

**SE PRESENTA OPOSICIÓN A SOLICITUD DE PATENTES. – TRAMITE. -
PETICIÓN. – PODER. - SE ACOMPAÑAN DOCUMENTOS Y RECIBO OFICIAL DE
PAGO.**

ABOGADA YILDA MADRID ESPINAL

Dirección General de Propiedad Intelectual, DIGEPIH.

Instituto de la Propiedad.

Respetable Señora Directora DIGEPIH.

Yo, Ana María Pineda Mejía, mayor de edad, casada, Abogada, hondureña, con domicilio en el municipio de San Pedro Sula, departamento de Cortes e inscrita en el Colegio de Abogados de Honduras bajo el número 09731; con despacho profesional en Residencial Campisa, sector La Hacienda, boulevard La Hacienda, Bloque Q, lote 7, de la Ciudad de San Pedro Sula, municipio del Departamento de Cortes, con teléfono móvil número 9492-9516, para efecto de notificaciones con dirección electrónica: ampinedam2@gmail.com; actuando en mi condición de Apoderada Legal de la Asociación Civil **INTERNATIONAL TREATMENT PREPAREDNESS COALITION LATIN AMERICAN AND CARIBBEAN que podrá abreviarse “ITPC-LATCA”**, según PODER GENERAL de REPRESENTACION PROCESAL, JUDICIAL y ADMINISTRATIVA otorgado por el. Señor **MARCO ANTONIO MARTÍNEZ ESQUIVEL**, quien es mayor de edad, del sexo masculino, de nacionalidad guatemalteca, soltero, estudiante, con domicilio en el departamento de Guatemala, quien se identifica con Documento Personal de Identificación -DPI- con el Código Único de Identificación -CUI- número mil setecientos quince, sesenta y ocho mil trescientos ochenta y nueve, cero ciento uno (1715 68389 0101), extendido por el Registro Nacional de las Personas de la República de Guatemala, actuando como Presidente de la Junta Directiva y Representante Legal de la Asociación Civil **INTERNATIONAL TREATMENT PREPAREDNESS COALITION LATIN AMERICAN AND CARIBBEAN que podrá abreviarse “ITPC-LATCA”**, ubicada en la veintinueve avenida, diez guion cuarenta y cuatro zona siete Kaminal Juyú I, calidad que acredita con el acta notarial en la cual consta su nombramiento, autorizada en esta ciudad por la abogada y notaria Claudia Lucrecia García Hernández, con fecha seis de marzo del dos mil diecinueve, inscrita en el Registro de las Personas Jurídicas de la República de Guatemala al número treinta y seis mil seiscientos noventa y ocho (36698) folio treinta y seis mil seiscientos noventa y ocho (36698) del libro uno (1) del Sistema Único del Registro Electrónico de Personas Jurídicas debidamente legalizado, que se acompaña y cuyas copias y sus originales se presentan para su cotejo respectivo; con el debido respeto comparezco exponiendo y promoviendo Oposición en contra de la Concesión a la solicitud de registro de Patente denominada “COMPUESTOS ANTIVIRALES QUE CONTIENEN NITRILO” con **Número de Solicitud 2021002695 (Número de Expediente 2021006354 y Número de Presentación 2021006354)**, presentada en fecha 8 de noviembre del 2021, por la sociedad

PFIZER, INC. de conformidad con el expediente arriba mencionado y para el efecto indico las observaciones a continuación relacionadas:

En fecha 16 de diciembre del año dos mil veinticuatro fue publicada para conocimiento público en el Portal Web del Instituto de la Propiedad el aviso de fecha 23 de septiembre del 2024, referente a la admisión a trámite de la solicitud arriba mencionada. En consecuencia, encontrándome en tiempo procedo a interponer observaciones en contra de la solicitud de patente: **2021002695 (SV2021006354)**.

Que la solicitud de patente mencionada, se basa en solicitud de patente referencia PCT/IB2021/057281 (número de publicación: WO/2021/250648) (en lo sucesivo también denominada WO'648') describe inhibidores peptidomiméticos del coronavirus 3CLpro que pueden utilizarse para inhibir la replicación viral y potencialmente pueden utilizarse para tratar la enfermedad por coronavirus (COVID-19). También incluye métodos de administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor a pacientes con COVID-19.

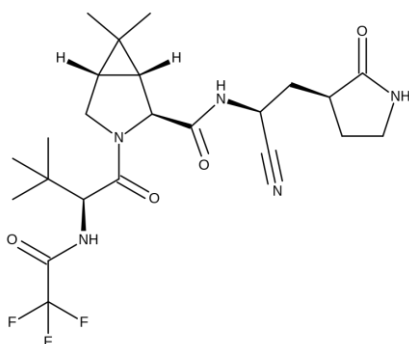


Figura 1. Estructura de Nirmatrelvir ("PF-07321332")

Que en diciembre de 2021, la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. autorizó el coenvasado de Nirmatrelvir (comprimido) y Ritonavir (comprimido) (marca comercial Paxlovid) para uso oral en el tratamiento de la COVID-19 de leve a moderada. La indicación incluía a adultos y pacientes pediátricos mayores de 12 años, con un peso mínimo de 40 kilogramos (aproximadamente 88 libras). En enero de 2022, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) concedió una autorización de comercialización condicional a Paxlovid para el tratamiento de la COVID-19. La indicación es para "adultos que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave".

Que en abril de 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) hizo una recomendación firme sobre Paxlovid para "pacientes con COVID-19 leve y moderada con

mayor riesgo de ingreso hospitalario". Paxlovid es útil durante los primeros días de la infección o el inicio de los síntomas y, para ello, es necesario disponer de pruebas precisas.

Que el régimen de Paxlovid incluye dos administraciones de 300 mg de nirmatrelvir +100 mg de ritonavir al día, durante cinco días, como se describe en la Figura 2.

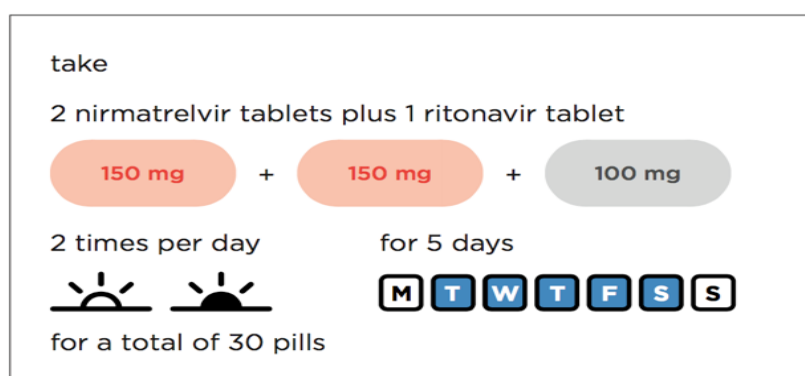


Figura 2. Como tomar Paxlovid

Source: Treatment Action Group (2022). Test and Treat COVID-19: Community Guide to Paxlovid

Que las reivindicaciones originales se resumen así:

TIPO DE PROTECCIÓN	REINVINDICACIONES	DETALLES
Compuesto	1-4	Un compuesto de Fórmula Markush I ^o (reivindicación 1), Ih-1a -c, Ii-1a -c, Ij-1a -c, Ik-a -c (reivindicación 2) y respectivas sustituciones (reivindicaciones 3-4); o un hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
Compuesto	5, 15	Compuestos seleccionados o un hidrato, solvato de los mismos.
Compuesto (polimorfo)	6-11, 16	El compuesto de la reivindicación 5 que es cristalino (reivindicación 6) (que tiene la forma sólida 1 (reivindicaciones 7, 8), la forma sólida 4 (reivindicaciones 9, 10)) o amorfo (reivindicación 11).

Compuesto (disolvente, polimorfo)	12-14	Un solvato de metil terc-butil del compuesto de la reivindicación 5 (reivindicación 12), en el que el compuesto es cristalino (reivindicación 13), que es la forma sólida 2 (reivindicación 14).
Composición	17-18	Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la reivindicación 5 o 15, o hidrato o solvato de los mismos; y un portador farmacéuticamente aceptable.
Método de tratamiento	19-26	Un método para tratar una infección por coronavirus con compuestos de las reivindicaciones 5-14; en el que la infección por coronavirus es COVID-19 (reivindicación 20), coadministrado con ritonavir (reivindicación 21) por vía oral (reivindicación 22). Las reivindicaciones 23-26 se refieren a la dosificación
Método de tratamiento	27-30	Un método para tratar una infección por coronavirus con compuestos de las reivindicaciones 15-16 (reivindicación 27); en el que la infección por coronavirus es COVID-19 (reivindicación 28), las reivindicaciones 29-30 se refieren a opciones de dosificación

4 CAMPO DE LA INVENCION

La solicitud de patente se refiere a compuestos (inhibidores de la proteasa; Inhibidor de la proteasa similar al 3C relacionado con el SARS-CoV-2) que actúan en la inhibición o prevención de la replicación viral del SARS-CoV-2 y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de COVID-19. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para tratar COVID-19 e inhibir la replicación viral del SARS-CoV-2 mediante la administración de los compuestos (o composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos).

5 PROBLEMA TÉCNICO

En vista de la propagación en curso del SARS-CoV-2 que ha causado el actual brote mundial de COVID-19, es deseable contar con nuevos métodos para inhibir la replicación viral del SARS-CoV-2 y para tratar la COVID-19 en los pacientes.

6 ESTADO DE LA TÉCNICA

- **D1:** WO2005/113580A1. Compuestos y composiciones anticoronavirales, sus usos farmacéuticos y materiales para su síntesis. Fecha de presentación internacional: 09/05/2005. Demandante: Pfizer.
D1 describe los inhibidores^{pro} del SARS-CoV 3CL con peptidomiméticos de 2 residuos que contienen un **imitador de glutamina lactámica P1 de 5 miembros** con diferentes grupos como ojiva; sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. El compuesto **PF-00835231** se describe y prueba en este documento. También divulga las composiciones que comprenden los compuestos y métodos para tratar o prevenir una infección por SARS.
- **D2:** WO2004/093860. Inhibidores de la proteinasa del coronavirus relacionada con el SARS. Fecha de presentación internacional: 13/04/2004. Demandante: Pfizer.
Describe los inhibidores de la proteasa 3C del rinovirus para la inhibición de la proteasa SARS-CoV. Los compuestos tienen un peptidomimético de 3 residuos que lleva una **glutamina lactámica P1 de 5 miembros** imitada con una ojiva de éster electrofílico C-terminal α,β -insaturado; y una fracción 2-piridona (P3); también se reivindica su profármaco, sal, metabolito activo o solvat de los mismos farmacéuticamente aceptables. ,
- **D3:** WO2006/061714. Compuestos y composiciones anticoronavirales, sus usos farmacéuticos y materiales para su síntesis. Fecha de presentación internacional: 06/12/2005. Demandante: Pfizer.
Describe inhibidores de la proteasa similares al SARS-3C que involucran peptidomiméticos de 2 y 3 residuos que contienen **glutamina lactámica P1 de 5 miembros imita** con aldehído electrofílico C-terminal o ojivas cetónicas. También divulga las composiciones que comprenden los compuestos y métodos para tratar o prevenir una infección por SARS.
- **D4:** Chuck C., Chen C., Ke Z., et al. Diseño, síntesis y análisis cristalográfico de inhibidores peptidomiméticos de amplio espectro basados en nitrilo para proteasas similares al coronavirus 3C. *Revista Europea de Química Medicinal*, 59:1-6, 2013. ISSN 0223-5234, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.053>
Divulga inhibidores peptidomiméticos a base de nitrilo que son efectivos contra 3CL^{pro} de una amplia gama de coronavirus.
- **D5:** Zhai et al. La cianohidrina como grupo de anclaje para inhibidores potentes y selectivos de la proteasa Enterovirus 71 3C. *Revista de química medicinal*, 58 (23), 9414-9420, 2015. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01013.
Divulga inhibidores de la proteasa enterovirus 71 (EV71) 3C con una cianohidrina como grupo de anclaje, esto mostró alta selectividad y excelente actividad inhibitoria y proporciona una opción útil para los inhibidores de la cisteína proteasa.
- **D6:** Wang et al. Inhibición de la replicación del enterovirus 71 por un derivado de α -hidroxi-nitrilo NK-1.9k, *Investigación antiviral*, 141, páginas 91-100, 2017. ISSN 0166-3542, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.01.002>.
Divulga inhibidores de la proteasa 3C del enterovirus 71 (EV71) con un grupo ciano como ojiva.
- **D7:** WO2003062265A2. Nuevos péptidos como inhibidores de la proteasa NS3-serina del virus de la hepatitis C. Fecha de presentación internacional: 16/01/2003. Demandante: Schering Corporation y Dendreon Corporation.
Divulga los compuestos que tienen actividad inhibidora de la proteasa del VHC, así como los métodos para preparar dichos compuestos, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, así como

los métodos de uso para tratar trastornos asociados con la proteasa del VHC. Boceprevir es uno de los compuestos seleccionados revelados en el documento. Los compuestos divulgados tienen la misma fracción dimetil ciclopropilprolina que los compuestos de las fórmulas de Markush Ih-1a, b y c y compuestos seleccionados de la presente solicitud de patente. También se reivindican enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos, profármacos, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos.

