

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-097369- -00007-0000

Fecha: 2013-02-25 16:18:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 25

Referencia: Expediente No. 10.097.369

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Derivados de bifenilo conformacionalmente restringido para uso como inhibidores del virus de la hepatitis C.

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 444**DEL 6 DE NOVIEMBRE DE 2012, OFICIO NO. 20015 (EXAMEN DE FONDO)**

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado con el memorial con número de radicación 10-097369-00006-0000 del 31 de enero de 2013:

1. Objeciones del Examinador**1.1 Reivindicaciones**

En relación con las reivindicaciones su Despacho considera que.

1.1.1. La reivindicación 1 carece de concisión debido al uso de términos genéricos que no limitan el alcance de la materia reclamada tales como: alcoxi, alcoxialquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, espirociclo y otros. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o

probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

1.2 Unidad de Invención

En relación con la unidad de invención su Despacho considera que:

"La solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a diversos grupos amulares centrales de acuerdo con cada significado de D, E y R2 R2' careciendo los compuestos reclamados de un elemento común y existiendo 8 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- 1. Compuestos en los cuales D y E son imidazolil y R2 junto con R2' forma un ciclopentano sustituido.*
- 2. Compuestos en los cuales D y E son imidazolil y R2 junto con R2' forma un azepan sustituido.*
- 3. Compuestos en los Cuales D y E son imidazolil y R2 junto con R2' forma un oxepan sustituido.*
- 4. Compuestos en los cuales D y E son imidazolil y R2 junto con R2' forma un tetrahidrofurano sustituido.*
- 5. Compuestos en los cuales D y E son imidazolil y R2 junto con R2' forma una pirrolidina sustituido.*
- 6. Compuestos en los cuales D y E son imidazolil y R2 junto con R2' forma un espiro [3.4]octano sustituido.*
- 7. Compuestos en los cuales D y E son otros anillos aromáticos de cinco miembros y R2 junto con R2' forman otros anillos insaturados de cinco a ocho miembros opcionalmente sustituidos.*
- 8. Composiciones que comprenden los compuestos de la reivindicación 1 y uno o dos compuestos adicionales con actividad anti-VHC.*

Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones."

1.3 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que una persona del nivel técnico medio, versada en la materia, ensayaría las soluciones que se proponen en los documentos WO2007/138242 (D1) y US 3,692,907 (D2) y llegaría de manera obvia a la solución que se propone en la presente solicitud. Particularmente, el Examinador considera que las reivindicaciones 1 - 17 carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas contenidas en dichos documentos D1 y D2.

El Examinador establece:

“Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulgan derivados de bifenilo útiles en el tratamiento de la hepatitis C (resumen).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en que la presente solicitud enseña como núcleo central el anillo de fluoreno con el cual obtiene un núcleo de bifenilo conformacionalmente restringido.

Por su parte, el documento D2 enseña que los derivados de fluoreno y fluorenona útiles como agentes antivirales (resumen).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el los compuestos de D2 consiste en que en la presente solicitud el anillo fluoreno se encuentra sustituido de manera directa por anillos aromáticos de cinco miembros denominados D y E.

El efecto que logra el incluir la restricción del núcleo de bifenilo mediante la formación del anillo de fluoreno consiste en la inhibición de la proteína NS5A, lo cual: permite inhibir selectivamente la replicación de VHC.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el núcleo de bifenilo conocido en D1 para conseguir agentes antivirales alternativos?

Sin embargo, la utilización del núcleo de fluoreno y fluorenona para generar compuestos activos como agentes antivirales, ya está divulgada en el documento D2 que divulga los tiempos de supervivencia del virus ADN y ARN expuestos a los diversos agentes derivados del núcleo de fluoreno en donde varios de los compuestos ensayados poseen valores de STR superiores a 1.3 lo que significa una alta actividad del compuesto (col. 11 a 18). Por otra parte, la tabla II de la anterioridad evidencia un alto grado de actividad de un compuesto

específico por todas las rutas de tratamiento. Por otra parte, el documento D1 divulga los datos de IC50 y TD50 para los compuestos preferidos de la anterioridad, lo que corrobora la utilidad de este tipo de agentes en el tratamiento del VHC.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, modificada el anillo de bifenilo de D1 para dar lugar a un anillo de fluoreno o fluorenona como lo sugiere D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud que consiste en compuestos alternativos de los cuales no se evidencia un efecto técnico superior o inesperado con relación al estado de la técnica. Por lo cual se considera obvia.”

