

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y

E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-047361- -00006-0000

Fecha: 2011-09-23 16:13:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 37

Referencia: Expediente No. 09.047.361

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Inhibidores del virus de la hepatitis C".

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RESPUESTA A LA OPOSICION PRESENTADA POR LAFRANCOL S.A CON FUNDAMENTO
EN LA PUBLICACIÓN HECHA EN LA GACETA NO.621 DEL 20 DE OCTUBRE DE 2010

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 a la oposición notificada por fijación en lista No. 276 del 22 de julio de 2011, presentada contra la solicitud de patente referida, en nombre de la sociedad Laboratorio Franco Colombiano LAFRANCOL S.A.

1. SOLICITUD

Frente a la oposición presentada por la sociedad Laboratorio Franco Colombiano LAFRANCOL S.A, contra la solicitud de patente ventilada en el expediente de la referencia, solicito que se desestimen por parte de la Superintendencia, los argumentos elevados por la opositora y que en consecuencia, se continúe con el trámite de la solicitud de patente en cuestión y se proceda a su concesión.

2. FUNDAMENTOS DE LA RESPUESTA

Mediante la oposición presentada por la compañía Laboratorio Franco Colombiano S.A. Lafrancol S.A., la opositora considera que:

“La solicitud de la referencia incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, estos son: Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial. Vale recordar que por novedad se entiende aquella invención que no se encuentra comprendida dentro del estado de la técnica, siendo esta última la que comprende todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de la patente. Con respecto al Nivel Inventivo, cabe señalar que dicho requisito se cumple cuando a una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, no se le hubiese resultado dicha invención obvia o derivada de manera evidente del estado de la técnica. Por último, se entiende que una aplicación es susceptible de aplicación industrial cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva.

Así, conforme con lo anterior, es imprescindible señalar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas descritas para la presente solicitud y que funcionan como inhibidores del virus de la hepatitis C, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Cabe decir que dicha solicitud representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico tanto en Colombia como en muchos otros países. Así, no debe concederse dicho beneficio a composiciones y combinaciones farmacéuticas que ya son mundialmente conocidas, ya que de ser así, sería flagrante la violación de los preceptos normativos concernientes con los requisitos esenciales que debe cumplir una solicitud de patente para acceder al beneficio.

Ahora bien, con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Imiquimod, Amantadina, Rimantadina, entre muchos otros, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre formulaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden, consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dichas moléculas con el fin de demostrar lo argumentado

hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Imiquimod se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que el mismo ostenta beneficios patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, No. EP145340 y US4689338 (1985 y 1987) respectivamente.

Por su parte, Amantadina se encuentra plenamente identificada en la fuente de referencia. Finalmente, valga mencionar que la molécula Rimantidina ostenta beneficios patentarios concedidos por los Países Bajos y por Estados Unidos de América No. NL 6408505 y US 4117118 (Años 1965 y 1967) respectivamente.

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles como inhibidores de la hepatitis C y que comprenden moléculas plenamente identificadas y utilizadas. A la luz de la normatividad aplicable sobre patentes, nadie puede pretender un derecho sobre composiciones y combinaciones farmacéuticas que resultan carentes de novedad y nivel inventivo, ya que como es evidente, son eventos plenamente conocidos mundialmente. En consecuencia, es inocuo pretender solicitar una patente de invención como la tramitada bajo el expediente de la referencia.

En última instancia valga mencionar que la solicitud de la referencia pretende proteger mediante el derecho patentario objetos que no son considerados invenciones. Es claro que una invención es toda creación humana que permita transformar la materia o energía que existe en la naturaleza, para su aprovechamiento por los seres humanos y satisfacer sus necesidades concretas.

De igual modo, como ya se mencionó, según los parámetros de la Decisión 486 y normas concordantes, serán patentables las invenciones que cumplan con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. No obstante, puede observarse que la solicitud en comento pretende reivindicar combinaciones, las cuales no se consideran invenciones. En este sentido, la mezcla (Combinaciones) de productos (Moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios. Por lo tanto, se suma una circunstancia más que imposibilita definitivamente la concesión de la solicitud en mención.

Dicho así, como la presente solicitud no cumple con los requisitos esenciales para acceder al derecho patentario por cuanto no se encuentran presentes la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial".

2.1 Modificación a una solicitud en trámite:

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que establece que el solicitante en cualquier momento del trámite puede presentar modificaciones a su solicitud

siempre y cuando no se presente una ampliación de la invención originalmente presentada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se ha cancelado las reivindicaciones dirigidas al método de tratamiento.