- **D8:** Njoroge, FG et al. Desafíos en el descubrimiento de fármacos modernos: un estudio de caso de boceprevir, un inhibidor de la proteasa del VHC para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C. *Cuentas de la investigación química*, 41(1), 50–59, 2008. doi: 10.1021/ar700109k
Describe el enfoque de diseño de fármacos basado en la estructura que condujo al descubrimiento del compuesto 8 (SCH 503034, boceprevir) que tiene una cetoamida primaria en P', ciclobutilalanina en P1, gema-dimetilciclopropilprolina en P2, terc-leucina en P3 y terc-butil urea como agente tapante.
- **D9:** Ma, C., Sacco, M.D., Hurst, B. *et al.* Boceprevir, GC-376 y los inhibidores de calpaína II, XII inhiben la replicación viral del SARS-CoV-2 al dirigirse a la proteasa principal viral. *Cell Res* 30, 678–692, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0356-z>. Fecha de publicación: June 2020.
Divulga una prueba de detección de reutilización de medicamentos para identificar inhibidores potentes contra el SARS-CoV-2 Mpro de una colección de inhibidores de la proteasa aprobados por la FDA. Usando el ensayo enzimático basado en FRET, se identificaron varios inhibidores, incluidos **boceprevir**, GC-376 e inhibidores de calpaína II y XII, que tienen una actividad potente en el ensayo enzimático. Significativamente, cuatro compuestos (**boceprevir**, GC-376, inhibidores de calpaína II y XII) inhiben la replicación viral del SARS-CoV-2 en cultivo celular.
- **D10:** Universidad de Oxford. Evaluación aleatoria de la terapia contra la COVID-19 (RECOVERY), 11 de mayo de 2020. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936>
El ensayo clínico RECOVERY es un ensayo aleatorizado que investiga las opciones de tratamiento para prevenir la muerte en pacientes con COVID-19. Incluye las siguientes opciones: lopinavir-ritonavir, hidroxicloroquina, corticosteroides, azitromicina, colchicina, inmunoglobulina IV (solo niños), plasma convaleciente, casirivimab + imdevimab, tocilizumab, aspirina, baricitinib, infliximab, empagliflozina, sotrovimab, molnupiravir, paxlovid o anakinra (solo niños). Para nirmatrelvir y ritonavir, el régimen de tratamiento estudiado fue la formulación oral tomada 300/100 mg dos veces al día durante 5 días.
- **D11:** Zeldin, R. K., & Petruschke, R. A. Propiedades farmacológicas y terapéuticas de la terapia con inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir en pacientes infectados por el VIH. *Revista de quimioterapia antimicrobiana*, 53(1), 4-9, 2004.
D11 proporciona una revisión sobre el uso de ritonavir como refuerzo de los inhibidores de la proteasa del VIH.
- **D12:** Rowe, RC; Sheskey, PJ; Owen, SC (Eds.). *Manual de Excipientes Farmacéuticos*. 5ª edición, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2006.

D12 proporciona monografías sobre excipientes aplicados en formas farmacéuticas de dosificación. Aporta diferentes aspectos de sus propiedades físicas, así como su aplicación con el objetivo de apoyar a los formuladores con opciones de materiales a considerar al desarrollar una nueva forma de dosificación o producto. En general, los excipientes descritos han sido "utilizados para fines similares en varias formas de dosificación".

- **D13:** Grodowska, K., Parczewski, A. Disolventes orgánicos en la industria farmacéutica. *Acta poloniae pharmaceutica*, 67 1, 3-12, 2010.

Este documento presenta algunos aspectos de la utilización de disolventes orgánicos en un ingrediente farmacéutico activo y un proceso de fabricación de productos farmacéuticos.

- **D14:** US 11,358,953. "PÉPTIDOS FUNCIONALIZADOS COMO AGENTES ANTIVIRALES" Fecha de la patente 14-06-2022. Fecha de presentación: 9-11-2021. **Solicitud provisional n.º 63/054048 presentada el 20-07-2020.**

Divulga inhibidores pro del coronavirus 3CL^{de} la Fórmula VI-6a que incluye compuestos de la Fórmula 1h-1a, 1h-1b y 1h-1b de la presente solicitud de patente, así como compuesto seleccionado de la reivindicación 5 (nirmatrelvir). También se divulgan composiciones farmacéuticas y métodos para tratar una infección por coronavirus.

7 ESTABLECIMIENTO DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

7.1 Proteasas virales como dianas antivirales

Para ejercer sus funciones principales, los virus necesitan aplicar diferentes estrategias para realizar la expresión de proteínas virales. Algunos virus emplean una estrategia que consiste en sintetizar las proteínas virales como grandes poliproteínas (unidas covalentemente a bricks de proteínas). Estas poliproteínas también incluyen proteasas (enzimas que descomponen proteínas y péptidos) que son capaces de autoliberarse y, en consecuencia, procesar el resto de las proteínas virales para obtener sus formas maduras. Los virus de ARN positivo (como el VIH y los coronavirus) y algunos virus de ADN (como la viruela y los herpesvirus) emplean la estrategia mencionada^[1].

Las proteasas virales son enzimas esenciales para la maduración del virión, promoviendo estas proteínas como objetivos farmacológicos prominentes. Si se inhibe una proteasa viral específica, el ciclo de vida viral se interrumpe ya que no se procesarán más proteínas virales, comprometiendo la replicación y la propagación.

Varios inhibidores de la proteasa (IP) aprobados han demostrado ser eficaces contra las infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^[2]. La mayoría de estos inhibidores son pequeñas moléculas que se unen (covalentemente o no covalentemente) a algún residuo de aminoácido del sitio activo de la enzima.

En términos de diseño de fármacos, los tipos de IP pueden ser peptidomiméticos o no peptidomiméticos. Los IP del VIH son parte de la terapia antirretroviral (TAR) y hoy en día hay alrededor de 10 (diez) inhibidores peptidomiméticos de la proteasa del VIH diferentes. Algunos IP de primera generación son saquinavir, ritonavir, indinavir y amprenavir, y los candidatos de segunda generación son lopinavir y darunavir. Ritonavir es un potente inhibidor del citocromo P450 3A4 y actualmente se utiliza como agente

potenciador farmacocinético que aumenta la concentración plasmática de otros IP. La mayoría de los tratamientos aprobados con IP incluyen una dosis baja de ritonavir como refuerzo farmacocinético^[3] (como se discutirá más adelante para Paxlovid). Con respecto al tratamiento del VHC, boceprevir y telaprevir son inhibidores peptidomiméticos que forman un enlace covalente reversible con el residuo catalítico de serina en el sitio activo de la proteasa NS3/4A del VHC^[4].

7.2 La proteasa principal (M^{pro}) del MERS, el SARS-CoV y el SARS-CoV-2: estructura, mecanismo general y similitudes

Los coronavirus presentan los genomas de ARN viral más grandes (aproximadamente 30 kilobases) y utilizan una estrategia de replicación única. Estos genomas codifican dos grandes poliproteínas, llamadas pp1a y pp1ab. Estas poliproteínas son procesadas por las proteasas virales para generar **4** proteínas estructurales (Spike, Membrane, Envelope y Nucleocapsid) y **16 proteínas no estructurales (nsps)**. El extenso procesamiento proteolítico para liberar las proteínas virales funcionales, que conduce a la maduración viral, se logra mediante dos proteasas de coronavirus: la proteasa similar a la papaína (PL pro) y la proteasa similar a la 3-quimotripsina (3CL pro), una lso llamada proteasa principal (M^{pro}).

El M^{pro} escinde 11 de los 16 nsps, convirtiéndose en un objetivo clave para el desarrollo de medicamentos antivirales^[5]. El M^{pro} del SARS-CoV-2 es una proteína de 34,5 KDa y su estructura 3D (esencial para el proceso de desarrollo de fármacos) estuvo disponible públicamente el **24 de abril de 2020** (PDB ID: 6LU7)^[6]. Esta proteína comparte una similitud de secuencia de aminoácidos del 96% con la M^{pro} del SARS-CoV y una identidad del 100% en el sitio activo^[7]. Además, después de una superposición (una comparación computacional de las estructuras resueltas en 3D) de doce estructuras M^{pro} de coronavirus (incluidas SARS-CoV y MERS), se encontró que el sitio de unión al sustrato (o sitio activo, donde los inhibidores específicos también pueden unirse) estaba altamente conservado entre M^{pro} en todos los coronavirus. Este hecho sugiere fuertemente que los inhibidores de M^{pro} dirigidos a este sitio pueden presentar un amplio espectro dentro de esta familia^[8].

El mecanismo^{pro} coronavirus M, que también se aplica al SARS-CoV-2, se ha presentado desde la década de 1990^[9]. M^{pro} es una proteasa de cisteína (Cys), utiliza una díada catalítica (formada por los aminoácidos cisteína-histidina) para hidrolizar los enlaces peptídicos en sitios específicos de una cadena polipeptídica y actúa como un homodímero para ejercer su función. La secuencia peptídica escindida por una proteasa se etiqueta como P3P2P1↓P1'P2'P3' donde la escisión del enlace amida ocurre entre los aminoácidos P1 y P1' como lo indica la flecha (May et al., 2014^[10]). El M^{pro} escinde la poliproteína entre la glutamina (Gln) en la posición P1 del polipéptido y un pequeño aminoácido como glicina/alanina/serina (Gly/Ala/Ser) en la posición P1'^[11]. Para la posición P2, la leucina es la más común en la especificidad de la secuencia para los coronavirus.

En estas proteasas similares a la 3-quimotripsina (3CL^{pro}), el mecanismo de reacción implica dos pasos^[12]:

- Se produce una acilación, el enlace peptídico se rompe gracias a un ataque nucleofílico del tiolato de cisteína y se produce una unión covalente (se forma un complejo acil-enzima, asistido por el residuo de histidina).
- El complejo acilo-enzima se hidroliza, recuperando la enzima para otro ciclo.

El amplio conocimiento de este mecanismo conservado (junto con la resolución de las estructuras de proteínas 3D) condujo al desarrollo de inhibidores de estas proteasas clave. Por ejemplo, algunos inhibidores pueden formar complejos acil-enzimáticos que no pueden ser hidrolizados (permaneciendo unidos al sitio activo)^[13].

7.3. Indicadores de rendimiento anteriores contra M^{pro} del SARS y el MERS (y otros coronavirus)

Con la información estructural disponible del Coronavirus M^{pro} y el conocimiento de los detalles mecanicistas de la reacción proteolítica, varios IP contra estas enzimas han sido desarrollados a lo largo de los años para ser utilizados como antivirales²³. Como el SARS-CoV y el MERS no tuvieron tal impacto como los virus pandémicos, los candidatos a inhibidores de la proteasa no alcanzaron las fases clínicas para obtener la aprobación del mercado. Sin embargo, la literatura disponible y la evidencia incluida en el estado de la técnica sobre los diferentes aspectos de M^{pro} (estructura, mecanismo y posibles inhibidores) permitirían claramente un rápido desarrollo de inhibidores de M^{pro} para variantes emergentes.

Desde el brote de SARS en 2003, y el MERS en 2012, se han realizado varios esfuerzos en el campo de la Química Médica para obtener péptidos pequeños, peptidomiméticos y moléculas pequeñas en general para actuar como inhibidores del virus M^{pro}²³. Los primeros inhibidores desarrollados fueron análogos de sustrato como hexapeptidil clorometilcetona (CMK) (desarrollado para la proteasa de coronavirus transmisible porcina), TGEV 3CL pro [14] y luego el compuesto AG7088, un inhibidor prototípico peptidomimético del rinovirus humano 3C^{pro} [15]. Estos inhibidores parecen adoptar orientaciones similares en los sitios de unión de estos coronavirus M^{pro} [16] y constituyen compuestos de referencia iniciales para el diseño de otros inhibidores pro del SARS CoV^M²³. Luego, se desarrollaron varios análogos de AG 7088, que presentaron un enlace covalente al residuo de cisteína (Cys) en el sitio activo [17].

En los años siguientes, se desarrollaron y publicaron varios ejemplos de IP contra el SARS-CoV^{M pro}. Aunque la mayoría de ellos no alcanzaron las fases clínicas, proporcionaron las bases (nuevas estructuras de rayos X de los complejos^{pro-inhibidor} M, conocimientos sobre el mecanismo, etc.) para refinar el desarrollo de fármacos [18].

Después del brote de SARS-CoV-2, se han realizado esfuerzos dentro de la comunidad científica para obtener y probar inhibidores de M^{pro}, no solo mediante el desarrollo de nuevos medicamentos sino también mediante la reutilización de medicamentos antiguos. En el trabajo de Jin et al. [19], se resolvió la estructura 3D del SARS-CoV-2 M^{pro} y también se probaron algunos PI. Cabe destacar que se encontró que un fármaco previamente desarrollado llamado N3 [20] se une al SARS-CoV-2 M^{pro} con alta afinidad y también mostró actividad antiviral en células humanas infectadas²⁹.

8 MOTIVOS PARA Oponerse

8.1 Reclamaciones compuestas

La presente solicitud de patente reivindica un compuesto de Markush Fórmula I en la reivindicación 1, y luego se refiere a 12 Fórmulas Markush en la reivindicación 2 (Ih-1a -c, Ii-1a-c, Ij-1a -c, Ik-a-c), que derivan de la Fórmula I. Como se ilustra en la Figura 3, todas las fórmulas de Markush de la reivindicación 2 derivan de la Fórmula I en la que:

- q es 0, q' es 1 y p es 0 (coloreado en rosa)
- R² y R¹ tomados junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos son un anillo de pirrolidina (Ih-1a, Ih-1b, Ih-1c, Ii-1a, Ii-1b, Ii-1c) o piperidina (Ij-1a, Ij-1b, Ij-1c, Ik-a, Ik-b, Ik-c), opcionalmente sustituidos por uno a cuatro R^{2a};

y R^{2a} es alquilo C_{1-C 6} sustituido opcionalmente con uno a tres fluoros (Ii-1a, Ii-1b, Ii-1c, Ij-1a, Ij-1b, Ij-1c, Ik-a, Ik-b, Ik-c), o dos grupos R^{2a} cuando se unen a carbonos adyacentes y tomados junto con los carbonos a los que están unidos son un cicloalquilo fusionado C_{3-C 6} que se sustituye opcionalmente con uno a cuatro R^{2b} ; y R^{2b} es alquilo C_{1-C 3} (coloreado en azul).