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Modificación a una solicitud en trámite

Con el propósito de atender a las observaciones del examinador y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite presentar modificaciones a su solicitud siempre y cuando no se presente ampliación en la invención originalmente presentada, presento un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, conformado por 4 reivindicaciones.

Las reivindicaciones 15 a 17 se cancelaron del pliego reivindicatorio.

El examinador podrá notar que la reivindicación 1 se limitó considerablemente a los compuestos ejemplificados. Por lo tanto, se cancelaron las reivindicaciones 2 a 11.

Teniendo en cuenta lo anterior, consideramos que el capítulo reivindicatorio modificado de la solicitud en estudio cumple a cabalidad con el artículo 30 de la Decisión 486.

2.2 Unidad de invención

Así mismo, con las limitaciones que se presentan en el nuevo pliego reivindicatorio consideramos que se cumple a cabalidad con el requisito de unidad de invención, ya que son pocos los compuestos los que se incluyen en la estructura general.

2.3 Novedad

El examinador reconoce la novedad de la solicitud en estudio. Por lo tanto, el requisito a sustentar es el nivel inventivo.

2.4 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *“si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, los documentos del arte previo citados no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1 (WO2007/138242) y D2 (US 3,692,907).

Respetuosamente, mi representada no está de acuerdo con lo que afirma el examinador de que una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica buscaría en D2 a partir de D1 con el propósito de sintetizar compuestos adicionales activos contra el VHC.

En primer lugar, se debe tener presente que se modificó el pliego reivindicatorio.

En segundo lugar, los compuestos citados en D1 son mucho menos activos como se muestra en la citación que los compuestos de la presente solicitud de patente que tienen actividad nanomolar/picomolar contra el VHC.

Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica no tomaría compuestos que son mucho menos activos y esperaría obtener los resultados superiores encontrados por la solicitud en estudio.

La solicitud en estudio demuestra claramente un efecto sorprendente de los compuestos reclamados que son activos contra el VHC, la actividad superior encontrada por los compuestos de la presente invención no podría predecirse de manera obvia del estado de la

técnica. Por lo tanto, la solicitud en estudio no solamente es novedosa como ya lo ha reconocido su Despacho sino que también presenta altura inventiva.

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la oficina de patentes europea aceptó para la misma invención un capítulo reivindicatorio con un alcance mayor al que ahora se presenta en la solicitud colombiana, y reconoció la novedad y nivel inventivo de la presente invención. Anexo copia del capítulo reivindicatorio de la solicitud Europea EP 09710934 para su información.

Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

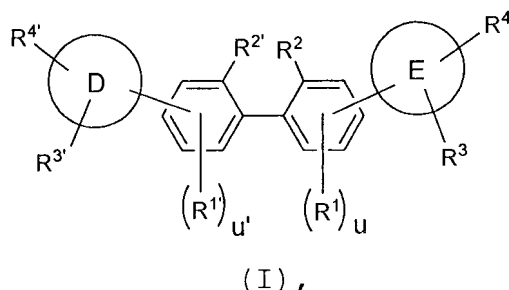
Anexos: - Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 4 reivindicaciones
 - Copia del capítulo reivindicatorio europeo No. 09710934.

BOGMGT/BOGDMS-#1399106-V1-P2010_000054-MEMORIAL_DE_RESPUESTA_AUTO_DE_FONDO.DOC

2

REIVINDICACIONES (MODIFICADAS PRIMER AUTO DE FONDO)

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque

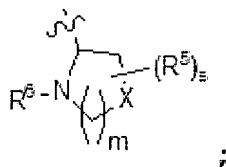
u y u' son independientemente 0;

D y E son cada uno anillos aromáticos de cinco miembros que contienen dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno;

R^2 y $R^{2'}$, junto con los átomos de carbono a los cuales se unen, forman un anillo insaturado de cinco o siete miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno y oxígeno, en donde el anillo insaturado de cinco o siete miembros esta opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi C_1 -alquilo C_2 , alquilo C_1 , fenil C_6 -sulfonilo, hidroxilo, $-NR^aR^b$, oxo, y espirociclo C_4 ;

R^3 y $R^{3'}$ son cada uno hidrógeno;

R^4 y $R^{4'}$ son cada uno



en donde

cada m es independientemente 1;

cada s es independientemente 0;

X es CH₂.

cada R⁶ es R¹⁰-C(O)-;

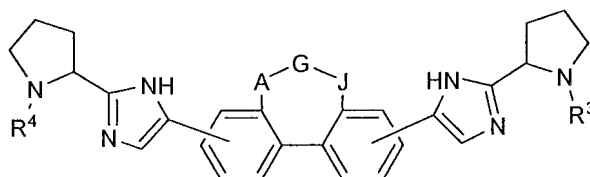
y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente de fenil C₆-alquilo y (NR^cR^d)alquilo C₂-C₄;

cada R^a y R^b es independientemente alquilo C₁ - C₂;

cada R^c y R^d se selecciona de alcoxycarbonilo C₁, alquilo C₂ e hidrógeno, donde la parte alquilo de (NR^cR^d)alquilo C₂-C₄ esta sustituida opcionalmente con alcoxi C₁, fenilo, tetrahidropirano, ciclopropilo o hidroxilo.

