

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-132299- -00006-0000

Fecha: 2013-07-05 16:27:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

Referencia: Expediente No. 11.132.299

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Compuestos de pirazolidinil-imidazol-pirazolidinil que inhiben la función de la proteína NS5A codificada por el virus de la hepatitis C (VHC) y composiciones que comprenden dichos compuestos".

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA
DEL 9 DE ABRIL DE 2013, OFICIO NO. 6054 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 legal:

1. Modificación a una solicitud en trámite

Con el objeto 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 modificar su solicitud sin que se presente ampliación a la solicitud inicialmente presentada, me permito presentar un pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones.

2. Respuesta a las observaciones del examinador

2.1 Excepción a la patentabilidad

Su Despacho establece que el objeto de las reivindicaciones 16-21 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 literal d) de la Decisión 486.

Para atender a la observación anterior, se cancelaron las reivindicaciones 16 a 21.

2.2 Título de la invención

Su Despacho establece que el título no corresponde con el objeto de la solicitud y sugiere hacer la corrección necesaria.

Con el objeto de atender a la anterior observación se modifica el título como sigue:

“Compuestos de pirazolidinil-imidazol-pirazolidinil que inhiben la función de la proteína NS5A codificada por el virus de la hepatitis C (VHC) y composiciones que comprenden dichos compuestos”.

De esta forma se supera la observación del examinador.

2.3 Claridad de las reivindicaciones

Su Despacho establece que la reivindicación 1 no es concisa, porque se encuentran los términos alcoxi, alquilo, arilalcoxi (...) a los cuales no se les define el número de carbonos que los conforman.

Se menciona además que en la descripción no se sustentan compuestos en los cuales el enlazante L corresponda a un grupo HC=CH, o a un grupo ciclopropilo.

Con relación a las reivindicaciones 11 a 15 su Despacho menciona que el fundamento de una combinación está dado por el efecto que se produce en su conjunto (disminución de

efectos colaterales, disminución de dosis, etc), lo cual no se encuentra soportado en la descripción para las composiciones reclamadas en las reivindicaciones 11 a 15.

Al respecto informamos lo siguiente:

Como se mencionó anteriormente se presenta un nuevo pliego reivindicatorio en el cual se cancelaron las reivindicaciones 16 a 21 y las reivindicaciones 11 a 15. Así mismo, se retiró el grupo HC=CH y el grupo ciclopropilo de la definición del enlazante L. Se presenta la definición de grupos como "arilalquilo," "heterociclilalquilo," y se incluyó el número de carbonos a grupos como alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo C₄₋₇.

Con las modificaciones efectuadas al pliego reivindicatorio se tiene que se cumple a cabalidad con el artículo 30 de la Decisión 486.

2.4 Nivel inventivo

Su Despacho establece que los documentos D1 (WO2008021936), D2 (WO2008021927), D3 (WO2008021928) y D4 (WO200613326) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 15 de la solicitud en estudio. En forma resumida, el examinador argumenta lo siguiente:

"La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1 consiste en que no divulga específicamente dos anillos de fenilo unidos mediante el enlazante L reclamado en la solicitud (....)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D2 consiste en que no se divulga específicamente el anillo de pirazolidina reclamado como sustituyente R1 y/o R2 en la solicitud (...)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D3 consiste en que no se divulga específicamente dos anillos de fenilo unidos mediante el enlazante L reclamado en la solicitud ni divulga el anillo de pirazolidina reclamado como sustituyente R¹ y/o R² en la solicitud (...)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D4 consiste en la presencia del grupo carboxamida enlazado cada anillo de fenilo al anillo nitrogenado el cual según lo sugerido en este documento puede corresponder a un anillo de imidazol y en el grupo carbonilo enlazado al átomo de nitrógeno de dicho anillo y en que no divulga el anillo de pirazolidina (...) el efecto que logra el incluir el anillo de pirazolidina sustituyendo el anillo de imidazol los dos anillos de fenilo unidos mediante un grupo enlazante L es que proporciona nuevos compuestos alternativos útiles como inhibidores de la proteína NS5A en el tratamiento de la hepatitis C (...)

La persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría dos anillos de fenilo unidos mediante un enlace como lo sugiere los documentos D1, D2 y D3 o mediante el grupo enlazante divulgado en el documento D4 en el compuesto divulgado en los documentos D1, D2 y D3. Adicionalmente, los documentos D1, D2 y D3 divulgan la presencia de anillos nitrogenados saturados sustituyendo el anillo de imidazol; ante este hecho la inclusión de un anillo de pirazolidina correspondería a una modificación menor sobre el grupo farmacofórico principal que podría inferir una persona normalmente versada en la materia sin mayor esfuerzo de su parte para llegar así al objeto de la reivindicación 1 (...)"

2.5 Argumentos en favor del nivel inventivo de la solicitud en estudio

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, D2, D3 y D4.

En primer lugar, el pliego reivindicatorio que ahora se presenta incluye lo siguiente:

Se incluyó la modificación efectuada en la solicitud europea EP 10714127.7 equivalente a la solicitud Colombiana con relación a la definición de algunos compuestos de la

reivindicación 1. La solicitud europea se espera que pronto sea otorgada por la Oficina de Patentes Europea. Adicional a esta modificación, al capítulo reivindicatorio de la presente invención se le introdujeron otras modificaciones para dar cumplimiento a las observaciones de su Despacho. Por ejemplo, los grupos HC=CH y el grupo ciclopropilo se retiraron de la definición de L en la reivindicación 1. Las reivindicaciones 11 a 21 fueron canceladas.

Por otro lado, ninguno de los documentos citados por el examinador proporcionaría alguna sugerencia a una persona medianamente experta en la materia de cómo modificar las estructuras para obtener aquellas que se reclaman en la presente invención.

El documento D1 (WO2008/021936) revela compuestos con un núcleo que comprende anillos aromáticos de 2 a 6 miembros (tanto fenilo como heteroaromático), cada uno sustituido con anillo pirrol. Uno de los anillos del grupo pirrol está sustituido con una amina acíclica mientras que el otro está sustituido con un amina acíclica o un anillo heterocíclico que contiene un nitrógeno y opcionalmente un átomo de azufre u oxígeno. Una persona medianamente versada en la materia tendría que modificar la amina acíclica y modificar el anillo heterocíclico revelado para contener un nitrógeno adicional en una posición específica para formar los compuestos de la invención. No existen enseñanzas, ni sugerencias o motivación alguna para hacer estos cambios.

Los documentos D2 (WO2008/021927) y D3 (WO2008/021928) revelan compuestos de bifenilo donde cada anillo de bifenilo está sustituido con un anillo pirrol. Cada uno de los anillos de pirrol está sustituido con un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros conteniendo un nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno y azufre.

Una persona del oficio tendría que agregar un átomo de nitrógeno adicional, el cual no está mencionado o sugerido, y además saber en qué posición colocaría el átomo de nitrógeno dentro del anillo para mantener la actividad. No existe ninguna sugerencia dentro de estos documentos de ésta modificación o que haciendo estos tipos de cambios se llegaría a los compuestos activos.

Con relación al documento D4, el examinador podrá notar que en el nuevo pliego reivindicatorio se retiró de la definición de L el alqueno o el anillo ciclopropilo, de esta forma el documento D4 ya no es anterioridad para la solicitud en estudio.

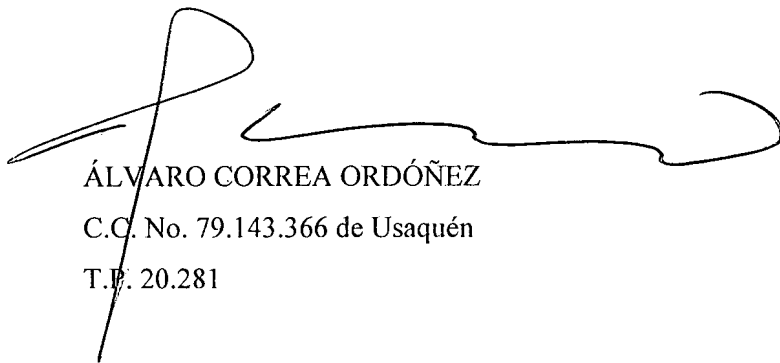
En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante no solamente cumple con el requisito de novedad ya reconocido por su Despacho sino que también cumple con el requisito de nivel inventivo y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

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

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la patente US 8,143,301 equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. 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,

