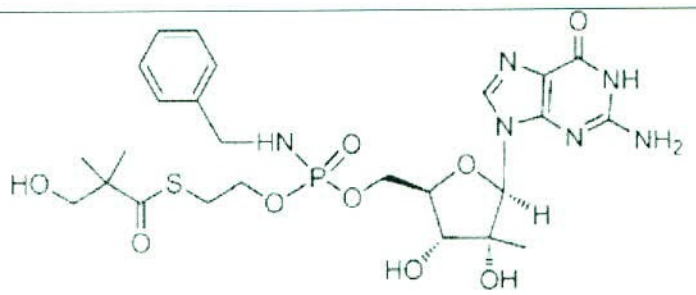
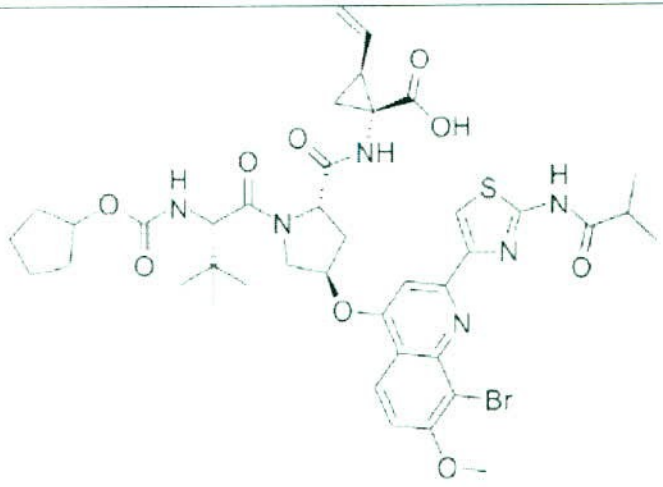
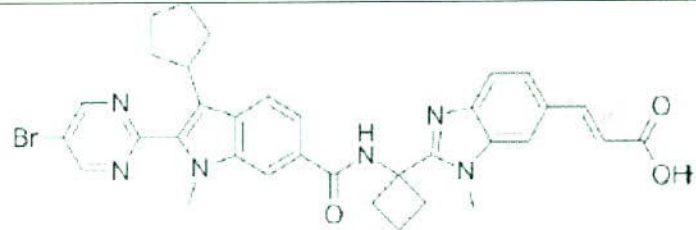
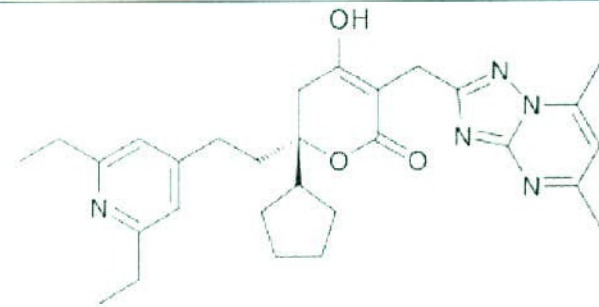
19. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde al menos un agente terapéutico adicional de Hepatitis C se selecciona del grupo de:

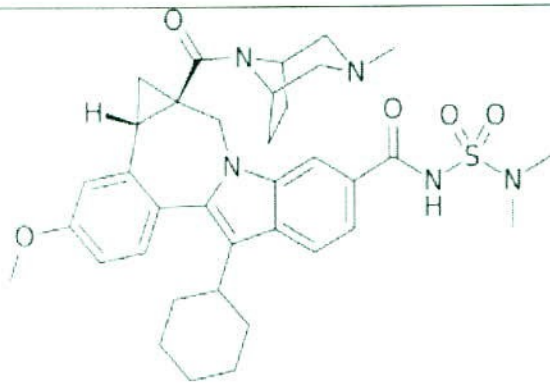
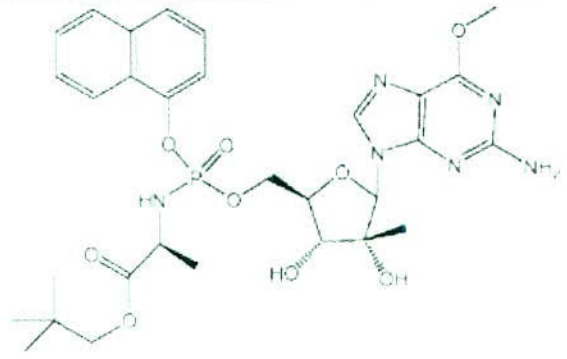
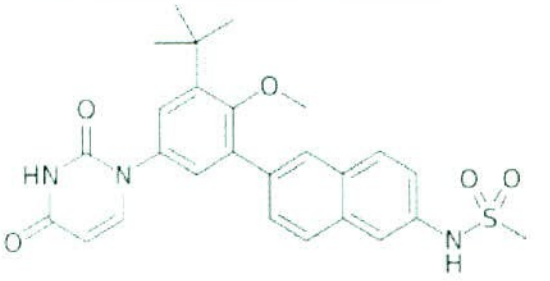
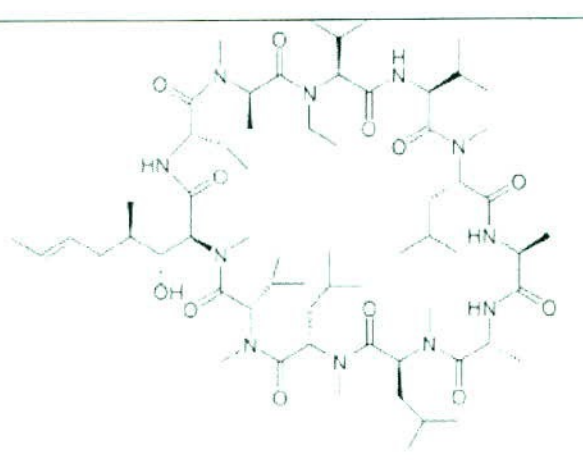
Telaprevir	Vertex	
Boceprevir	Merck	