2. Un compuesto de fórmula (II)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque

A está ausente o es $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$;

G se selecciona de $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$, O y NR^{13} ;

J está ausente o es $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno y $\text{R}^{10}-\text{C}(\text{O})-$;

cada R^{10} se selecciona independientemente de arilalquilo, (cicloalquil)alquilo, y $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})\text{alquilo}$;

cada R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, y $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}-$, o

R^{11} y R^{12} forman juntos un grupo oxo, o

R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de carbono al cual se unen, forman un espirociclo de tres a ocho miembros, y

cada R^{13} se selecciona independientemente de hidrógeno, alcoxialquilo, alquilo, y arilsulfonilo.

3. Un compuesto caracterizado porque es seleccionado de:

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-6-metil-6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-

metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-
((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-
imidazol-5-il)-9-oxo-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-
pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-hidroxi-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-
((metoxicarbonil)amino)-3-metilobutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-
imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-
pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-
((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-
imidazol-4-il)-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-
il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimetilamino)-7-(2-((2S)-1-
((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-
1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-
pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-
((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-
imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-
pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-
((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-

imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimetilamino)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxycarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxycarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-metil-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

(1S,1'S)-2,2'-((6-metil-6,7-dihidro-5H-

dibenzo[c,e]azepina-3,9-diil))bis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidinediil))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina);

((1S)-2-((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il))-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

((1S)-3-metoxi-1-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

rac-((1R,2S)-2-metoxi-1-((2R)-2-(5-(7-(2-((2R)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-D-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(fenilsulfonil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

(1S,2R)-2-metoxi-1-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-

alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil) carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9,9-dimetil-9H-fluoren-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((9,9-dimetil-9H-fluoren-2,7-diil)bis(1H-imidazol-5,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etandiil)))biscarbamato de dimetilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)espiro[ciclobutan-1,9'-fluoren]-2'-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7'-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)espiro[ciclobutan-1,9'-fluoren]-2'-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

(5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepina-3,9-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etandiil)))biscarbamato de dimetilo;

(5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepina-3,9-diilbis(1H-

imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil(2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etandiil)))biscarbamato de dimetilo;

((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)-5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

((1S)-3-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-homoseril)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

(1S,1'S)-2,2'-(5,7-dihidrodibenzo[c,e]oxepina-3,9-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil))bis(N,N-dietil-2-oxo-1-feniletanamina);

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-L-alanil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(2-metoxietil)-9H-

carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)-1-metil-2-oxoetil)carbamato de metilo;

((1S,2R)-2-metoxi-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-il)-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)propil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)dibenzo[b,d]furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

(dibenzo[b,d]furan-3,7-diilbis(1H-imidazol-4,2-diil(2S)-2,1-pirrolidindiil((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2,1-etandiil)))biscarbamato de dimetilo;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)dibenzo[b,d]furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)carbamato de metilo; y

((1S)-2-hidroxi-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-3-hidroxi-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-4-il)dibenzo[b,d]furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo.

4. Una composición caracterizada porque comprende un

compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

BM_RAC/BOGDMS-#1397821-V1-P2010_000054-NUEVO_CAPÍTULO_REIVINDICATORIO.DOCX

each o is independently 1, 2, or 3;

each s is independently 0, 1, 2, 3, or 4;

each X is independently selected from O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵, and C(R⁵)₂;

provided that when n is 0, X is selected from CH₂, CHR⁵, and C(R⁵)₂;

each R⁵ is independently selected from alkoxy, alkyl, aryl, halo, haloalkyl, hydroxy, and -NR^aR^b, wherein the alkyl can optionally form a fused three- to six-membered ring with an adjacent carbon atom, wherein the three- to six-membered ring is optionally substituted with one or two alkyl groups;

each R⁶ is independently selected from hydrogen and R¹⁰-C(O)-, and R¹⁰-C(S)-;

R⁷ is selected from hydrogen and alkyl;