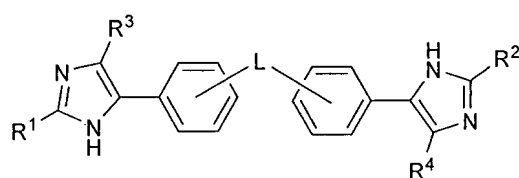


ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

Anexos: - Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 10
 reivindicaciones
 - Copia de la carátula y reivindicaciones de la patente US 8,143,301

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

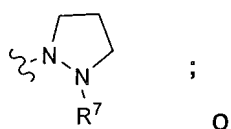


(I),

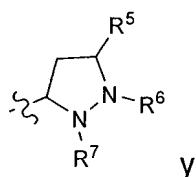
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

L se selecciona de un enlace, $\text{---}\text{---}\text{---}$;

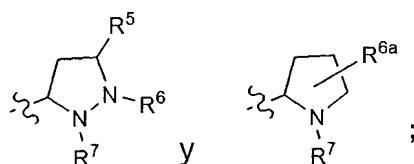
R¹ y R² son



R¹ es



R² se selecciona de



en las que " " denota el punto de unión a la molécula principal;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

cada R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R^{6a} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , pudiendo formar el alquilo opcionalmente un anillo de tres miembros condensado y con un átomo de carbono adyacente;

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y $-C(O)R^8$; y

cada R^8 se selecciona independientemente de alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , arilalcoxi, arilalquilo, cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{4-7} , heterocicilalquilo, (NR^cR^d) alqueno y (NR^cR^d) alquilo;

donde el arilo y la parte de arilo del arilalcoxi y del arilalquilo están además opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heterocicilcarbonilo, hidroxí, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) alquilo, oxo y $-P(O)OR_2$, donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterocicilalquilo está no sustituida y donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo y el heterocicilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro;

el término “arilalquilo,” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilos donde la parte alquilo del arilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarbonilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxí y $-NR^cR^d$, donde el heterociclilo está además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxycarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, $-NR^xR^y$ y oxo;

el término “heterocicilalquilo,” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos heterocicilos, donde la parte alquilo del heterocicilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarbonilo, arilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí y $-NR^cR^d$, donde el arilo está además opcionalmente sustituido con uno o dos

sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí y $-NR^xR^y$;

el término “ (NR^cR^d) alquilo,” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos $-NR^cR^d$, donde la parte alquilo del (NR^cR^d) alquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos adicionales seleccionados de alcoxi, alcoxialquilcarbonilo, alcoxícarbonilo, alquilsulfanilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclílcarbonilo, hidroxí y $(NReRf)$ carbonilo; donde el heterociclilo está además opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro;

el grupo “cicloalquilo,” está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxí, hidroxialquilo, nitro y $-NR^xR^y$, estando el arilo y el heterociclilo además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí y nitro;

el grupo “heterociclilo” está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alquénilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxícarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclílalquilo, heterociclílcarbonilo, hidroxí, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) alquilo y oxo, donde la parte alquilo del arilalquilo y el heterociclílalquilo está no sustituida y donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo, la parte arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterociclílalquilo y el heterociclílcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro;

R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquéníloxícarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxícarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo,

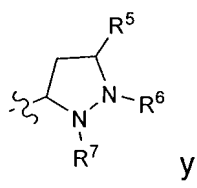
arilalcoxicarbonilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquiloxicarbonilo, cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxicarbonilo, heterociclilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, hidroxialquilcarbonilo, (NReRf)alquilo, (NReRf)alquilcarbonilo, (NReRf)carbonilo, (NReRf)sulfonilo, -C(NCN)OR' y -C(NCN)NRxRy, donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no sustituido y donde la parte alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el heterociclilalquilo y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente sustituidos con un grupo -NReRf; y donde el arilo, la parte arilo del arilalcoxicarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el ariloxicarbonilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterociclilalcoxicarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el heterociclilcarbonilo y el heterocicliloxicarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro;

R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, (cicloalquil)alquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, heterociclilalquilo no sustituido, (NRxRy)alquilo y (NR^xR^y)carbonilo;

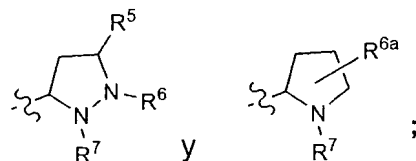
R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcoxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido y (NR^xR^y)carbonilo, donde R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que L es un enlace.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R¹ es

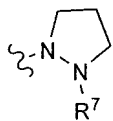


R² se selecciona de



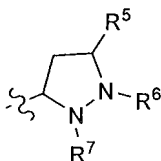
4. Un compuesto de la reivindicación 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R⁵ es hidrógeno, R⁶ es metilo y R^{6a} es alquilo, formando el alquilo un anillo de tres miembros condensado y con un carbono adyacente.