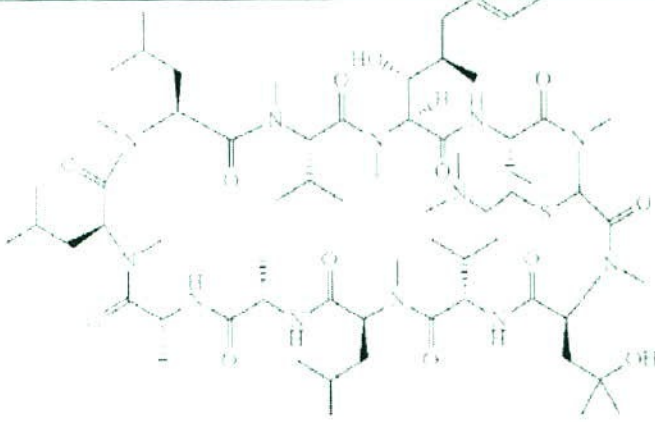
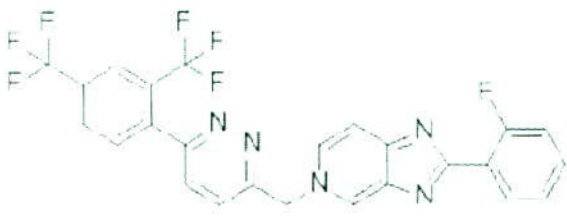
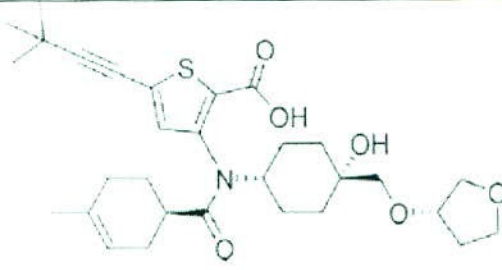
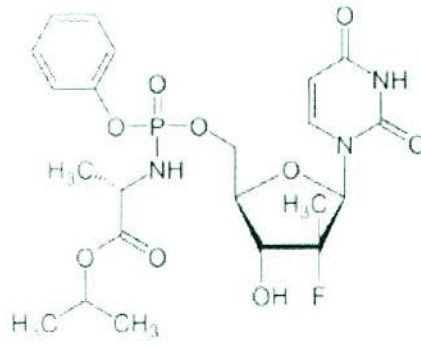
Vaniprevir (MK-7009)	Merck	
Grazoprevir (MK-5172)	Merck	
Danoprevir (RG7227)(ITM N-191)	Roche	
Simeprevir (TMC-435)	JNJ Tibotec	

IDX-077	Idenix	n/a
IDX-791	Idenix	n/a
Sovaprevir (ACH-1625)	Achilion	
Deldeprevir (ACH-2684)	Achilion	
Paritaprevir (ABT-450)	Abbott	