Las reivindicaciones restantes cumplen a cabalidad con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

2.2 Novedad y Nivel inventivo:

Con relación a las observaciones hechas por la opositora es pertinente realizar las siguientes aclaraciones:

Por favor, nótese que Lafrancol S.A no presenta ninguna evidencia en cuanto a que los compuestos de la solicitud en estudio, es decir, los compuestos representados por la formula (I) también como las composiciones que contienen estos compuestos tal como se muestra en las reivindicaciones de la presente solicitud hayan sido previamente revelados. Por el contrario, la opositora simplemente se limita a mencionar el Merck Index donde se citan patentes otorgadas hace muchos años y que se relacionan a compuestos específicos que están dentro de una lista de posible combinación de agentes terapéuticos para utilizarse con los compuestos materia objeto de la presente invención.

En dicho documento Merck Index no hay enseñanza o motivación que permita llegar a los compuestos reclamados o a las composiciones que contienen estos compuestos. Es decir, al no encontrarse en el estado de la técnica ninguna revelación o enseñanza de los compuestos de formula (I), se concluye que los compuestos de la solicitud en estudio y sus composiciones son novedosas e inventivas.

Por lo anteriormente expuesto, se encuentra que la oposición presentada por LaFrancol S.A, carece de fundamento, y contrario a lo que menciona la opositora el pliego reivindicatorio de la presente invención sí cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial.

3

3. PRUEBAS

Me remito a las pruebas solicitadas y allegadas en el expediente

4. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Avenida 82 No. 10-62, Piso 6, de Bogotá.

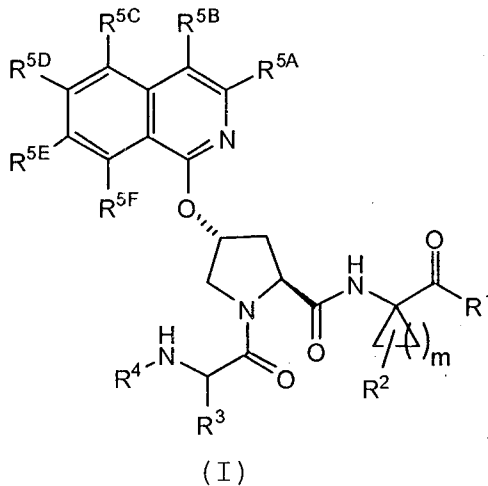
Atentamente,


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

Anexos: - Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 14 reivindicaciones
 - Formulario único de modificaciones
 - Recibo de pago por modificaciones

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, caracterizado porque

m es 1, 2, ó 3;

R¹ se selecciona de hidroxí y -NHSO₂R⁶; en donde R⁶ se selecciona de alquilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo, y -NR^aR^b, en donde el alquilo, el cicloalquilo y la parte cicloalquilo del (cicloalquil)alquilo están opcionalmente substituidos con uno, dos, o tres substituyentes seleccionados de alquénilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, cicloalquénilo, (cicloalquil)alquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y (NR^eR^f)carbonilo;

R² se selecciona de hidrógeno, alquénilo, alquilo, y cicloalquilo, en donde el alquénilo, alquilo, y cicloalquilo están opcionalmente substituidos con halo;

R³ se selecciona de alquenilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, arilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalcoxi, haloalquilo, (heterociclicil)alquilo, hidroxialquilo, 5 (NR^{cR^d})alquilo, y (NR^{eR^f})carbonilalquilo;

R⁴ se selecciona de fenilo y un anillo parcialmente o completamente insaturado de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde cada 10 uno de los anillos es opcionalmente substituido con uno, dos, tres, o cuatro substituyentes independientemente seleccionados de alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, 15 -NR^{cR^d}, (NR^{eR^f})carbonilo, (NR^{eR^f})sulfonilo, y oxo; con la condición de que cuando R⁴ es un anillo substituido de seis miembros todos los substituyentes en el anillo diferentes a fluoro deberán estar en las posiciones meta y/o para con relación al punto de enlace del anillo a la porción de 20 molécula precursora;

R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{5E} y R^{5F} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, carboxi, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, 25 haloalcoxi, heterociclicilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro,

$-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo, (NR^cR^d) alcoxi, (NR^eR^f) carbonilo, y (NR^eR^f) sulfonilo; o

dos grupos R^5 adyacentes, junto con los átomos de carbono a los cuales son enlazados, forman un anillo parcialmente o
5 completamente insaturado de cuatro a siete miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde el anillo está opcionalmente substituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de
10 alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, y haloalquilo;

R^a y R^b son independientemente seleccionados de hidrógeno, alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual son enlazados
15 forman un anillo monocíclico heterocíclico de cuatro a siete miembros;

R^c y R^d son independientemente seleccionados de hidrógeno, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo, y haloalquilo; y

20 R^e y R^f son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, y heterociclilo; en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo, y el heterociclilo están opcionalmente substituidos con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados de alcoxi,
25 alquilo, y halo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^1 es $-NHSO_2R^6$.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque

m es 1 ó 2;