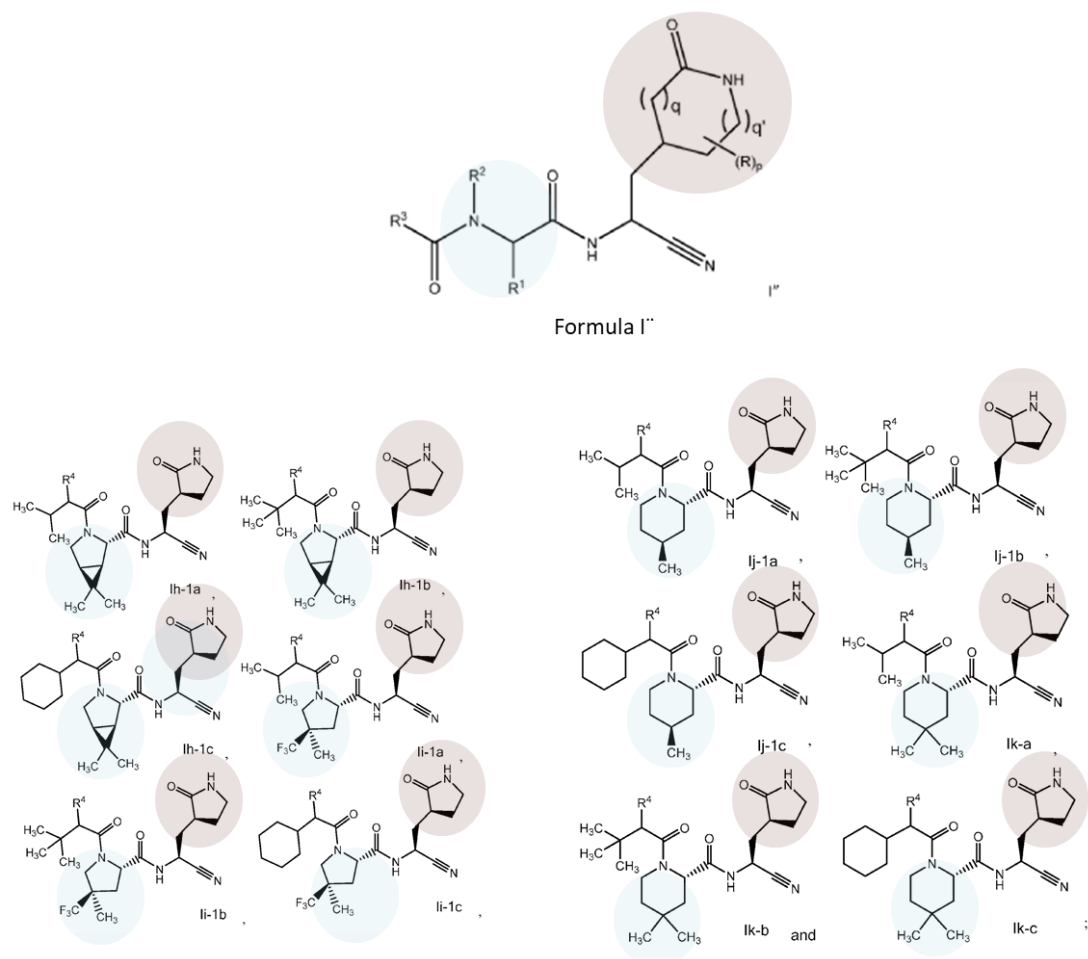
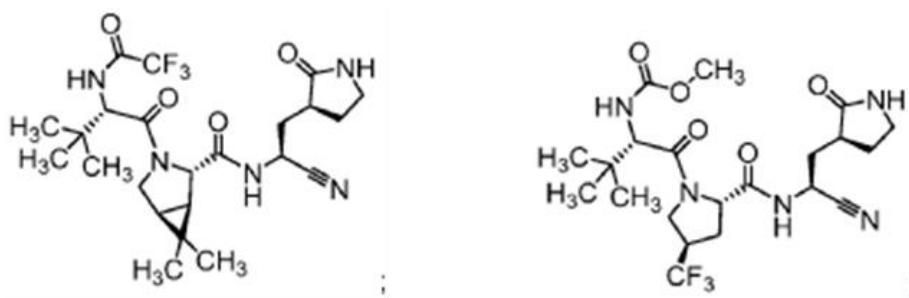


Figura 3. Fórmulas Markush reivindicadas en la presente solicitud de patente

También se reivindican compuestos seleccionados (**reivindicaciones 5 y 15**, figura 4).

- El compuesto de la reivindicación 5 es "(1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-Cyano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-yl] ethyl}-6,6-dimethyl-3-[3-methyl-N-(trifluoroacetyl)-L-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide" o **Nirmatrelvir**, que deriva de Markush Formula Ih-1b de la reivindicación 2 y Formula I'' de la **reivindicación 1**.
- El compuesto de la reivindicación 15 es "N-(Metoxycarbonil)-3-metil-L-valil-(4R)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidina-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida", que deriva de la Fórmula I de Markush'' de la **reivindicación 1**. La Fórmula Ii-1b de Markush comprende un compuesto muy similar al reivindicado en la reivindicación 15, pero este presenta sustituciones de metilo y trifluorometilo en el anillo de pirrolidina, mientras que el compuesto de la reivindicación 15 presenta sólo la sustitución de trifluorometilo en esta posición.



Reclamación 5 Reclamación 15

Figura 4. Compuestos seleccionados reivindicados en la presente solicitud de patente

A los efectos del siguiente análisis sobre actividad inventiva, tanto para las fórmulas de Markush (sección 8.1.1) como para los compuestos seleccionados (sección 8.1.2), D1, D4, D7-D9 se consideran el **estado de la técnica más cercano**, ya que describen el mayor número de características técnicas del objeto reivindicado. Además, su problema técnico y el uso previsto son los más cercanos. Estos abordaron tanto el objetivo^{pro} 3CL para el SARS-CoV (D1 y D4) como el enfoque del diseño de fármacos (D7-D9).

8.1.1 Fórmulas de Markush: Reivindicaciones 1-4

8.1.1.1 Falta de actividad inventiva

Como se discutió en la sección estado del arte, la secuencia peptídica escindida por una proteasa se etiqueta como P3P2P1↓P1'P2'P3' donde la escisión del enlace amida ocurre entre el aminoácido P1 y P1' como lo indica la flecha (May et al. 2014, citado en la revisión^[21]). Coronavirus 3CL^{pro} hidroliza proteínas predominantemente entre una glutamina P1 y un pequeño aminoácido P1', como alanina, serina o glicina. Para la posición P2, la leucina es la más común en la especificidad de la secuencia para los coronavirus.

Los inhibidores peptidomiméticos de las proteasas imitan el sustrato con etiquetas similares (P3, P2, P1, etc.) y típicamente incluyen una fracción que interactúa con el sitio catalítico. Esta fracción se conoce como ojiva o aducto (revisado en ^[22]).

Markush Formula I'' de la presente solicitud de patente (WO'648') comprende inhibidores pro del SARS-CoV-2^{3CL} que tienen un grupo ciano^[23] como ojiva y un grupo lactámico como P1, como se muestra en la Figura 5.

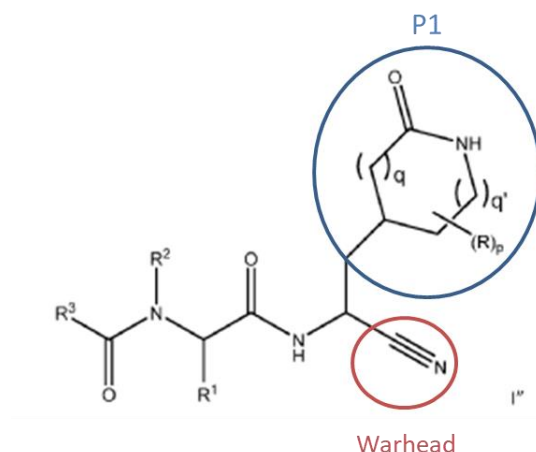


Figura 5. Markush Fórmula I'' de la presente solicitud de patente

Varias solicitudes de patente y trabajos de investigación describieron inhibidores similares a la proteasa 3C del coronavirus SARS-CoV. La solicitud de patente WO2004/093860 (D2) describe los inhibidores^{pro} del SARS-CoV 3CL que involucran peptidomiméticos de 3 residuos que llevan un **imitador de glutamina láctámica P1** de 5 miembros con una ojiva de éster electrofílico α,β -insaturado C-terminal; y una fracción 2-piridona (P3) (Figura 6, compuestos seleccionados divulgados en D2).

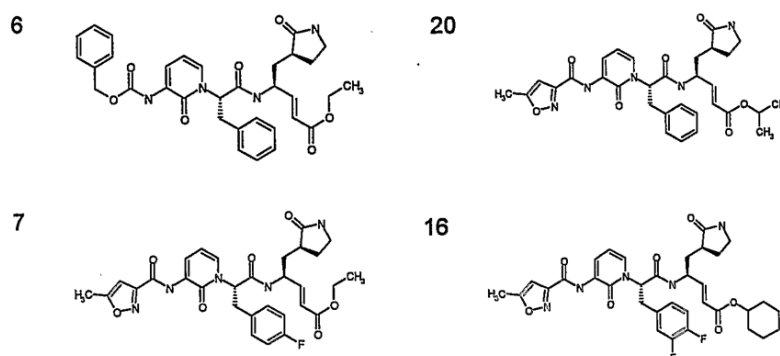
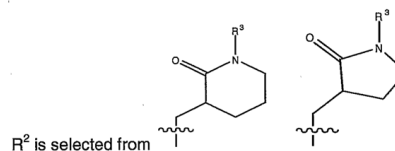
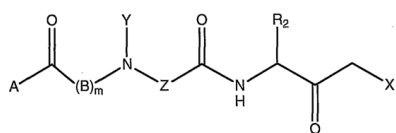


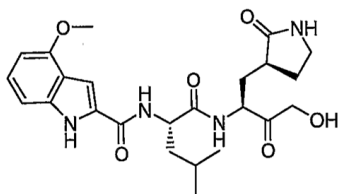
Figura 6. Compuestos seleccionados del documento WO2004/093860 (D2), páginas 39-41.

D1 (WO2005/113580A1), también presentado por Pfizer, se refiere a los inhibidores^{pro} del SARS-CoV 3CL con peptidomiméticos de 2 residuos que contienen un **imitador de glutamina láctámica P1 de 5 miembros** con diferentes grupos como ojiva (Figura 7, Markush Formula I y compuestos seleccionados de D1). Se probaron 61 compuestos para la actividad antiviral y la inhibición^{pro} del SARS-CoV 3CL, el compuesto del Ejemplo 2 mostró los mejores resultados (página 80, D1). Este compuesto también se conoce como **PF-00835231** con hidroximetilcetona electrofílica C-terminal

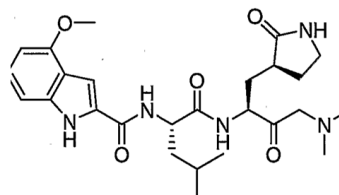
a) Markush Formula



b) Selected compounds



Example 2

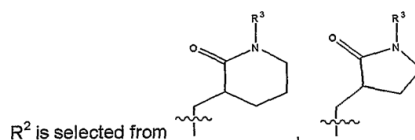
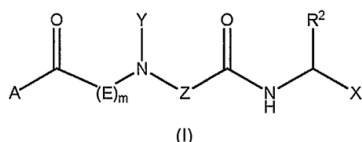


Example 61

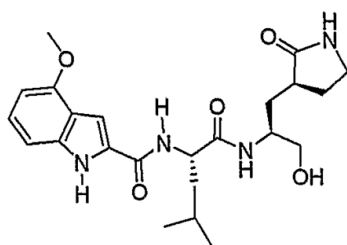
Figura 7. Fórmula Markush y compuestos seleccionados de D1 (WO2005/113580A1).

De manera similar, D 3 (WO2006061714), también presentada por Pfizer, divulga inhibidores de proteasa similares al SARS-3C que involucran peptidomiméticos de 2 y 3 residuos que contienen imitaciones de glutamina lactámica P1 de 5 miembros con aldehído electrofílico C-terminal o ojivas cetonas (Figura 8). Se ejemplificaron y probaron 15 compuestos para determinar la actividad antiviral y la inhibición^{pro} del SARS-CoV 3CL (página 37, D3).

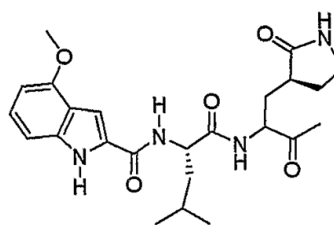
a) Markush Formula



b) Selected compounds



Example 2



Example 10

Figura 8. Fórmula de Markush y compuestos seleccionados de D3 (WO2006061714)

Por lo tanto, los resultados de la actividad biológica de D1-D3 sugieren que los inhibidores pro del SARS-CoV 3CL podrían reutilizarse para el SARS-CoV-2 3CL^{pro} ya que ambas proteasas comparten una identidad de secuencia del 96% (y del 100% en el sitio catalítico)^[24]

Por lo tanto, dado que las proteasas del SARS-CoV y del SARS-CoV-2 comparten un 96%

de identidad de secuencia (y un 100% en el sitio catalítico)[25], los resultados de la actividad biológica divulgados en D1-D3 ya anticipan que los inhibidores de la 3CLpro del SARS-CoV podrían reutilizarse para la 3CLpro del SARS-CoV-2 .

Además, los compuestos seleccionados de D1 (WO2005/113580A1) y D3 (WO2006061714), son muy similares a los compuestos divulgados en la presente solicitud de patente. Por ejemplo, los compuestos divulgados en el ejemplo 2 de D1 y D3 difieren de los compuestos divulgados en el ejemplo 4 de la presente solicitud de patente únicamente en el grupo ojiva: hidroximetilcetona o aldehído en lugar de un grupo ciano (Figura 9).

Example 02, WO2005/113580A1

Example 02, WO2006/061714A2

Example 04, WO2021/250648A1

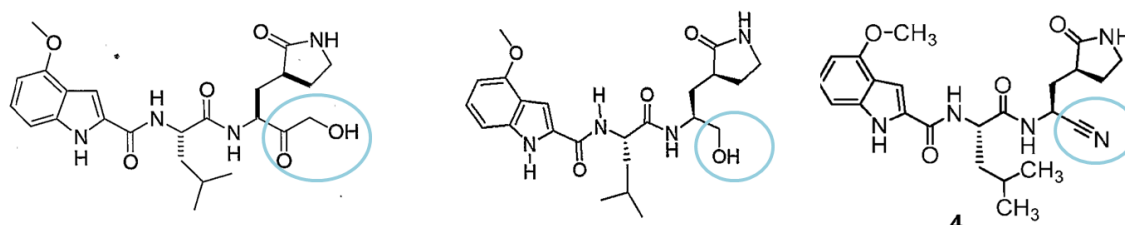


Figura 9. Compuestos divulgados en el ejemplo 2 de D1 y D3 y en el ejemplo 4 de la presente solicitud de patente.