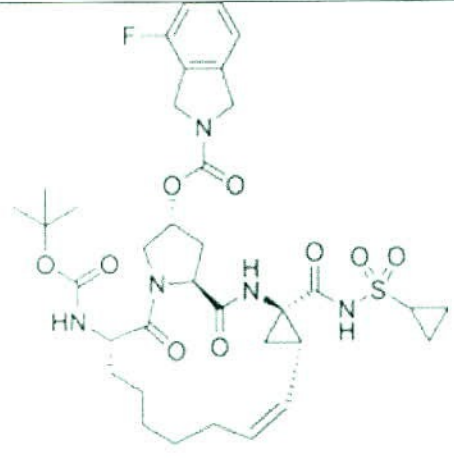
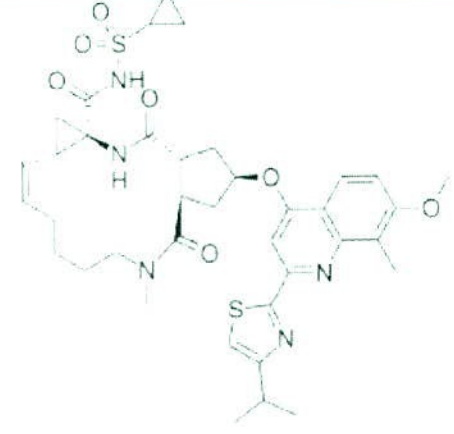
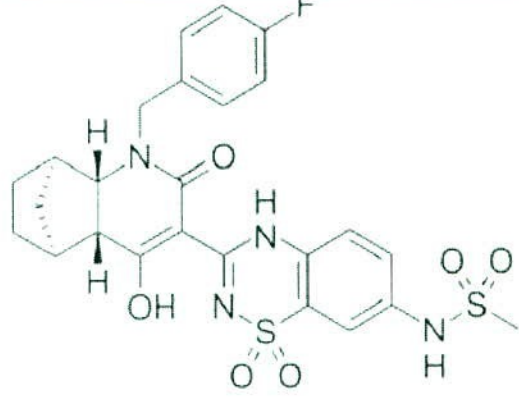
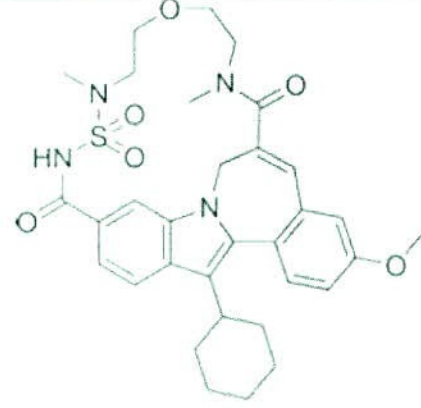
Lomibuvir (VX-222)	Vertex	
Setrobuvir (RG-7790) (ANA-598)	Roche	
TMC-647055	J&J	
IDX-375	Idenix	
ALS-2200	Vertex	n/a
ALS-2158	Vertex	n/a

Mericitabine (RG-7128)	Roche	
IDX-184	Idenix	
Faldaprevir (BI-201335)	BI	
Deleobuvir (BI-207127)	BI	
Filibuvir (PF-868554)	Pfizer	

Beclabuvir (BMS-791325)	BMS	
INX-189	BMS	
Dasabuvir (ABT-333)	Abbott	
ABT-072	Abbott	n/a
Alisporivir (Debio-05)	Novartis	

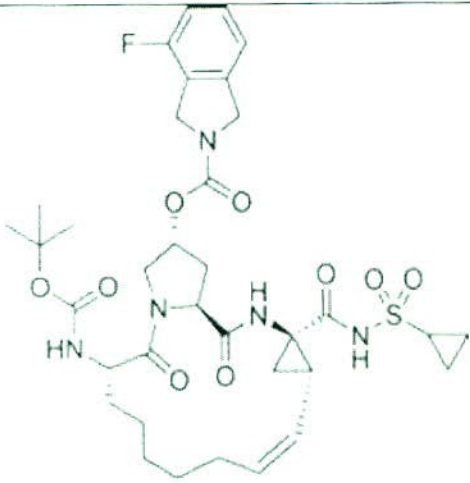
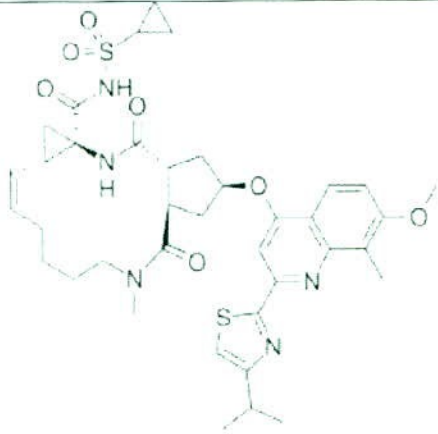
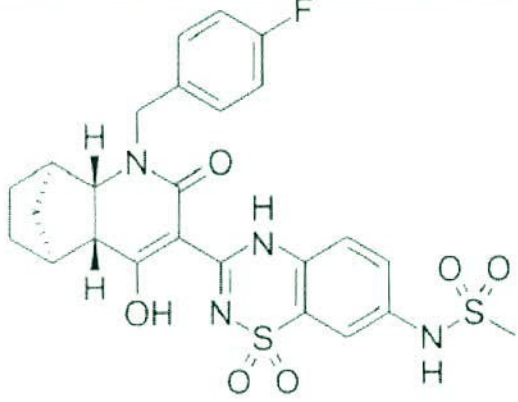
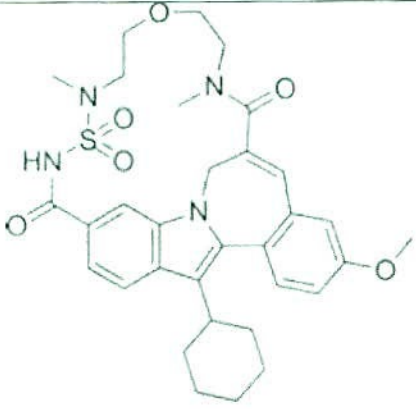
SCY-635	Scynexis	
Tegobuvir (GS-9190)	Gilead	
GS-9669	Gilead	
Sofosbuvir (GS-7977)	Gilead	