R^1 es $-NHSO_2R^6$; en donde R^6 se selecciona de alquilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo, y $-NR^aR^b$, en donde el alquilo, cicloalquilo y la parte cicloalquilo del (cicloalquil)alquilo están opcionalmente substituidos con uno, dos, o tres substituyentes seleccionados de alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, cicloalqueno, (cicloalquil)alquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, y (NR^eR^f) carbonilo;

R^2 se selecciona de alqueno, alquilo, y cicloalquilo, en donde el alqueno, alquilo, y cicloalquilo están opcionalmente substituidos con halo;

R^3 se selecciona de alqueno y alquilo;

R^4 se selecciona de fenilo y un anillo parcialmente o completamente insaturado de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde cada uno de los anillos está opcionalmente substituido con uno,

dos, tres, o cuatro substituyentes independientemente seleccionados de alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, 5 -NR^{cR^d}, (NR^{eR^f})carbonilo, (NR^{eR^f})sulfonilo, y oxo; con la condición de que cuando R⁴ es un anillo de seis miembros substituido todos los substituyentes en el anillo diferentes a fluoro deberán estar en las posiciones meta y/o para con relación al punto de enlace del anillo a la porción de 10 molécula precursora;

R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{5E} y R^{5F} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, carboxi, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, 15 haloalcoxi, heterociclilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, -NR^{cR^d}, (NR^{cR^d})alquilo, (NR^{cR^d})alcoxi, (NR^{eR^f})carbonilo, y (NR^{eR^f})sulfonilo; o

dos grupos R⁵ adyacentes, junto con los átomos de carbono a los cuales son enlazados, forman un anillo parcialmente o 20 completamente insaturado de cuatro a siete miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde el anillo está opcionalmente substituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de 25 alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, y haloalquilo;

R^a y R^b son independientemente seleccionados de hidrógeno, alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual son enlazados
5 forman un anillo monocíclico heterocíclico de cuatro a siete miembros;

R^c y R^d son independientemente seleccionados de hidrógeno, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilalquilo, y haloalquilo; y

10 R^e y R^f son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, y heterociclilo; en donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo, y el heterociclilo están opcionalmente substituidos con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados de alcoxi,
15 alquilo, y halo.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^6 se selecciona de cicloalquilo no substituido y $-NR^aR^b$.

20 5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque

m es 1;

R^1 es $-NHSO_2R^6$; en donde R^6 es cicloalquilo no
25 substituido;

R^2 es alquenilo;

R^3 se selecciona de alquenilo y alquilo;

R^4 se selecciona de fenilo y un anillo parcialmente o completamente insaturado de cinco o seis miembros que
5 contiene opcionalmente uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde cada uno de los anillos está opcionalmente substituido con uno, dos, o tres substituyentes independientemente seleccionados de alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo,
10 carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, $-NR^cR^d$, (NR^eR^f) carbonilo, (NR^eR^f) sulfonilo, y oxo; con la condición de que cuando R^4 es un anillo substituido de seis miembros, todos los substituyentes en el anillo diferentes a fluoro deberán estar
15 en las posiciones meta y/o para con relación al punto de enlace del anillo a la porción de molécula precursora;

R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} , R^{5D} , R^{5E} y R^{5F} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, alcoxi, arilo, y $-NR^cR^d$; o

20 dos grupos R^5 adyacentes, junto con el átomo de carbono al cual son enlazados, forman un anillo parcialmente o completamente insaturado de seis miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde el
25 anillo está opcionalmente substituido con uno, dos, o tres

grupos independientemente seleccionados de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, y haloalquilo;

R^c y R^d son independientemente seleccionados de hidrógeno, alcoxycarbonilo, alquilo, alquylcarbonilo y arilalquilo; y

R^e y R^f son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, arilo, y arilalquilo.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^4 es fenilo opcionalmente substituido con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados de alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquylcarbonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, $-NR^cR^d$, (NR^eR^f) carbonilo, (NR^eR^f) sulfonilo, y oxo; con la condición que todos los substituyentes en el anillo diferente a fluoro deberán estar en las posiciones meta y/o para con relación al punto de enlace del anillo a la porción de molécula precursora;

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^4 es un anillo completamente insaturado de seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno; en donde el anillo es opcionalmente substituido con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados de alcoxi,

alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, -NR^cR^d, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo, y oxo; con la condición que todos los substituyente en el anillo diferente a fluoro deberán estar en las posiciones meta y/o para con relación al punto de enlace del anillo a la porción de molécula precursora.