Es importante destacar que los inhibidores peptidomiméticos basados en nitrilos (con un grupo ciano como ojiva) ya se habían revelado eficaces contra el Coronavirus 3CLpro (D4 - Chuck et al, 2013). Basándose en la secuencia de autociclaje del 3CLpro del SARS-CoV (TSAVLQY), se diseñaron y sintetizaron en D4 cuatro inhibidores basados en nitrilos con diferentes longitudes de secuencias peptídicas y grupos protectores (Figura 10).

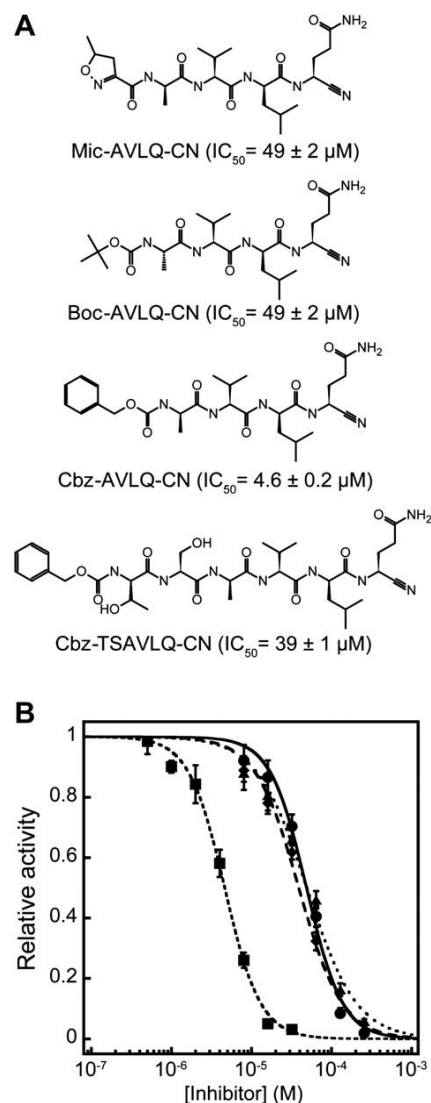


Figura 10. Estructuras químicas y valores IC_{50} de los inhibidores con una ojiva de nitrilo revelados en D4 (Figura 1, página 2, D4).

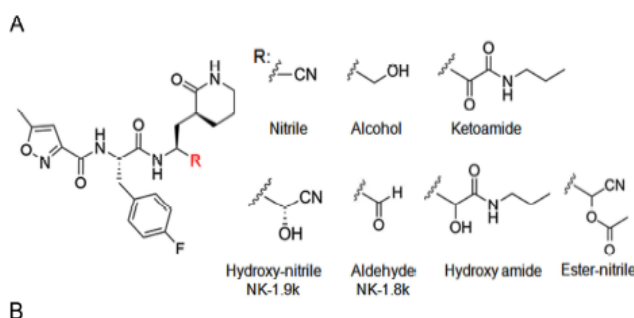
Los autores también determinaron las estructuras cristalinas de 3CLpro del SARS-CoV en complejo con los cuatro inhibidores a una resolución de 1,95-2,5 Å (Tabla S1, Datos suplementarios, D4). Los resultados mostraron que la 3CLpro formaba un dímero en la estructura cristalina, y los inhibidores ocupaban el sitio de unión al sustrato en ambos protómeros. Se observó densidad de electrones para el tetrapéptido (Ala-Val-Leu-Gln) en las posiciones P1 a P4 para todos los complejos de inhibidores (Figura S1, Material suplementario, D4). En el SARS-CoV, la díada catalítica está formada por Cys145 e His41, y el inhibidor estaba unido covalentemente con el grupo tiol de Cys145 a través del átomo de carbono de la ojiva de nitrilo (Figura 2A de D4). Las cadenas laterales de P1-Gln, P2-Leu y P4-Ala ocupaban los subsitios S1, S2 y S4, respectivamente, de SARS-CoV 3CLpro, mientras que la cadena lateral de P3-Val apuntaba hacia el disolvente (Figura 2A, D4).

Además, se ensayó la inhibición de amplio espectro del compuesto "Cbz-AVLQ-CN" frente a 3CLpro de diferentes grupos de coronavirus (coronavirus humano (HCoV) cepas 229E, NL63, OC43, HKU1, SARS-CoV y virus de la bronquitis infecciosa (IBV)). Los resultados mostraron

También se divulgaron ojivas de nitrilo en inhibidores de proteasa en D5 y D6 (Zhai et al, 2015 y Wang et al, 2017). Ambos documentos divulgan inhibidores de la proteasa 3C (3Cpro) del enterovirus 71 (EV71) que tienen una ojiva de nitrilo (compuesto 8 de D5, tabla 1 y compuesto de la figura 1 en D6). D5 divulga que la cianohidrina, como grupo de anclaje con alta selectividad y excelente actividad inhibidora, proporciona una elección útil para inhibidores de proteasa de cisteína.

NO.		IC ₅₀ ^{a, b} (μM)	EC ₅₀ ^b (μM)	CC ₅₀ ^b (μM)
1	—	3.81 ± 0.19	3.07 ± 0.20	>100
6		0.54 ± 0.02	0.26 ± 0.07	>100
8		>10	>100	>100

Figure 1



Las fórmulas de Markush Ih-1a -c, Ii-1a -c, Ij-1a -c, Ik-a -c (reivindicación 2) se derivan de la fórmula I'', como se detalla en la figura 3. Estos compuestos también tienen un anillo lactámico de 5 miembros como P1 y nitrilo como ojiva; una fracción de oxo-pirrolidina u oxo-piperidina entre los átomos C y N a los que están unidos (Figura 13).

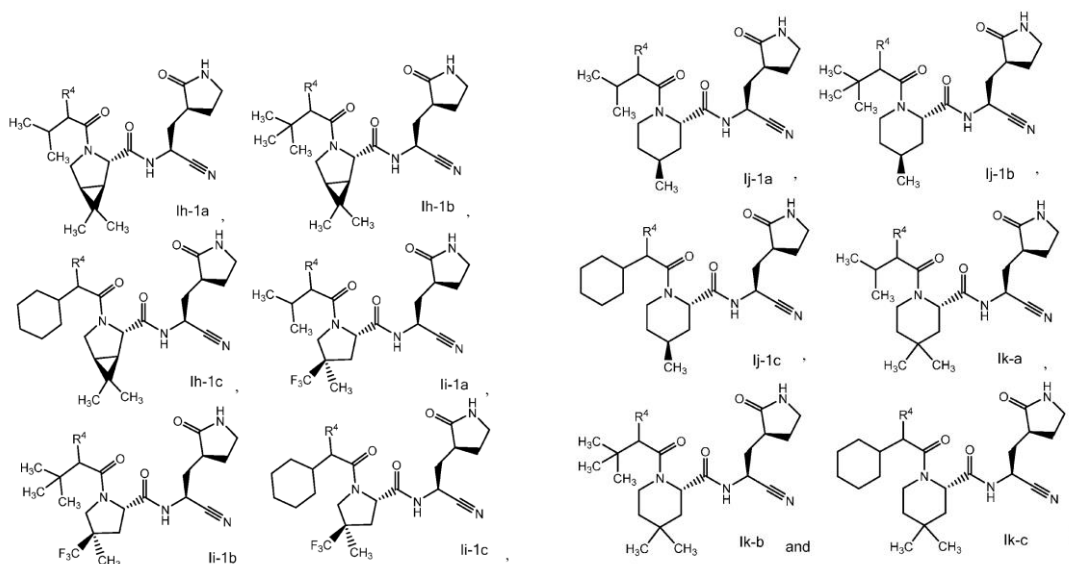
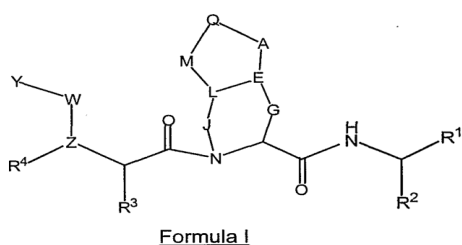


Figura 13. Fórmulas de Markush reivindicadas en la reivindicación 2

D7 (WO2003062265) divulga inhibidores de la proteasa del VHC de la fórmula I de Markush (reivindicación 1, D7, figura 14) en la que la unidad N-C-G-E-L-J-N representa una estructura de anillo cíclico de 5 miembros o una estructura de anillo cíclico de 6 miembros. De hecho, la mayoría de los compuestos de D7 presentan la misma fracción de oxopirrolidina que los compuestos de las fórmulas de Markush lh-1a, b y c (fracción de dimetilciclopropil prolina, como se muestra en la Figura 14) de la presente solicitud de patente. En esta fórmula, se reivindican muchos sustituyentes como posibles ojivas R2, incluyendo un grupo ciano (reivindicación 1).

a) Markush Formula



R, R¹, R², R³ and R⁴ can be the same or different and are independently selected from the group consisting of H; C₁-C₁₀ alkyl; C₂-C₁₀ alkenyl; C₃-C₈ cycloalkyl; C₃-C₈ heterocycloalkyl, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, amino, amido, ester, carboxylic acid, carbamate, urea, ketone, aldehyde, cyano, nitro, halogen;

b) Selected Compounds (claim 66)



Figura 14. Fórmula I de Markush y compuestos seleccionados divulgados en D7 (WO2003062265A2)

Uno de los compuestos específicos divulgados en D7 también se conoce como Boceprevir o SCH 5039034 (compuesto de la izquierda en la Figura 14). D8 (Njorge et al, 2008) describe el enfoque de diseño de fármacos basado en estructuras que condujo al descubrimiento del Boceprevir. Los autores describen que el descubrimiento más importante se produjo en la posición P2: se descubrió que la dimetilciclopropilprolina era un sustituto superior de la leucina (página 54, D8). La optimización posterior de los inhibidores condujo a la identificación de las mejores moléculas para cada sitio de inhibición de la proteasa del VHC: cetoamida primaria en P', ciclobutilalanina en P1, dimetilciclopropilprolina en P2, tert-leucina en P3 y tert-butil urea como agente de recubrimiento.

Es importante destacar que el Boceprevir demostró inhibir eficazmente la Mpro del SARS-CoV-2 en D9 (Figura 2, página 682 y tabla 2, página 683, D9). Según los autores, los resultados "proporcionan puntos de partida prometedores para el desarrollo ulterior de la terapéutica del SRAS-CoV-2" (resumen, D9).

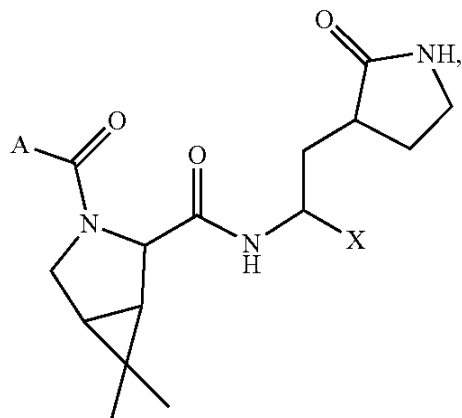
Conclusiones: D1 (solo o en combinación con D2 y D3) divulga inhibidores peptidomiméticos de 3CLpro de SARS-CoV que contienen un imitador de glutamina lactámico de 5 miembros P1 con diferentes grupos como ojiva y diferentes grupos de recubrimiento. D4 divulga inhibidores peptidomiméticos 3CLpro de coronavirus con un grupo ciano como ojiva; D5 y D6 también divulgan una ojiva ciano para inhibidores de proteasa 3C de enterovirus 71. D7 y D8 divulgan inhibidores de la proteasa del VHC, incluyendo Boceprevir que tiene una cetoamida primaria en P', ciclobutilalanina en P1, dimetilciclopropilprolina en P2, tert-leucina en P3, y tert-butil urea como agente de recubrimiento. D9 ya anticipa que el Boceprevir inhibió la Mpro del SARS-CoV-2.

A la luz de las divulgaciones de D1 (y D2, D3), D4 (y D5, D6) y D7 (y D8, D9), un experto en la materia habría llegado a los compuestos divulgados en la solicitud WO'648 sin ejercer actividad inventiva.

8.1.1.2 Falta de novedad (parcial)

La patente US 11,358,953 (D14) divulga inhibidores de Mpro de coronavirus de Fórmula VI-6a:

1. Un compuesto representado por la Fórmula (VI-6a),

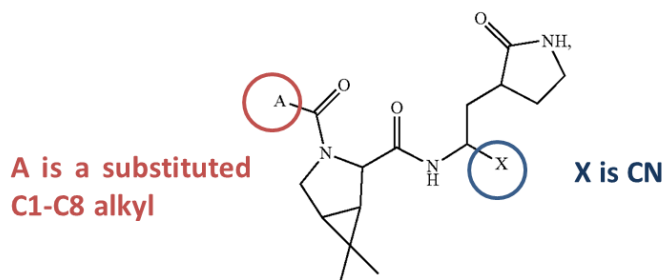


*o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
X es CN; y*

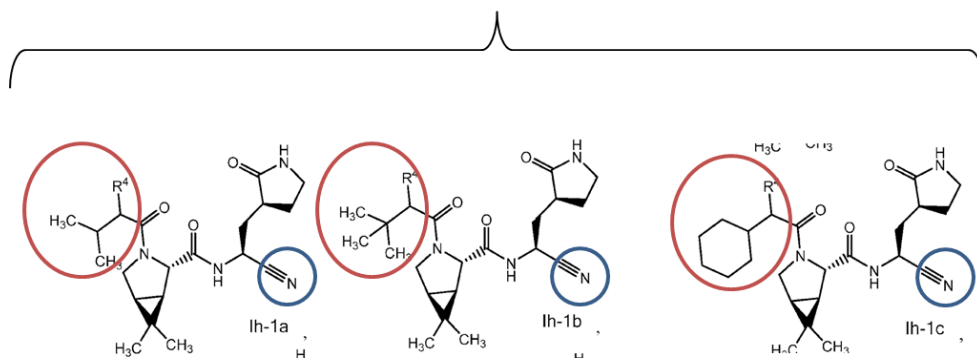
*A es un alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente
heteroarilo opcionalmente sustituido.*

Según D14, el término "sustituido" se refiere a la sustitución por sustitución independiente de uno, dos, o tres o más de los átomos de hidrógeno con sustituyentes incluyendo, pero sin limitarse a, una vasta lista de posibilidades; y que los arilos, heteroarilos, alquilos y similares pueden ser sustituidos adicionalmente (Columnas 69-71, D14).