5. Un compuesto de la reivindicación 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R¹ y R² son cada uno



6. Un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que L es $\text{---}\text{S}\text{---}\text{S}\text{---}\text{S}\text{---}$.

7. Un compuesto de la reivindicación 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R¹ y R² son cada uno



8. Un compuesto de la reivindicación 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R⁵ es hidrógeno y R⁶ es metilo.

9. Un compuesto seleccionado de:

12

((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((1S)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

((1R)-2-((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-fenilacetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)-2-oxo-1-feniletil)carbamato de metilo;

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-5,2-diil((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

((1S)-1-(((5S)-5-(4-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

(4,4'-bifenildiilbis((4-cloro-1H-imidazol-5,2-diil)((5S)-2-metil-5,1-pirazolidindiil)((2S)-1-oxo-1,2-butanodiil)))biscarbamato de dimetilo;

((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4-((4-(2-((3S)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-metil-3-pirazolidinil)-1H-imidazol-5-il)fenil)etinil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2-azabicciclo[3,1,0]hex-3-il)-1H-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-2-metil-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo;

2,2'-(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil))di(1-pirazolidincarboxilato) de dibencilo;

((1S)-1-((2-(4-(4'-(2-(2-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-1-pirazolidinil)-1H-imidazol-4-il)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-il)-1-pirazolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo; y

(4,4'-bifenildiilbis(1H-imidazol-4,2-diil-2,1-pirazolidindiil((1R)-2-oxo-1-fenil-2,1-etanodiil)))biscarbamato de dimetilo.

10. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

BM_RAC/BOGDMS-#1580568-v1-P2011_000035-reivindicaciones_modificadas.docx



US008143301B2

(12) **United States Patent**
Belema et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,143,301 B2**
(45) **Date of Patent:** **Mar. 27, 2012**

(54) **HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS**

(75) Inventors: **Makonen Belema**, North Haven, CT
(US); **John F. Kadow**, Wallingford, CT
(US)

(73) Assignee: **Bristol Myers Squibb Company**,
Princeton, NJ (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 23 days.

(21) Appl. No.: **12/754,169**

(22) Filed: **Apr. 5, 2010**

(65) **Prior Publication Data**
US 2010/0260708 A1 Oct. 14, 2010

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 61/167,989, filed on Apr.
9, 2009.

(51) Int. Cl.
A61K 31/4174 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)

(52) U.S. Cl. **514/397; 548/313.1**

(58) Field of Classification Search **548/313.1;**
514/397
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

WO	WO 2010/065668	6/2010
WO	WO 2010/065674	6/2010
WO	WO 2010/065681	6/2010
WO	WO 2010/075376	7/2010
WO	WO 2010/091413	8/2010
WO	WO 2010/094977	8/2010
WO	WO 2010/096302	8/2010
WO	WO 2010/096462	8/2010
WO	WO 2010/096777	8/2010
WO	WO 2010/099527	9/2010
WO	WO 2010/111483	9/2010
WO	WO 2010/111534	9/2010
WO	WO 2010/111673	9/2010
WO	WO 2010/117635	10/2010
WO	WO 2010/117704	10/2010
WO	WO 2010/120621	10/2010
WO	WO 2010/120935	10/2010
WO	WO 2010/122162	10/2010
WO	WO 2010/132538	11/2010
WO	WO 2010/132601	11/2010
WO	WO-2010132601	* 11/2010
WO	WO 2010/138368	12/2010
WO	WO 2010/138488	12/2010
WO	WO 2010/138790	12/2010
WO	WO 2010/138791	12/2010
WO	WO 2010/144646	12/2010
WO	WO 2010/148006	12/2010
WO	WO 2011/004276	1/2011
WO	WO 2011/009084	1/2011
WO	WO 2011/015657	2/2011
WO	WO 2011/015658	2/2011
WO	WO 2011/026920	3/2011
WO	WO 2011/028596	3/2011
WO	WO 2011/031904	3/2011
WO	WO 2011/046811	4/2011
WO	WO 2011/050146	4/2011
WO	WO 2011/031934	5/2011
WO	WO 2011/054834	5/2011
WO	WO 2011/059850	5/2011
WO	WO 2011/059887	5/2011