20. Una composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 19, en donde al menos un agente terapéutico adicional de Hepatitis C es:

Danoprevir (RG7227) (ITMN-191)	Roche	 The chemical structure of Danoprevir is a complex molecule. It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl ester, a sulfonamide group (cyclopropylmethyl sulfonamide), and a long-chain unsaturated amide. A fluorinated indole moiety is attached via an amide linkage to the pyrrolidine nitrogen.
Simeprevir (TMC-435)	JNJ Tibotec	 The chemical structure of Simeprevir is a large molecule with multiple rings. It includes a quinoline core substituted with a methoxy group and a thiazole ring. It also features a long-chain unsaturated amide and a sulfonamide group (cyclopropylmethyl sulfonamide).
Setrobuvir (RG-7790) (ANA-598)	Roche	 The chemical structure of Setrobuvir is a complex molecule. It features a central pyrazole ring substituted with a hydroxyl group, a sulfonamide group (cyclopropylmethyl sulfonamide), and a long-chain unsaturated amide. A fluorinated phenyl group is attached via an amide linkage to the pyrazole nitrogen.
TMC-647055	J&J	 The chemical structure of TMC-647055 is a complex molecule. It features a central pyrazole ring substituted with a methoxy group, a sulfonamide group (cyclopropylmethyl sulfonamide), and a long-chain unsaturated amide. A fluorinated phenyl group is attached via an amide linkage to the pyrazole nitrogen.

Mericitabine (RG-7128)	Roche	The chemical structure of Mericitabine (RG-7128) is shown. It features a 2,4-diaminopyrimidin-5-yl group attached to a ribose ring. The ribose ring is substituted with an isopropoxy group at the 3' position and a fluorine atom at the 2' position.
Tegobuvir (GS-9190)	Gilead	The chemical structure of Tegobuvir (GS-9190) is shown. It consists of a 2,4,6-trifluorophenyl group attached to a pyrimidine ring, which is further substituted with a 2-fluorophenyl group and a 2,4,6-trifluorophenyl group.
GS-9669	Gilead	The chemical structure of GS-9669 is shown. It features a thiazole ring substituted with a tert-butyl group, a carboxylic acid group, and a 2,4,6-trifluorophenyl group. The thiazole ring is also substituted with a 2,4,6-trifluorophenyl group and a 2,4,6-trifluorophenyl group.
Sofosbuvir	Gilead	The chemical structure of Sofosbuvir is shown. It consists of a 2,4-diaminopyrimidin-5-yl group attached to a ribose ring. The ribose ring is substituted with an isopropoxy group at the 3' position and a fluorine atom at the 2' position.

21. Una composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 20, en donde al menos un agente terapéutico adicional de Hepatitis C es:

Danoprevir (RG7227) (ITMN-191)	Roche	 The chemical structure of Danoprevir is a complex molecule. It features a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butoxycarbonyl group, a hydrogen atom, and a side chain containing a cyclopropylmethyl sulfonamide group. This side chain is linked via a long, unsaturated alkyl chain to a fluorenyl group, which is further substituted with a carbamate group.
Simeprevir (TMC-435)	JNJ Tibotec	 The chemical structure of Simeprevir is a large molecule with a central bicyclic core. It includes a thiazole ring substituted with an isopropyl group, a pyridine ring with a methoxy group, and a side chain containing a cyclopropylmethyl sulfonamide group. The molecule is highly substituted with various functional groups and rings.
Setrobuvir (RG-7790) (ANA-598)	Roche	 The chemical structure of Setrobuvir is a complex molecule. It features a central pyrazole ring substituted with a hydroxyl group, a side chain containing a cyclohexylmethyl group, and a side chain containing a sulfonamide group. The molecule is highly substituted with various functional groups and rings.
TMC-647055	J&J	 The chemical structure of TMC-647055 is a complex molecule. It features a central pyrazole ring substituted with a methoxy group, a side chain containing a cyclohexylmethyl group, and a side chain containing a sulfonamide group. The molecule is highly substituted with various functional groups and rings.