Las fórmulas Markush 1h-1a, 1h-1b y 1h-1c de la presente solicitud de patente están protegidas bajo la Fórmula VI-6a de D14, en la que A es un alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido (Figura 14), y por lo tanto carecen de novedad.



Formula VI-6a (US 11,358,953)

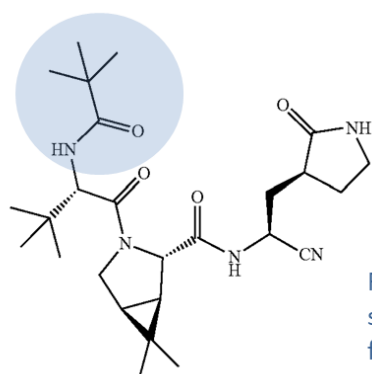


Markush formulas 1h-1a-c of the present patent application

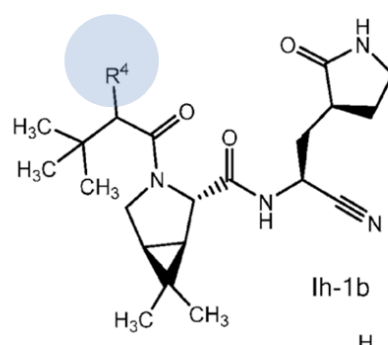
Figura 15. Las fórmulas Markush 1h-1a-c de la presente solicitud de patente están cubiertas por la Fórmula VI-6a de D14

De manera importante, D14 proporciona datos sobre la actividad de inhibición de Mpro de SARS-CoV-2 para compuestos seleccionados (Tabla 7, columna 110, D14). Como ejemplo, uno de los compuestos seleccionados de D14 es (1R,2S,5S) N ((S)-1-ciano-24(S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-3-((S)-3,3-dimetil-2-pivalamidobutanoyl)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida (ejemplo 28, columna 108, D14), también reivindicada en la presente solicitud de patente como Fórmula 1h-1b en la que R⁴ es C₁-C₆-alquilo-C(O)NH- opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros (reivindicación 2, presente solicitud de patente) (Figura X)

Example 28, D14



Formula 1h-1b, present patent application



R⁴ is C₁-C₆alkyl-C(O)NH-substituted with three fluoro

Figura 16. Comparación del compuesto seleccionado de D14 y el compuesto de Fórmula 1h-1b de la presente solicitud de patente

Los compuestos de las Fórmulas 1h-1a, 1h-1b y 1h-1c reivindicados en la reivindicación 2 de la presente solicitud de patente carecen de novedad respecto a la divulgación de D14.

8.1.2 Compuestos seleccionados: Reivindicaciones 5 y 15 (Nirmatrelvir)

8.1.2.1 Falta de actividad inventiva

Las reivindicaciones 5 y 15 se refieren a los siguientes compuestos seleccionados: (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida o Nirmatrelvir, y N-(metoxycarbonil)-3-metil-L-valil-(4R)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida (Figura 17).

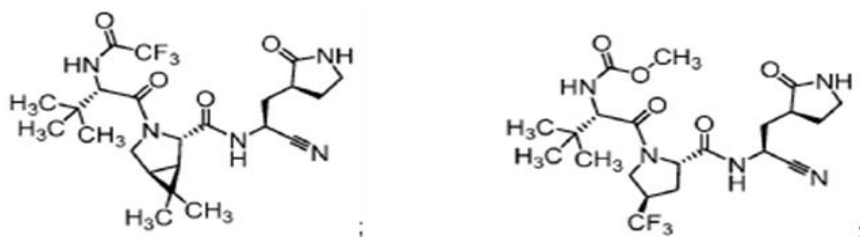


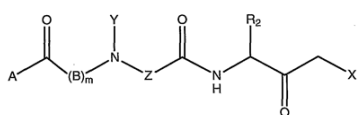
Figura 17. Compuestos seleccionados divulgados en las reivindicaciones 5 y 15 de la presente solicitud de patente. Compuestos seleccionados divulgados en las reivindicaciones 5 y 15 de la presente solicitud de patente.

Ambos compuestos presentan un anillo lactámico de 5 miembros como P1, un grupo ciano como ojiva, una pirrolidina sustituida como P2, y una fracción de tert-leucina como P3. La fracción P2 es dimetilciclopropilprolina en el compuesto de la reivindicación 5 y 4-(trifluorometil)pirrolidina en el compuesto de la reivindicación 15. El grupo terminal es trifluoroacetamida y N-metoxicarbonilo en los compuestos de las reivindicaciones 5 y 15, respectivamente.

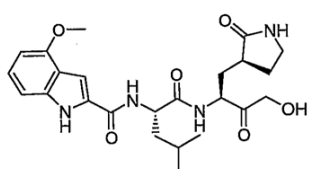
Los inhibidores de 3CLpro de SARS-CoV con peptidomiméticos de 2 y 3 residuos que contienen un imitador de glutamina lactámico de 5 miembros P1 se divulgaron en D1-D3 (las fórmulas de Markush y los compuestos seleccionados divulgados en D1 y D3 se muestran en la Figura 18).

D1 (WO2005/113580A1)

a) Markush Formula



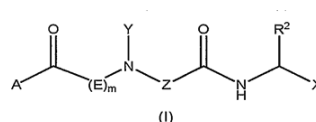
b) Selected compounds



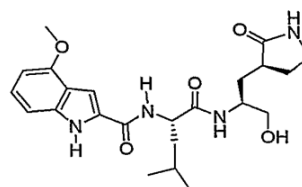
Example 2

D3 (WO2006061714)

a) Markush Formula



b) Selected compounds

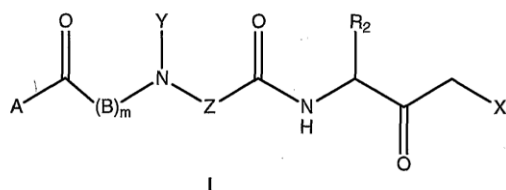


Example 2

Figura 18. Fórmula de Markush y compuestos seleccionados divulgados en D1 y D3

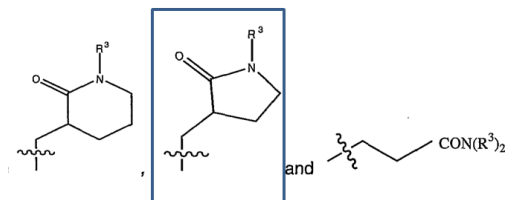
En más detalle, la fórmula de Markush I divulgada en D1 (reivindicación 1) se refiere a compuestos que tienen el mismo anillo lactámico que P1 y los mismos grupos terminales que los compuestos seleccionados divulgados en las reivindicaciones 5 y 15 de la presente solicitud de patente (Tabla 2).

D1 (WO2005/113580A1): Fórmula I de Markush (reivindicación 1)



m es un número entero seleccionado entre 0 y 1

R2 se selecciona entre



y R3 se selecciona independientemente entre H y C1-C3 alquilo

A es heterociclo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo de C3 a C10, arilo de C6 a C-10 y alquilo de C-1 a C7, donde dicho heterociclo, cicloalquilo, alquilo y arilo están sin sustituir o sustituidos independientemente con 1 a 3 sustituyentes R7;

cada R7 se selecciona independientemente entre halógeno, oxo, C-1 a C4 alquilo, C2 a C6 alquenilo, C2 a C6 alquinilo, C3 a C6 cicloalquilo, -OR4, -NR4C(0)R4, -NR4R4', SR4, -SOR4, -S0 R4, -C(0)R4, -C02R4, -S02NR4R4', -C(0)NR4R4', -NR4S02R4, heterociclo de 4 a 10 miembros y -OC(0)R4, donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterociclo anteriores están opcionalmente sustituidos con halógeno, hidroxilo, alcoxi de Ci a C6 y oxo;

- Compuesto según la reivindicación 5: cada R4 o R4' es independientemente H, alquilo de C1 a C3 o cicloalquilo de C3 a C6, en el que cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con oxo, 1-3 halógenos o 1-3 hidroxilos.

- - Compuesto según la reivindicación 15: cada R4 o R4' es independientemente H, alquilo C1 a C3 o cicloalquilo C3 a C6, donde cada alquilo y cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con oxo, 1-3 halógenos o 1-3 hidroxilos.

Tabla 2. Markush Fórmula I divulgada en D1 con sustituyentes seleccionados.

Por lo tanto, las diferencias entre los compuestos de las reivindicaciones 5 y 15 de la presente solicitud de patente y los divulgados en D1 son un grupo ciano como ojiva y una pirrolidina sustituida como P2 (dimetilciclopropilprolina o 4-(trifluorometil)pirrolidina).

Es importante destacar que los inhibidores peptidomiméticos basados en nitrilos ya se habían revelado eficaces contra el Coronavirus 3CLpro (D4 - Chuck et al, 2013). Basándose en la secuencia de autociclaje del 3CLpro del SARS-CoV (TSAVLQY), se diseñaron y sintetizaron

en D4 cuatro inhibidores basados en nitrilos con diferentes longitudes de secuencias peptídicas y grupos protectores (Figura 19).

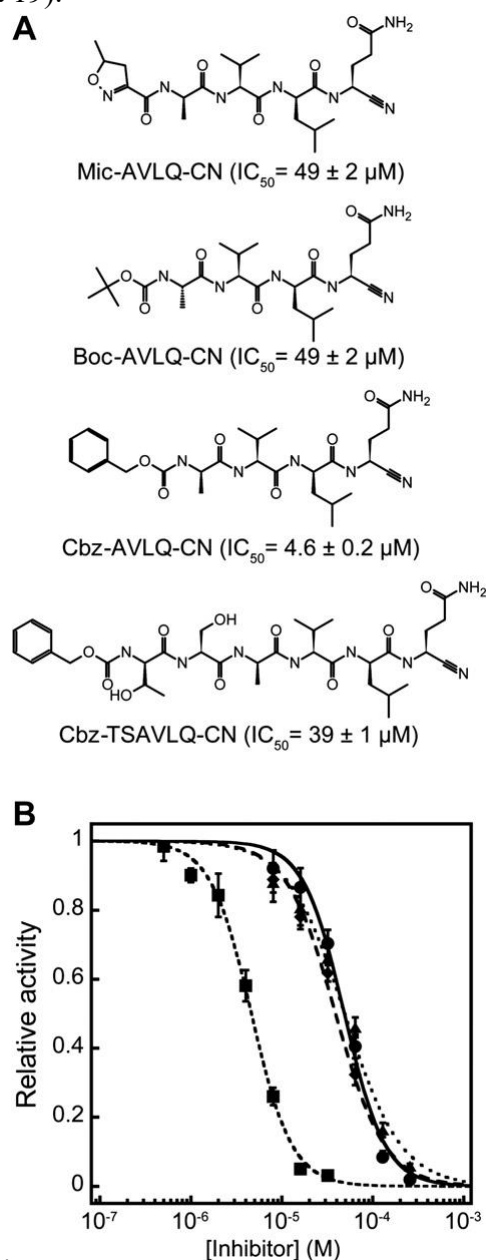


Figura 19. Estructuras químicas y valores IC_{50} de los inhibidores con una ojiva de nitrilo revelados en D4 (Figura 1, página 2, D4).

Los autores también determinaron las estructuras cristalinas de SARS-CoV 3CLpro en complejo con los cuatro inhibidores a una resolución de 1,95-2,5 Å (Tabla S1, Datos suplementarios, D4). Los resultados mostraron que la 3CLpro formaba un dímero en la estructura cristalina, y los inhibidores ocupaban el sitio de unión al sustrato en ambos protómeros. Se observó densidad de electrones para el tetrapéptido (Ala-Val-Leu-Gln) en las posiciones P1 a P4 para todos los complejos de inhibidores (Figura S1, Material suplementario, D4). En el SARS-CoV, la díada catalítica está formada por Cys145 e His41, y el inhibidor estaba unido covalentemente con el grupo tiol de Cys145 a través del átomo de carbono de la ojiva de nitrilo (Figura 2A de D4). Las cadenas laterales de P1-Gln, P2-Leu y P4-Ala ocupaban

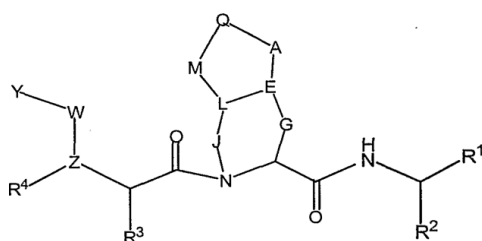
Además, se ensayó la inhibición de amplio espectro del compuesto "Cbz-AVLQ-CN" frente a 3CLpro de diferentes grupos de coronavirus (cepas 229E, NL63, OC43, HKU1, SARS-CoV y virus de la bronquitis infecciosa (IBV) del coronavirus humano [HCoV]). Los resultados mostraron que este compuesto puede inhibir todas las 3CLpro probadas, y como afirmaron los autores "nuestro estudio de modelización sugiere que el inhibidor 'Cbz-AVLQ-CN' puede encajar perfectamente en el sitio activo de la 3CLpro de todos los grupos de coronavirus" (Sección 2.3, página 3, D4). Por lo tanto, D4 muestra claramente que los inhibidores de proteasa que tienen una ojiva de nitrilo pueden inhibir la 3CLpro de todos los grupos de CoV probados, incluida la proteasa del SARS-CoV.