(Continued)

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,654,451	A	8/1997	Kari
7,894,996	B2	2/2011	Rice et al.
2010/0158862	A1	6/2010	Kim et al.
2011/0092415	A1	4/2011	DeGoey et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO	WO 94/15909	7/1994
WO	WO 2004/005264	1/2004
WO	WO 2006/022442	3/2006
WO	WO 2006/093867	9/2006
WO	WO 2006/133326	12/2006
WO	WO 2007/031791	3/2007
WO	WO 2007/058384	5/2007
WO	WO 2007/076034	7/2007
WO	WO 2007/077186	7/2007
WO	WO 2007/081517	7/2007
WO	WO 2007/138242	12/2007
WO	WO 2008/014430	1/2008
WO	WO 2008/021927	2/2008
WO	WO 2008/021928	2/2008
WO	WO 2008/021936	2/2008
WO	WO 2008/070447	6/2008
WO	WO 2008/133753	11/2008
WO	WO 2009/020825	2/2009
WO	WO 2009/020828	2/2009
WO	WO 2009/102318	8/2009
WO	WO 2009/102325	8/2009
WO	WO 2009/102568	8/2009
WO	WO 2009/102633	8/2009
WO	WO 2009/102694	8/2009
WO	WO 2010/017401	2/2010
WO	WO 2010/039793	4/2010
WO	WO 2010/062821	6/2010

OTHER PUBLICATIONS

U.S. Appl. No. 12/846,152, filed Jul. 29, 2010, Romine.
U.S. Appl. No. 12/889,705, filed Sep. 24, 2010, Belema et al.
U.S. Appl. No. 13/195,317, filed Aug. 1, 2011, Gao et al.
U.S. Appl. No. 13/198,529, filed Aug. 4, 2011, Belema et al.
Fridell, R.A. et al., "Resistance Analysis of the Hepatitis C Virus
NS5A Inhibitor BMS-790052 in an In Vitro Replicon System", Anti-
microbial Agents and Chemotherapy, vol. 54, No. 9, pp. 3641-3650
(2010).
Gao, M. et al., "Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A
inhibitor with a potent clinical effect", Nature, vol. 465, pp. 96-100
(2010).
Lemm, J.A. et al., "Identification of Hepatitis C Virus NS5A Inhibi-
tors", Journal of Virology, vol. 84, No. 1, pp. 482-491 (2010).
Romine, J.L. et al., "Inhibitors of HCV NS5A: From
Iminothiazolidinones to Symmetrical Stilbenes", ACS Medicinal
Chemistry Letters, vol. 2, pp. 224-229 (2011).

Primary Examiner — Kamal Saeed
Assistant Examiner — Janet L. Coppins
(74) Attorney, Agent, or Firm — Pamela A. Mingo

(57) **ABSTRACT**

The present disclosure relates to compounds, compositions
and methods for the treatment of hepatitis C virus (HCV)
infection. Also disclosed are pharmaceutical compositions
containing such compounds and methods for using these
compounds in the treatment of HCV infection.

17 Claims, No Drawings

TABLE 2

Example	1b EC ₅₀ in μM	1b EC ₅₀ in Range	Name
1	0.000003	D	methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-4,2-diyl((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl))((1S)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,1-ethanediy)))biscarbamate
2		D	dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-4,2-diyl((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl))((1S)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,1-ethanediy)))biscarbamate
3		D	dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-5,2-diyl((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl))((2S)-1-oxo-1,2-butanediyl)))biscarbamate
4		D	methyl ((1R)-2-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-2-phenylacetyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)-2-oxo-1-phenylethyl)carbamate dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-5,2-diyl((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl))((1R)-2-oxo-1-phenyl-2,1-ethanediy)))biscarbamate
5		D	methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(4-(2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-4-biphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(4-chloro-1H-imidazole-5,2-diyl))((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl))((2S)-1-oxo-1,2-butanediyl)))biscarbamate
6		D	methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(4-(2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-4-biphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(4-chloro-1H-imidazole-5,2-diyl))((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl))((2S)-1-oxo-1,2-butanediyl)))biscarbamate
7		D	methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(4-chloro-5-(4'-(4-chloro-2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(4-chloro-1H-imidazole-5,2-diyl))((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl))((2S)-1-oxo-1,2-butanediyl)))biscarbamate
7.1	0.0000008	D	methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(4-chloro-5-(4'-(4-chloro-2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(4-chloro-1H-imidazole-5,2-diyl))((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl))((2S)-1-oxo-1,2-butanediyl)))biscarbamate
8	0.00020	C	methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4-((4-(2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)ethynyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(4-chloro-1H-imidazole-5,2-diyl))((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl))((2S)-1-oxo-1,2-butanediyl)))biscarbamate
9		D	methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-