R⁸ and R⁹ are each independently selected from hydrogen, alkenyl, alkoxyalkyl, alkyl, haloalkyl, and (NR^aR^b)alkyl; or,

R⁸ and R⁹, together with the carbon atom to which they are attached, form a five or six membered saturated ring optionally containing one or two heteroatoms selected from NR², O, and S; wherein R² is selected from hydrogen and alkyl; and

each R¹⁰ is independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkenyl, (cycloalkyl)alkyl, cycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkenyl, heterocyclylalkoxy, heterocyclylalkyl, heterocycliloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl, (NR^cR^d)alkyl, and (NR^cR^d)carbonyl

R^a and R^b are independently selected from hydrogen, alkenyl, and alkyl;

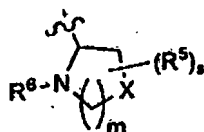
R^c and R^d are independently selected from hydrogen, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxycarbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, cycloalkyl, cycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxycarbonyl, heterocyclyl, heterocyclylalkoxycarbonyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkylcarbonyl, heterocyclylcarbonyl, heterocycliloxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, (NR^eR^f)alkyl, (NR^eR^f)alkylcarbonyl, (NR^eR^f)carbonyl, (NR^eR^f)sulfonyl, -C(NCN)OR', and -C(NCN)NR^xR^y, wherein R' is selected from alkyl and unsubstituted phenyl, and wherein

the alkyl part of the arylalkyl, the arylalkylcarbonyl, the heterocyclalkyl, and the heterocyclalkylcarbonyl are further optionally substituted with one $-NR^cR^f$ group; and wherein the aryl, the aryl part of the arylalkoxycarbonyl, the arylalkyl, the arylalkylcarbonyl, the arylcarbonyl, the aryloxycarbonyl, and the arylsulfonyl, the heterocycl, and the heterocycl part of the heterocyclalkoxycarbonyl, the heterocyclalkyl, the heterocyclalkylcarbonyl, the heterocyclcarbonyl, and the heterocyclloxycarbonyl are further optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from alkoxy, alkyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, and nitro;

R^c and R^f are independently selected from hydrogen, alkyl, unsubstituted aryl, unsubstituted arylalkyl, unsubstituted cycloalkyl, unsubstituted (cycloalkyl)alkyl, unsubstituted heterocycl, unsubstituted heterocyclalkyl, (NR^xR^y) alkyl, and (NR^xR^y) carbonyl; and

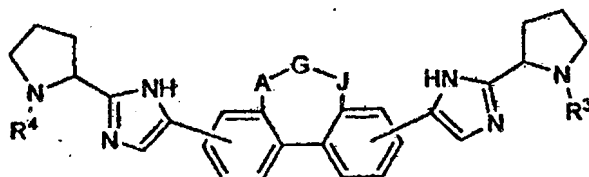
R^x and R^y are independently selected from hydrogen, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, unsubstituted aryl, unsubstituted arylalkoxycarbonyl, unsubstituted arylalkyl, unsubstituted cycloalkyl, unsubstituted heterocycl, and (NR^xR^y) carbonyl, wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen and alkyl.

2. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^4 and $R^{4'}$ are each



3. A compound of claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each m is 1.
4. A compound of claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each X is CH_2 .
5. A compound of claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein s is 0.

6. A compound of claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each R^6 is $R^{10}-C(O)-$.
7. A compound of claim 6 wherein each R^{10} is independently selected from arylalkyl, (cycloalkyl)alkyl, and (NR^cR^d) alkyl.
8. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein u and u' are each 0.
9. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 and $R^{3'}$ are each hydrogen.
10. A compound of claim 1 wherein R^2 and $R^{2'}$, together with the atoms to which they are attached, form a five-membered ring optionally containing an oxygen or nitrogen atom, wherein said ring is optionally substituted with one or two substituents independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkyl, arylsulfonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) alkyl, (NR^aR^b) carbonyl, and oxo.
11. A compound of claim 1 wherein R^2 and $R^{2'}$, together with the atoms to which they are attached, form a seven-membered ring containing a heteroatom selected from oxygen and nitrogen, wherein said ring is optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkyl, arylsulfonyl, carboxy, formyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, $-NR^aR^b$, (NR^aR^b) alkyl, (NR^aR^b) carbonyl, and oxo.
12. A compound of claim 1 having Formula (II)



(II);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

A is absent or $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$;

G is selected from $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$, O, and NR^{13} ;

J is absent or $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^3 and R^4 are each independently selected from hydrogen and $\text{R}^{10}\text{-C(O)-}$;

each R^{10} is independently selected arylalkyl, (cycloalkyl)alkyl, and $(\text{NR}^c\text{R}^d)\text{alkyl}$;

each R^{11} and R^{12} are independently selected from hydrogen, alkyl, and $\text{-NR}^a\text{R}^b$; or

R^{11} and R^{12} together form an oxo group; or

R^{11} and R^{12} , together with the carbon atom to which they are attached, form a three- to eight-membered spirocycle; and

each R^{13} is independently selected from hydrogen, alkoxyalkyl, alkyl, and arylsulfonyl.