		IC ₅₀ ^{a,b} (μM)	EC ₅₀ ^b (μM)	CC ₅₀ ^b (μM)
1	--	3.81 ± 0.19	3.07 ± 0.20	>100
6	R ₁ -C(=O)H	0.54 ± 0.02	0.26 ± 0.07	>100
8	R ₁ -CN O	>10	>100	>100



Con respecto a la fracción de pirrolidina sustituida como P2, D7 (WO2003062265) divulga inhibidores de la proteasa del VHC de la fórmula I de Markush (reivindicación 1, D7, Figura 22) en la que la unidad N-C-G-E-L-J-N representa una estructura de anillo cíclico de 5 miembros. De hecho, la mayoría de los compuestos de D7 presentan la misma fracción de oxo-pirrolidina que los compuestos de las fórmulas de Markush 1h-1a, b y c (fracción de dimetil ciclopropil prolina, como se muestra en la Figura 22) de la presente solicitud de patente. Es importante destacar que en esta fórmula de D7 se reivindican muchos sustituyentes como ojivas R2, incluyendo un grupo ciano (reivindicación 1).

a) Markush Formula



Formula I

R, R², R³ and R⁴ can be the same or different and are independently selected from the group consisting of H; C₁-C₁₀ alkyl; C₂-C₁₀ alkenyl; C₃-C₈ cycloalkyl; C₃-C₈ heterocycloalkyl, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, amino, amido, ester, carboxylic acid, carbamate, urea, ketone, aldehyde, cyano, nitro, halogen;

b) Selected Compounds (claim 66)

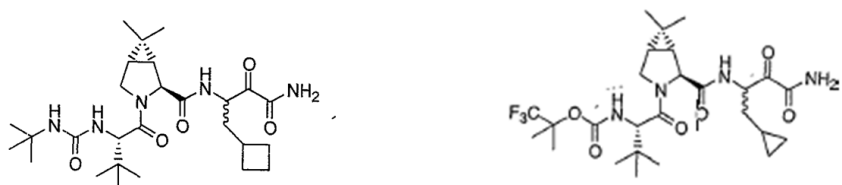
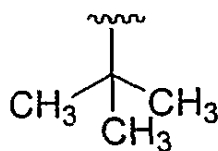


Figura 22. Fórmula I de Markush y compuestos seleccionados divulgados en D7 (WO2003062265)

Además, en donde en la Fórmula I de D7:

- R3 es



: (reivindicación 6, D7)

- El compuesto de la reivindicación 6, en el que Z es N y R4 es H (reivindicación 8, D7).

- El compuesto de la reivindicación 8, en el que W es C=O (reivindicación 9, D7).

- E Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquil-arilo, heteroalquilo, heteroarilo, aril-heteroarilo, alquil-heteroarilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquil-ariloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino, con la salvedad de que Y puede estar opcionalmente sustituido con X11 ó X12; y X12 es hidroxilo, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alkoxy-carbonyloxy, alkylureido, arylureido, halogen, cyano, o nitro, con el proviso que dicho

alkyl, alkoxy, y aryl puede ser opcionalmente substituido adicionalmente con moieties independientemente seleccionado de X12;

Los compuestos divulgados en la Fórmula Markush I de D7 son muy similares a los compuestos seleccionados de la presente solicitud de patente; difieren principalmente en el anillo lactámico como P1 (que ya se divulgó en D1-D3 para inhibidores de proteasa de SARS-CoV).

Además, uno de los compuestos específicos divulgados en D7 también se conoce como Boceprevir o SCH 5039034 (compuesto de la izquierda en la Figura 20). D8 (Njorge et al, 2008) describe el enfoque de diseño de fármacos basado en la estructura que condujo al descubrimiento del Boceprevir. Los autores describen que el descubrimiento más importante se produjo en la posición P2: se descubrió que la dimetilciclopropilprolina era un sustituto superior de la leucina (página 54, D8). La optimización posterior de los inhibidores condujo a la identificación de las mejores moléculas para cada sitio de inhibición de la proteasa del VHC: cetoamida primaria en P', ciclobutilalanina en P1, dimetilciclopropilprolina en P2, tert-leucina en P3 y tert-butil urea como agente de recubrimiento.

En términos de comparación de moléculas inhibidoras, es posible observar los cuatro puntos farmacóforos en las moléculas de Boceprevir (D7) y Nirmatrelvir (reivindicación 5 de la presente solicitud de patente). Existen tres diferencias entre Boceprevir y Nirmatrelvir (Figura 23). Como se ha comentado anteriormente, inicialmente presentan grupos con características para formar aductos, el grupo ciano de Nirmatrelvir y el grupo α -cetoamida de Boceprevir. En este sentido, para ilustrar aún más que un experto en la materia habría llegado a la estructura del Nirmatrelvir basándose en lo ya divulgado en el estado de la técnica, se realizó una comparación estructural entre la Mpro del SARS-CoV-2 y la serina proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C. Es importante mencionar que la estructura 3D de la proteasa diana puede ser un punto de partida para probar inicialmente inhibidores/ligandos potenciales y que este proceso es rutinario en cualquier enfoque de química medicinal.

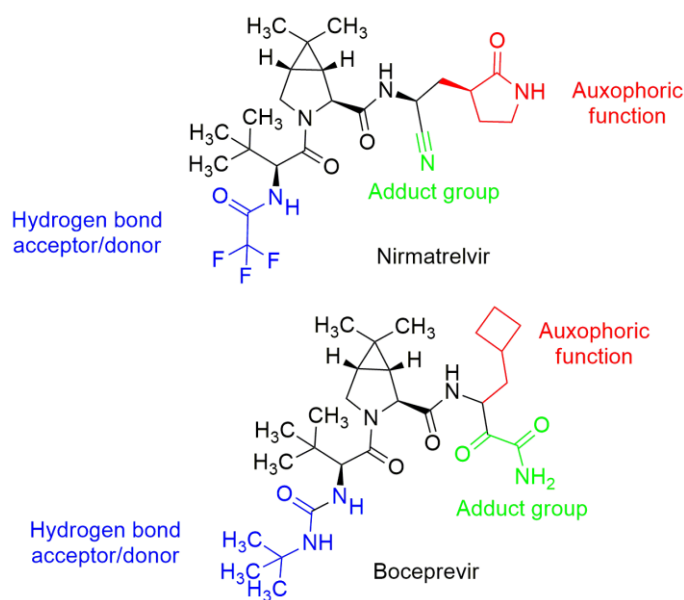


Figura 23. Relación estructura-actividad entre boceprevir y nirmatrelvir Relación estructura-actividad entre boceprevir y nirmatrelvir.

La serina proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C tiene una tríada catalítica compuesta por residuos de histidina (His57), ácido aspártico (Asp81) y serina (Ser139), mientras que la cisteína proteasa Mpro del SARS-CoV-2 tiene una díada catalítica compuesta por residuos de histidina (His41) y cisteína (Cys145). Como puede verse en la Figura 24, los carbonos de los aminoácidos del sitio catalítico son casi superponibles.

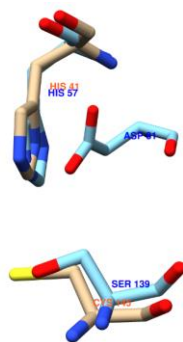


Figura 24. Comparación entre residuos de aminoácidos en el catalizador de ambas proteasas. Referencias: Carbonos cian, NS3/4A del VHC. Carbonos marrones, Mpro del SARS-CoV-1. Fuente: Imagen generada con UCSF Chimera

Además, a partir del alineamiento secuencial basado en la estructura terciaria de las estructuras tridimensionales disponibles en el Protein Data Bank de Mpro de SARS-CoV-2 y NS3/4A de HCV, co-cristalizadas con Nirmatrelvir (código PDB: 7RFS) y Boceprevir (código PDB: 2OC8) [4], respectivamente, fue posible observar el solapamiento de los residuos catalíticos His41 / His57 y Cys145 / Ser139. En este aspecto, es posible observar el solapamiento del sitio de reconocimiento molecular de la proteasa (Figura 25).

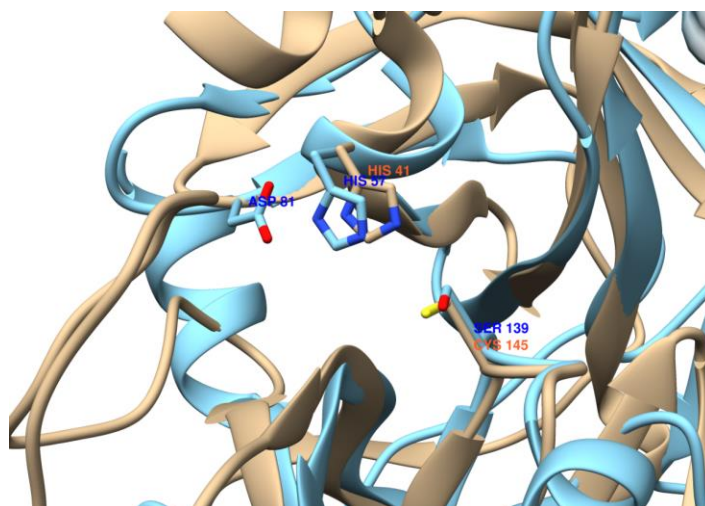


Figura 25. Superposición de los sitios activos de la serina proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C (átomos de carbono en azul) y la cisteína proteasa Mpro del SARS-CoV-2 (átomos de carbono en marrón). Imagen generada con UCSF Chimera.

Para reforzar los hallazgos estructurales, se utilizó el servidor SIM Alignment Tool (<https://www.expasy.org/resources/sim>) para comparar los residuos del sitio activo de ambas proteasas y se encontró una identidad del 62,5% en los residuos pertenecientes a los bucles de los principales residuos catalíticos Cys145 (Mpro; Ser-Phe-Leu-Asn-Gly-Ser-Cys-Gly) y Ser139 (NS3/ 4A; Ser-Tyr-Leu-Lys-Gly-Ser-Ser-Gly). En este sentido, siguiendo una estrategia de reposicionamiento de fármacos, basada en inhibidores de NS3/4A, un experto en la materia se vería obligado a utilizar estos derivados para obtener inhibidores potenciales de la proteasa Mpro del SARS-CoV-2. Como ya se ha mencionado, el Boceprevir demostró inhibir eficazmente la Mpro del SARS-CoV-2 en D9 (Figura 2, página 682 y tabla 2, página 683, D9). Según los autores, los resultados "proporcionan puntos de partida prometedores para el desarrollo ulterior de la terapéutica del SRAS-CoV-2" (resumen).

Además, se puede realizar un análisis de la relación estructura-actividad de ambos compuestos observando el modo de interacción/unión con cada proteasa. El análisis de las estructuras cristalográficas confirma que el grupo α -cetoamida de Boceprevir es el electrófilo capaz de formar un aducto covalente con la diana del virus de la hepatitis C (α -cetoamida/hidroxilo de SER-139). Y el grupo ciano del Nirmatrelvir es el electrófilo capaz de formar un aducto covalente con la diana del SARS-CoV-2 (ciano/CYS-145).

Además, es posible observar un solapamiento significativo entre los grupos de ambos compuestos. El ciclobutilo del Boceprevir se solapa con el grupo lactama del Nirmatrelvir (RMSD = 1,0 Å) para los carbonos alfa, beta y gamma del residuo aminoácido mimético del Boceprevir. Los residuos modificados de prolina (dimetil ciclopropilprolina), presentes en ambos fármacos, también se solapan (RMSD = 1,86 Å), así como los grupos t-butil presentes en las cadenas laterales del residuo subsiguiente (RMSD = 1,78 Å). La parte terminal de ambas moléculas también se proyecta en una dirección similar (RMSD = 3,9 Å) -átomos de flúor de Nirmatrelvir frente a átomos de carbono de t-butil metilo de Boceprevir- (Figura 26). Es importante destacar que la estructura de la proteasa principal del SARS-CoV-2 en complejo con el inhibidor covalente (Mpro, 7RFS) tiene una resolución de 1,91 Å, mientras que la

estructura del dominio de la proteasa viral NS3 de la Hepatitis C en complejo con el péptido NS4A y la cetoamida SCH503034 tiene una resolución de 2,66 Å. Así pues, los valores de superposición (RMSD) de las estructuras fueron similares a los valores de resolución de los cristales .

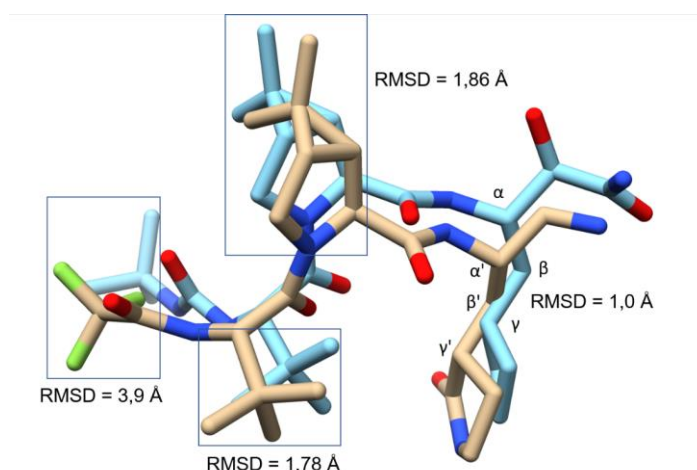


Figura 26: Superposición de Boceprevir cocrystalizado con la serina proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C (átomos de carbono en azul), con Nirmatrelvir cocrystalizado con la cisteína proteasa Mpro del SARS-CoV-2 (átomos de carbono en marrón). *RMSD significa una medida de la distancia media entre los átomos. Imagen generada con UCSF Chimera.

La Figura 27 ilustra los residuos responsables del reconocimiento molecular de Boceprevir y Nirmatrelvir, donde se puede concluir que los residuos de aminoácidos que interaccionan mediante enlaces de hidrógeno con los compuestos se solapan en ambas proteasas.