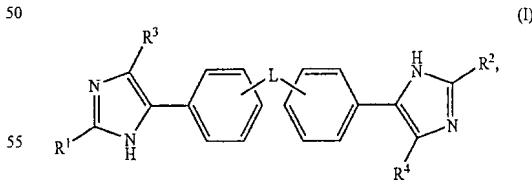
TABLE 2-continued

Example	1b EC ₅₀ in μM	1b EC ₅₀ in Range	Name
5			imidazol-5-yl)-4-biphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate dibenzyl 2,2'-(4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-4,2-diyl))di(1-pyrazolidinyl)carboxylate
10		B	methyl ((1S)-1-((2-(4-(4'-(2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-4-biphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-4,2-diyl-2,1-pyrazolidinediyl))((1R)-2-oxo-1-phenyl-2,1-ethanediy)))biscarbamate
11	<0.0137	≤B	
15			
20	12	C	
25			

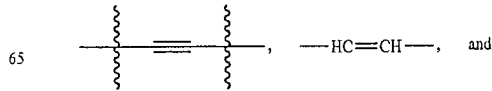
It will be evident to one skilled in the art that the present disclosure is not limited to the foregoing illustrative examples, and that it can be embodied in other specific forms without departing from the essential attributes thereof. It is therefore desired that the examples be considered in all respects as illustrative and not restrictive, reference being made to the appended claims, rather than to the foregoing examples, and all changes which come within the meaning and range of equivalency of the claims are therefore intended to be embraced therein.

The compounds of the present disclosure may inhibit HCV by mechanisms in addition to or other than NS5A inhibition. In one embodiment the compounds of the present disclosure inhibit HCV replicon and in another embodiment the compounds of the present disclosure inhibit NS5A. Compounds of the present disclosure may inhibit multiple genotypes of HCV.

What is claimed is:
1. A compound of Formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein
L is selected from a bond,

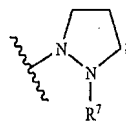


137

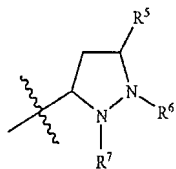
-continued



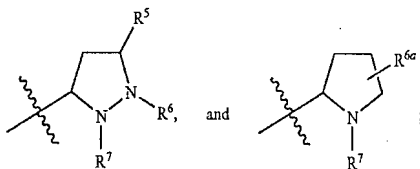
R¹ and R² are



or
R¹ is



and
R² is selected from



wherein denotes the point of attachment to the parent molecule;

R³ and R⁴ are independently selected from hydrogen and halo;

each R⁵ is independently selected from hydrogen and alkyl;

each R⁶ is independently selected from hydrogen and alkyl;

R^{6a} is hydrogen or alkyl, wherein the alkyl can optionally form a fused three-membered ring with an adjacent carbon atom;

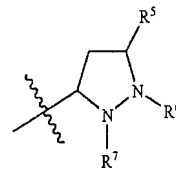
each R⁷ is independently selected from hydrogen and —C(O)R⁸; and

each R⁸ is independently selected from alkoxy, alkyl, arylalkoxy, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, (NR^cR^d)alkenyl, and (NR^cR^d)alkyl.

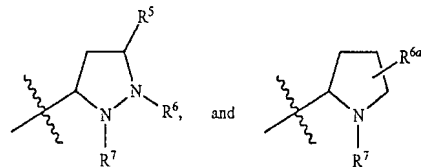
2. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is a bond.

138

3. A compound of claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ is

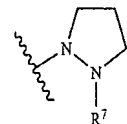


and
R² is selected from



4. A compound of claim 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R² is hydrogen, R⁶ is methyl, and R^{6a} is alkyl, wherein the alkyl forms a fused three-membered ring with an adjacent carbon.