13. A compound of claim 1 selected from:

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-6-methyl-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-hydroxy-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimethylamino)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-methyl-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(dimethylamino)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-methyl-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-methyl-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate;

methyl ((1S,2R)-2-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-methyl-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate;

methyl ((1S)-3-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-homoseryl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-methyl-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(phenylsulfonyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

(1S,1'S)-2,2'-((6-methyl-6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepine-3,9-diyl)bis(1H-imidazole-4,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl))bis(N,N-diethyl-2-oxo-1-phenylethanamine);

methyl ((1S)-2-((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate;

methyl ((1S)-3-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-homoseryl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(phenylsulfonyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate;

methyl rac-((1R,2S)-2-methoxy-1-(((2R)-2-(5-(7-(2-((2R)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-D-threonyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(phenylsulfonyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate;

methyl ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9-(phenylsulfonyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate;

methyl ((1S,2R)-2-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)propyl)carbamate;

methyl ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-9,9-dimethyl-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

dimethyl ((9,9-dimethyl-9H-fluorene-2,7-diyl)bis(1H-imidazole-5,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl((1S)-1-cyclopropyl-2-oxo-2,1-ethanediyl)))biscarbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)spiro[cyclobutane-1,9'-fluoren]-2'-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)spiro[cyclobutane-1,9'-fluoren]-2'-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate;

dimethyl (5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepine-3,9-diylbis(1H-imidazole-4,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl((1S)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,1-ethanediyl)))biscarbamate;

dimethyl (5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepine-3,9-diylbis(1H-imidazole-4,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl(2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,1-ethanediyl)))biscarbamate;

methyl ((1S,2R)-2-methoxy-1-(((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl)-2-pyrrolidiny)-1H-imidazol-4-yl)-5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidiny)carbonyl)propyl)carbamate;

methyl ((1S)-3-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-homoseryl)-2-pyrrolidiny)-1H-imidazol-5-yl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidiny)carbonyl)propyl)carbamate;

(1S,1'S)-2,2'-(5,7-dihydrodibenzo[c,e]oxepine-3,9-diylbis(1H-imidazole-4,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl))bis(N,N-diethyl-2-oxo-1-phenylethanamine);

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidiny)-1H-imidazol-5-yl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidiny)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidiny)-1H-imidazol-5-yl)-9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidiny)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

methyl ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-L-alanyl)-2-pyrrolidiny)-1H-imidazol-5-yl)-9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidiny)-1-methyl-2-oxoethyl)carbamate;

methyl ((1S,2R)-2-methoxy-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-threonyl)-2-pyrrolidiny)-1H-imidazol-5-yl)-9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidiny)carbonyl)propyl)carbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidiny)-1H-imidazol-4-yl)dibenzo[b,d]furan-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidiny)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

dimethyl (dibenzo[b,d]furan-3,7-diylbis(1H-imidazole-4,2-diyl(2S)-2,1-pyrrolidinediyl((1S)-1-cyclopropyl-2-oxo-2,1-ethanediyl)))biscarbamate;

methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3,3-dimethylbutanoyl)-2-pyrrolidiny)-1H-imidazol-4-yl)dibenzo[b,d]furan-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidiny)carbonyl)-2,2-dimethylpropyl)carbamate; and

methyl ((1S)-2-hydroxy-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-3-hydroxy-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidiny)-1H-imidazol-4-

yl)dibenzo[b,d]furan-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate.

14. A composition comprising a compound of any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, optionally further comprising one or two additional compounds having anti-HCV activity.

15. The composition of claim 14 wherein at least one of the additional compounds is an interferon which is preferably selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblastoid interferon tau or a ribavirin.

16. A compound of any one of claims 1 to 13, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in treating an HCV infection in a patient, optionally comprising using one or two additional compounds having anti-HCV activity prior to, after or simultaneously with the compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. The compound for use according to claim 16 wherein at least one of the additional compounds is an interferon which is preferably selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha, consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblastoid interferon tau or a ribavirin.