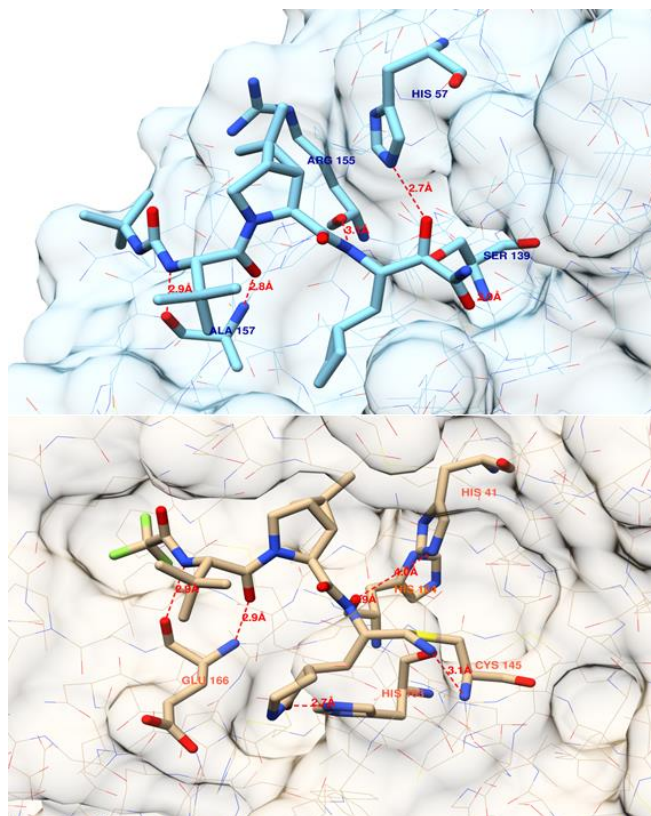


Figura 27: Modos de interacción de Boceprevir (átomos de carbono en azul) con Nirmatrelvir (átomos de carbono en marrón) con NS3/4A y Mpro, respectivamente (Imagen generada con UCSF Chimera).

Según las superposiciones de la estructura cristalina, podemos concluir que los grupos 1-(terc-butil)urea del Boceprevir son similares al grupo trifluoroacetamida del Nirmaltrevir en la interacción con el receptor, teniendo grupos donantes y aceptores de enlaces H (Figura 28). El grupo metilciclobutano y el grupo 3-metilpirrolidin-2-ona tendrían funciones auxóforas para la actividad , con libertad conformacional considerada .

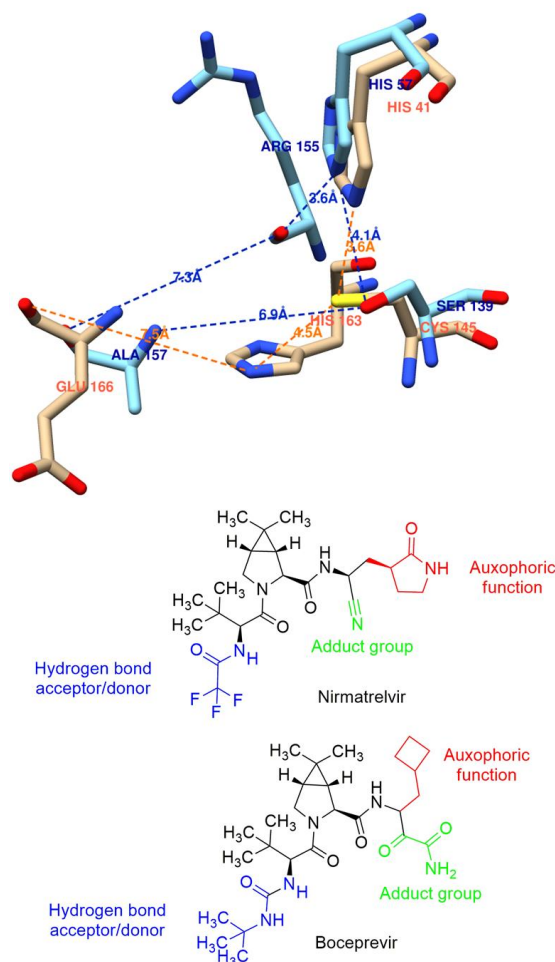


Figura 28. Puntos farmacóforos para el reconocimiento molecular de las proteínas NS3/4A (átomos de carbono en azul) y Mpro (átomos de carbono en marrón). Imagen generada con UCSF Chimera [1].

En conjunto, este conjunto de datos sugiere que los grupos similares de Boceprevir y Nirmatrelvir encajan en regiones similares de los sitios activos de sus dianas, lo que justifica los estudios para su reposicionamiento como posible prototipo para combatir COVID-19, teniendo en cuenta los puntos farmacóforos indicados en las figuras 23 y 28. A pesar de las diferencias entre los grupos farmacóforos, el presente análisis mostró que comparten funciones similares en el sitio catalítico de la enzima (Figura 27 y 28). Por lo tanto, para un experto en la materia habría sido obvio utilizar Boceprevir como punto de partida para la obtención de Nirmaltrevir.

Conclusión

D1 divulgó inhibidores peptidomiméticos de 3CLpro del SARS-CoV que contenían un imitador de glutamina lactama de 5 miembros P1, una fracción de tert-leucina como P3 y grupos de recubrimiento trifluoroacetamida o N-metoxycarbonilo. Los compuestos contemplados en las reivindicaciones 5 y 15 de la presente solicitud WO'648 sólo diferían de

los inhibidores divulgados en D1 por la presencia de la ojiva de nitrilo (un grupo ciano) y la pirrolidina sustituida como P2 (dimetilciclopropilprolina o 4-(trifluorometil)pirrolidina).

D4 ya demostró que los inhibidores de la proteasa que tienen una ojiva de nitrilo pueden inhibir la 3CLpro de una amplia gama de coronavirus (incluido el SARS-CoV).

D7 desveló inhibidores de la proteasa del VHC con una fracción de pirrolidina sustituida como P2, una fracción de tert-leucina como P3 y grupos de recubrimiento trifluoroacetamida o N-metoxycarbonilo. Un grupo ciano es uno de los sustituyentes divulgados para R2 (ojiva). Dichos inhibidores de la proteasa del VHC citados en D7 son estructuralmente similares a los compuestos de las reivindicaciones 5 y 15 de la solicitud WO'648. La única diferencia con los compuestos de las reivindicaciones 5 y 15 de la solicitud WO'648 es el anillo lactámico como P1.

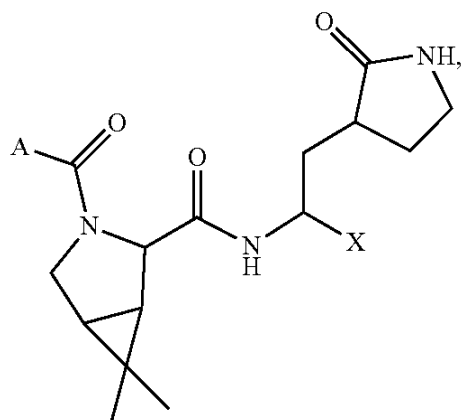
Los análisis comparativos (Figuras 22, 23, 24, 25 y 26) realizados con Boceprevir y la proteasa del VHC, divulgados en el estado de la técnica, indican similitudes en la interacción entre Nirmatrevir y la proteasa del SARS-CoV-2. Además, Boceprevir, disceprevir y la proteasa del SARS-CoV-2 son similares. Además, Boceprevir, divulgado en D7 y D8, ya demostró ser eficaz en la inhibición de la proteasa del SARS-CoV-2 (D9). Esto demuestra que el problema técnico objetivo a resolver en la presente solicitud, partiendo del estado de la técnica disponible, era obvio para un experto en la materia.

Por lo tanto, habría sido obvio para un experto en la materia, partiendo de D1 en combinación con D7-9 y D4, llegar a los compuestos divulgados en las reivindicaciones 5 y 15 de la solicitud WO'648, sin ejercer actividad inventiva. Por lo tanto, las reivindicaciones 5 y 15 carecen de actividad inventiva.

8.1.2.2. Falta de novedad (reivindicación 5)

La patente US 11,358,953 (D14) divulga inhibidores de Mpro de coronavirus de Fórmula VI-6a:

1. Un compuesto representado por la Fórmula (VI-6a),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X es CN; y

A es un alquilo C1-C8 opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente heteroarilo opcionalmente sustituido.

Según D14, el término "sustituido" se refiere a la sustitución por sustitución independiente de uno, dos, o tres o más de los átomos de hidrógeno con sustituyentes incluyendo, pero sin limitarse a, una vasta lista de posibilidades; y que los arilos, heteroarilos, alquilos y similares pueden ser sustituidos adicionalmente (Columnas 69-71, D14).

El compuesto seleccionado de la reivindicación 5 de la presente solicitud de patente está protegido bajo la Fórmula VI-6a de D14, en la que: A es C1-C8 alquilo sustituido con -NHC(O)-C1-C12-alquilo (línea 22, columna 70) en la que el C1-C12 alquilo está además sustituido con tres átomos de F.

Según D14, los arilos, heteroarilos, alquilos y similares pueden estar además sustituidos y "Preferiblemente, un grupo alquilo sustituido está sustituido con uno o más átomos de halógeno, más preferiblemente uno o más átomos de flúor o cloro" (líneas 5-11 columna 71). Por lo tanto, el compuesto seleccionado de la reivindicación 5 carece de novedad (Figura 29)

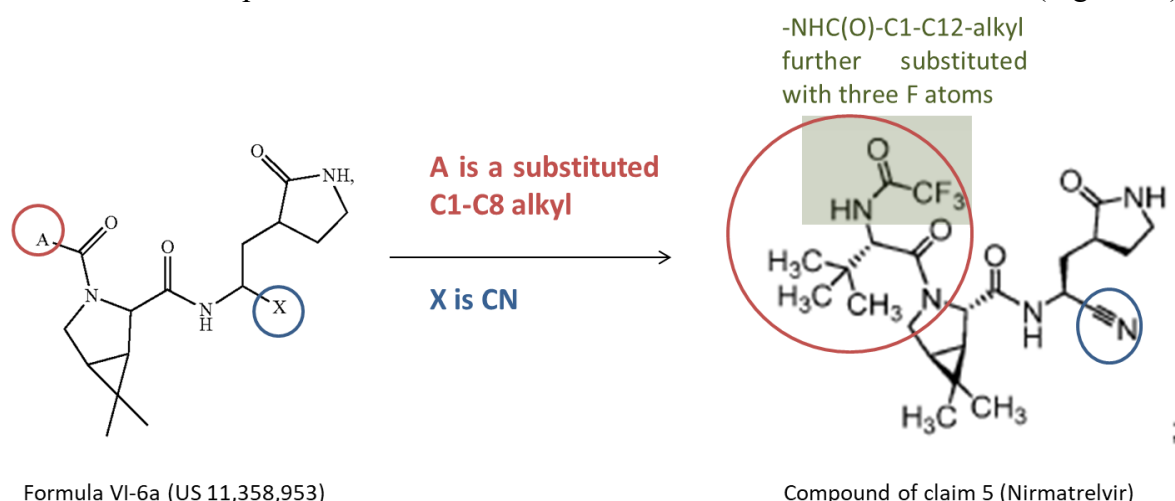


Figura 29. El compuesto seleccionado de la reivindicación 5 de la presente solicitud de patente está cubierto por la Fórmula VI-6a de D14

8.1.3 Polimorfos y solvatos del nirmatrelvir divulgados en la reivindicación 5: Reivindicaciones 6-14

Las reivindicaciones 6-14 se refieren a diferentes formas o solvatos del compuesto (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida o Nirmatrelvir:

6. El compuesto de la reivindicación 5 que es (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida cristalina.

7. El compuesto de la reivindicación 6 que es (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, forma sólida 1.

8. El compuesto de la reivindicación 7 que se caracteriza por un pico ¹⁹F con un desplazamiento químico a -73,3±0,1 ppm, y picos ¹³C con desplazamientos químicos a 31,0±0,1 ppm, 27,9±0,1 ppm y 178,9±0,2 ppm.

9. El compuesto de la reivindicación 6 que es (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, forma sólida 4.

10. El compuesto de la reivindicación 9 que se caracteriza por uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en un pico ¹⁹F con desplazamiento químico a -73,6±0,1 ppm, y picos ¹³C a 26,9±0,1 ppm, 21,6±0,1 ppm y 41,5±0,1 ppm.

11. El compuesto de la reivindicación 5 que es (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida amorfa.

12. El compuesto de la reivindicación 5 que es (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, solvato de metil terc-butilo.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que el compuesto es cristalino.

14. El compuesto de la reivindicación 13 que es (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, solvato de metil terc-butilo, forma sólida 2.

8.1.3.1 Falta de actividad inventive

Un polimorfo es una característica inherente de un compuesto en su forma sólida que se encuentra, no se inventa. La obtención de un polimorfo es una actividad rutinaria en la producción farmacéutica, llevada a cabo mediante métodos ampliamente conocidos por un experto en la materia.

Según las Directrices del PNUD (páginas 25-27):

"La mayoría de los fármacos presentan polimorfismo estructural, que aparece en el estado sólido de un compuesto químico. El polimorfismo es la capacidad de las moléculas o iones químicos de existir con diferentes estructuras cristalinas internas. Las técnicas para obtener y caracterizar polimorfos (incluyendo hidratos/solvatos) son bien conocidas y normalmente practicadas por una persona experta en el campo farmacéutico. Por lo general, dicha persona tratará de obtener el polimorfo termodinámicamente más estable del fármaco para garantizar una biodisponibilidad reproducible a lo largo de la vida útil del fármaco, incluso en diversas condiciones de almacenamiento. Los polimorfos de las sustancias farmacológicas se obtienen mediante métodos de cristalización estándar con la intervención de factores termodinámicos y cinéticos variables, como la temperatura, la humedad y el tiempo.

El polimorfismo es una propiedad inherente a una sustancia, por lo que los polimorfos no se crean, sino que se encuentran. En algunos casos, los polimorfos pueden aparecer involuntariamente durante la producción o el almacenamiento de un medicamento.

(...) Los polimorfos no pueden ser concebidos a priori por un experto en la materia. Simplemente se encuentran en los estados sólidos de los fármacos utilizando técnicas rutinarias y se caracterizan por métodos convencionales basados en la difracción de rayos X."

Incluso el solicitante afirma en la solicitud WO'648 que:

"En el caso de compuestos inhibidores del SARS-CoV-2, profármacos, sales o solvatos que son sólidos, se entiende por los expertos en la materia que el compuesto, profármacos, sales y solvatos utilizados en el método de la invención, pueden existir en diferentes polimorfos o formas cristalinas, todos los cuales están destinados a estar dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas. Además, el compuesto, sales, profármacos y solvatos utilizados en el método de la invención pueden existir como tautómeros, todos los cuales se pretende que estén dentro del amplio alcance de la presente invención" (línea 20, página 62).