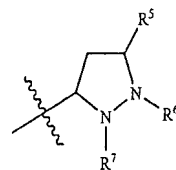
5. A compound of claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ and R² are each



6. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein L is



7. A compound of claim 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ and R² are each



8. A compound of claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R⁵ is hydrogen and R⁶ is methyl.

9. A compound selected from methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;

dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-4,2-diyl
((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl)((1S)-2-oxo-1-
(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,1-ethanediy)))biscar-
bamate;
dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-5,2-diyl 5
((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl)((2S)-1-oxo-1,2-
butanediy)))biscarbamate;
methyl ((1R)-2-((5S)-5-(4-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((meth-
oxycarbonyl)amino)-2-phenylacetyl)-1-methyl-3-pyra-
zolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenyl)-1H-imida- 10
zol-2-yl)-2-methyl-1-pyrazolidinyl)-2-oxo-1-
phenylethyl)carbamate;
dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-5,2-diyl
((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl)((1R)-2-oxo-1-
phenyl-2,1-ethanediy)))biscarbamate;
methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(4-(4'-(2-((3S)-2-((2S)-2-((meth-
oxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)
acetyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-4-yl)-
4-biphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-
pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate; 20
dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis((4-chloro-1H-imidazole-5,
2-diyl)((5S)-2-methyl-5,1-pyrazolidinediyl)((2S)-1-
oxo-1,2-butanediyl)))biscarbamate;
methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4-(4-(2-((3S)-2-((2S)-2-
((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-me-
thyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)ethy-
nyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-
pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;
methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(5-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-
((methoxycarbonyl)amino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-
yl)acetyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1H-imidazol-
5-yl)-4-biphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-
pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;
dibenzyl 2,2'-(4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-4,2-
diyl))di(1-pyrazolidinecarboxylate);
methyl ((1S)-1-((2-(4-(4'-(2-((2S)-2-((methoxycarbo-
nyl)amino)-3-methylbutanoyl)-1-pyrazolidinyl)-1H-
imidazol-4-yl)-4-biphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-1-
pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate;
dimethyl (4,4'-biphenyldiylbis(1H-imidazole-4,2-diyl-2, 40
1-pyrazolidinediyl)((1R)-2-oxo-1-phenyl-2,1-
ethanediy)))biscarbamate; and,

methyl ((1S)-1-(((5S)-5-(4-chloro-5-(4'-(4-chloro-2-
((3S)-2-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-meth-
ylbutanoyl)-1-methyl-3-pyrazolidinyl)-1H-imidazol-5-
yl)-4-biphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-methyl-1-
pyrazolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate.

10. A composition comprising a compound of claim 1, or a
pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceuti-
cally acceptable carrier.

11. The composition of claim 10 further comprising an
interferon and/or a ribavirin.

12. The composition of claim 11 wherein the interferon is
selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha,
consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblas-
toid interferon tau.

15 13. The composition of claim 10 further comprising a
compound selected from interleukin 2, interleukin 6, inter-
leukin 12, a compound that enhances the development of a
type 1 helper T cell response, interfering RNA, anti-sense
RNA, Imiquimod, ribavirin, an inosine 5'-monophosphate
dehydrogenase inhibitor, amantadine, and rimantadine.

14. A method of treating an HCV infection in a patient,
comprising administering to the patient a therapeutically
effective amount of a compound of claim 1, or a pharmaceu-
tically acceptable salt thereof.

25 15. The method of claim 14 further comprising adminis-
tering an interferon and/or a ribavirin prior to, after or simul-
taneously with the compound of claim 1, or a pharmaceuti-
cally acceptable salt thereof.

16. The method of claim 15 wherein the interferon is
selected from interferon alpha 2B, pegylated interferon alpha,
consensus interferon, interferon alpha 2A, and lymphoblas-
toid interferon tau.

17. The method of claim 14 further comprising adminis-
tering a compound selected from interleukin 2, interleukin 6,
interleukin 12, a compound that enhances the development of
a type 1 helper T cell response, interfering RNA, anti-sense
RNA, Imiquimod, ribavirin, an inosine 5'-monophosphate
dehydrogenase inhibitor, amantadine, and rimantadine prior
to, after or simultaneously with the compound of claim 1, or
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

* * * * *