La Descripción divulga la síntesis de Nirmatrelvir (reivindicación 5) en el ejemplo 13 (páginas 118-122). El mismo ejemplo describe la síntesis alternativa del compuesto, el solvato (solvato de metil tert-butil éter), proporcionando diferentes formas sólidas:

- Forma sólida 1 - páginas 136-151
- Forma sólida 2 - páginas 122-131
- Forma sólida 4 - páginas 151-166
- Forma sólida 5 - páginas 256-258
- Rutas alternativas para obtener el solvato de metil terc-butilo del compuesto 13: páginas 131-135; 167-169.

El tert-butil metil éter se utiliza comúnmente en la industria farmacéutica (Tabla 3, página 6, D13).

Conclusiones: Los polimorfos no pueden considerarse una invención ni mostrar actividad inventiva, ya que es obvio que una persona en la materia busque el polimorfo más adecuado para conseguir las propiedades deseables para su uso farmacéutico. Por lo tanto, las reivindicaciones 6-14 carecen de actividad inventiva.

8.2 Métodos de tratamiento: Reclamaciones 19-30

Las reivindicaciones 19 a 25 tienen por objeto proteger los métodos de tratamiento del COVID-19 que incluyen los compuestos divulgados en las reivindicaciones 5 a 14 (incluido el Nirmatrelvir de la reivindicación 5) o las reivindicaciones 15 o 16 en asociación con el ritonavir. Las reivindicaciones también incluyen la vía de administración (oral), diferentes dosis para cada compuesto y dosis administradas por día, como se describe en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen de la protección dirigida a partir de las reivindicaciones 19-30 de la presente solicitud de patente

o un solvato o hidrato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, solvato o hidrato del mismo;

en el que

R en cada ocurrencia es independientemente hidroxilo u oxo;

q y q' se seleccionan cada uno independientemente entre 0, 1 y 2;

p es 0, 1 ó 2;

R1 se selecciona del grupo formado por alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con ciano o con uno a cinco fluoros; alquilo C2-C6; y (cicloalquilo C3-C6)-alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre trifluorometilo y alquilo C1-C3, u opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros;

R2 es hidrógeno o R2 y R1, junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos, forman un anillo de pirrolidina o piperidina opcionalmente sustituido con uno a cuatro R2a;

R2a en cada aparición se selecciona independientemente del grupo formado por fluoro, hidroxilo, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros, y alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros; o dos grupos R2a cuando están unidos a carbonos adyacentes y tomados junto con los carbonos a los que están unidos son un cicloalquilo C3-C6 fusionado que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R2b; o dos grupos R2a cuando están unidos al mismo carbono y tomados junto con el carbono al que están unidos son un cicloalquilo C3-C6 espiro que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R2b;

R2b en cada ocurrencia se selecciona independientemente de fluoro, hidroxilo, alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres fluoro o hidroxilo, y alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres fluoro o hidroxilo;

R3 se selecciona del grupo formado por alquilo C1-C8, alcoxi C1-C8, (C1-C6 alcoxi)-C1-C6 alquilo, alquilo C2-C6, alquilo C2-C6, cicloalquilo C3-C12 opcionalmente fusionado con un heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo, (C3-C12 cicloalquilo)-Alquilo C1-C6, cicloalcoxi C3-C12, (C3-C12 cicloalcoxi)-Alquilo C1-C6, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros opcionalmente fusionado con un heteroarilo de 5 a 6 miembros o fenilo, y en el que dicho heterocicloalquilo comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S(O)_n, (heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros)-alquilo C1-C6, en el que dicha fracción de heterocicloalquilo comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S(O)_n, arilo C6-C10 fusionado opcionalmente con un cicloalquilo C4-C6 o un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, (arilo C6-C10)-alquilo C1-C6, heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende de uno a cinco heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, fusionado opcionalmente con un cicloalquilo C5-C6; (5- a 10-membered heteroaryl)-C1-C6 alkyl wherein the heteroaryl moiety comprises one to five heteroatoms independently selected from N, O and S; (C6-C10 aryl)-(5- a 10-membered heteroaryl)-in wherein the heteroaryl moiety comprises one to five heteroatoms independently selected from N, O and S, (5- a 10-membered heteroaryloxy)-C1-C6 alkyl wherein the heteroaryl moiety comprises one to five heteroatoms independently selected from N, O and S; (heteroarilo de 5 a 6 miembros)-(heteroarilo de 5 a 6 miembros)- en el que cada fracción de heteroarilo comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)-(heteroarilo de 5 a 6 miembros)- en el que la fracción de heterocicloalquilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S(O)_n y la fracción de heteroarilo comprende de uno a cuatro

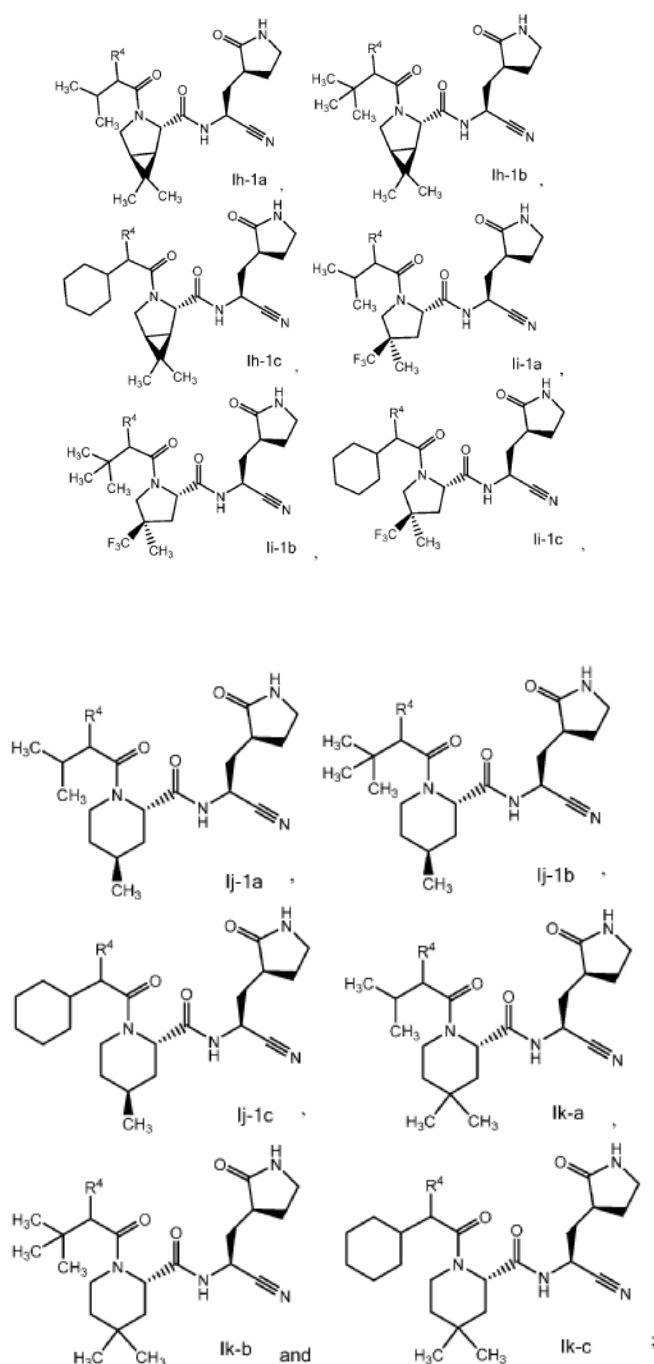
heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; (heteroarilo de 5 a 6 miembros)-(heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)-en el que la fracción heterocicloalquilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S(O)_n y la fracción heteroarilo comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; en el que cada grupo R3 está opcionalmente sustituido con uno a cinco R4;

R4 en cada aparición se selecciona independientemente del grupo formado por oxo, halo, hidroxí, ciano, fenilo, bencilo, amino, (C1-C6 alquilo)amino opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros, di(C1-C6 alquilo)amino opcionalmente sustituido con uno a diez fluoros, C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros, (5- a 6-membered heteroaryl)amino- en el que la moiety heteroaryl comprende uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S; (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)amino, en el que la fracción heterocicloalquilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S(O)_n, alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros, alcoxi C1-C3-alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros o alquilo C1-C3, alquilo C1-C6-C(O)NH opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros, C1-C6 alquilo-OC(O)NH- opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros o con un R5, C1-C6 alquilo-NHC(O)NH- opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros o con un R5, C1-C6 alquilo-S(O)₂NH- opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros o con un R5, C1-C6 alquilo-C(O)- opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros o con un R5, C1-C6 alquilo-S(O)_n- opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros o con un R5;

R5 se selecciona entre fenilo, fenoxi, cicloalquilo C3-C6, cicloalcoxi C3-C6, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el que la fracción de heterocicloalquilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S(O)_n, y heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que la fracción de heteroarilo comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; en el que cada R5 está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a tres halo, alquilo C1-C3 y alcoxi C1-C3; y

n en cada ocurrencia se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

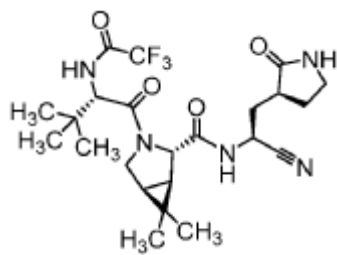


donde R4 se selecciona del grupo que consiste en (C1-C6 alquilo)amino opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros, C1-C6alquilo-C(O)NH- opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros, y C1-C6alquilo-S(O)2NH- opcionalmente sustituido con uno a cinco fluoros; o un solvato o hidrato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, solvato o hidrato.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R4 se selecciona del grupo que consiste en CF3C(O)NH-, CF3S(O)2NH-, CH3C(O)NH-, CH3CH2C(O)NH- y CF3CH2NH-; o un solvato o hidrato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, solvato o hidrato.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R4 es CF3C(O)NH- o CF3S(O)2NH-; o un solvato o hidrato del mismo.

5. El compuesto (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida que tiene la estructura



o un solvato o hidrato del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 5 que es (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida cristalina.

1r96

7. El compuesto de la reivindicación 6 que es (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, forma sólida 1.

8. El compuesto de la reivindicación 7 que se caracteriza por un pico 19F con un desplazamiento químico a $-73,3 \pm 0,1$ ppm y picos 13C con desplazamientos químicos a $31,0 \pm 0,1$ ppm, $27,9 \pm 0,1$ ppm y $178,9 \pm 0,2$ ppm.

9. El compuesto de la reivindicación 6 que es (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, forma sólida 4.

10. El compuesto de la reivindicación 9 que se caracteriza por uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en un pico 19F con desplazamiento químico a $-73,6 \pm 0,1$ ppm y picos 13C a $26,9 \pm 0,1$ ppm, $21,6 \pm 0,1$ ppm y $41,5 \pm 0,1$ ppm.

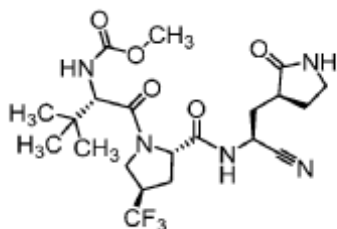
11. El compuesto de la reivindicación 5 que es (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida amorfa.

12. El compuesto de la reivindicación 5 que es (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, solvato de metil terc-butilo.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que el compuesto es cristalino.

14. El compuesto de la reivindicación 13 que es (1R,2S,5S)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, solvato de metil terc-butilo, forma sólida 2.

15. El compuesto N-(metoxycarbonil)-3-metil-L-valil-(4R)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida que tiene la estructura



o un solvato o hidrato del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 15 que es N-(metoxycarbonil)-3-metil-L-valil-(4R)-N-{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-4-(trifluorometil)-L-prolinamida.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 5 o un solvato o hidrato del mismo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 15 o un solvato o hidrato del mismo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

19. Un método para tratar una infección por coronavirus en un paciente, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14 a un paciente que lo necesite.

20. El método de la reivindicación 19, en el que la infección por coronavirus es COVID-19.

21. El método de la reivindicación 20 en el que ritonavir se coadministra al paciente.

22. El método de la reivindicación 21, en el que el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14 y ritonavir se administran al paciente por vía oral.

23. El método de la reivindicación 22, en el que se administran aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1500 mg al día del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14 y aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg al día de ritonavir.

24. El método de la reivindicación 23, en el que se administran por vía oral al paciente aproximadamente 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg o 750 mg del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14 dos veces al día.

25. El método de la reivindicación 24, en el que ritonavir se coadministra por vía oral al paciente dos veces al día.

26. El método de la reivindicación 25, en el que aproximadamente 300 mg del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14 y aproximadamente 100 mg de ritonavir se coadministran al paciente dos veces al día.

27. Un método para tratar una infección por coronavirus en un paciente, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 15 o 16 a un paciente que necesita tratamiento del mismo.

28. El método de la reivindicación 27, en el que la infección por coronavirus es COVID-19.

29. El método de la reivindicación 27 o 28, en el que se administran de 10 mg a 1500 mg al día del compuesto.

30. El método de la reivindicación 29 en el que se administran 200 mg del compuesto por vía oral dos veces al día.

PETICION

Por todo lo anterior, a la Honorable Directora de la Dirección General de Propiedad Intelectual en Honduras, DIGEPIH, respetuosamente **PIDO:** Admitir y tener por presentado en tiempo y forma el presente Escrito de Oposición con las observaciones en el contenidas, junto con el documento original de Poder de Representación en Sede Administrativa y Judicial, que acredita la calidad con que actuó, acompañado de su respectiva copia fotostática, original que una vez cotejado solicito me sea devuelto, así mismo solicito ordenar continuar con el trámite que las leyes indican hasta la emisión de la Resolución definitiva en la que se declare procedente la Oposición presentada, y en consecuencia, se deniegue la Solicitud de Concesión de Patente presentada por la sociedad PFIZER, INC.

Tegucigalpa M.D.C., Febrero 17 del año 2025

Firma