8. Un compuesto, caracterizado porque se selecciona de:

10 N-(4,6-dimetil-2-piridinil)-L-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

N-(4,6-dimetil-2-piridinil)-D-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

15 N-(5-(trifluorometil)-2-piridinil)valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

20 N-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-3-metil-L-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

25 N-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

13

N-(4,6-dimetoxi-2-pirimidinil)valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-
metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

5 N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-D-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-
metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-L-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-
metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

10 N-2-piridilvalil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-
metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

N-(4-metoxi-2-piridinil)valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-
15 metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

N-(4-(trifluorometil)-2-piridinil)valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-
metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

20 N-(4-metil-2-piridinil)valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-
metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

N-(4-ciano-2-piridinil)valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-
metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

25 3-metil-N-2-piridil-L-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-

((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

3-metil-N-2-piridil-D-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

3-metil-N-3-piridil-L-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

3-metil-N-3-piridil-D-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

N-(4,6-dimetil-2-piridinil)-3-metil-L-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

N-(4,6-dimetil-2-piridinil)-3-metil-D-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

3-metil-N-fenil-L-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

3-metil-N-fenil-D-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

N-(4,6-dimetil-2-piridinil)valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
((dimetilsulfamoil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-
metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

5 N-(4,6-dimetil-2-piridinil)valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((3-
(dimetilamino)-6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

10 N-(4,6-dimetil-2-piridinil)-3-metilvalil-(4R)-N-
((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-
vinilciclopropil)-4-((3-(dimetilamino)-6-metoxi-1-
isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

3-metil-N-fenil-L-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((3-
(dimetilamino)-6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

15 3-metil-N-fenil-D-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((3-
(dimetilamino)-6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

3-metil-N-fenil-L-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((3,6-
dimetoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

20 3-metil-N-fenil-D-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((3,6-
dimetoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

25 N-(4,6-dimetil-2-piridinil)valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((3,6-
dimetoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

N-(4,6-dimetil-2-piridinil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

5 N-(4,6-dimetil-2-piridinil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

10 3-metil-N-(4-metil-5-nitro-2-piridinil)valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-5-pirimidinil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

20 N-5-pirimidinil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

3-metil-N-(5-metil-3-piridinil)valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

25 3-metil-N-(6-metil-3-piridinil)-L-valil-(4R)-4-((7-

cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
prolinamida;

3-metil-N-(6-metil-3-piridinil)-D-valil-(4R)-4-((7-
5 cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
prolinamida;

3-metil-N-(5-(trifluorometil)-3-piridinil)-L-valil-(4R)-
4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
10 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
prolinamida;

3-metil-N-(5-(trifluorometil)-3-piridinil)-D-valil-(4R)-
4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
15 prolinamida;

3-metil-N-(6-metil-2-piridinil)-L-valil-(4R)-4-((7-
cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
prolinamida;

3-metil-N-(6-metil-2-piridinil)-D-valil-(4R)-4-((7-
20 cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
prolinamida;

N-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-
25 cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

5 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(4,6-dicloro-2-piridinil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

10 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(4,6-dicloro-2-piridinil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

15 N-(5-cloro-3-piridinil)-3-metilvalil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

20 N-(4-etil-1,3-tiazol-2-il)-3-metil-L-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

25 N-(5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-il)-3-metil-L-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-

21

prolinamida;

N-(5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-il)-3-metil-L-valil-(4R)-
N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-
vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-

5 1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

3-metil-N-(6-metil-2-piridinil)-L-valil-(4R)-N-((1R,2S)-
1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((3-
(dimetilamino)-5-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

3-metil-N-(6-metil-2-piridinil)-D-valil-(4R)-N-((1R,2S)-
10 1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((3-
(dimetilamino)-5-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-prolinamida;

N-(3-fluorofenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-
metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-

15 prolinamida;

N-(3-fluorofenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-
metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
prolinamida;

20 N-(3-metoxifenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-
metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
prolinamida;

N-(3-metoxifenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-
25 metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

22

((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

3-metil-N-(3-(metilcarbamoil)fenil)-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

5 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

3-metil-N-(3-(metilcarbamoil)fenil)-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

10 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(3-cianofenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

15 N-(3-cianofenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

20 N-(4-(terc-butoxicarbonil)fenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(4-(terc-butoxicarbonil)fenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

25 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-

23

prolinamida;

N-(4-cianofenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-

5 prolinamida;

N-(4-cianofenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-

prolinamida;

10 N-(3-(terc-butilsulfamoil)fenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(3-(terc-butilsulfamoil)fenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

15 3-metil-N-(3-sulfamoilfenil)-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

20 3-metil-N-(3-sulfamoilfenil)-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

25 prolinamida;

N-(2,3-difluorofenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

5 N-(2,3-difluorofenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

10 N-(4-carboxifenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

15 N-(4-carboxifenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

20 N-(3-(terc-butoxicarbonil)fenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

25 N-(3-(terc-butoxicarbonil)fenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(3-carboxifenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-

25

metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
 prolinamida;

5 N-(3-carboxifenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-
 metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
 prolinamida;

10 N-(3-(terc-butilcarbamoil)fenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-
 ((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
 prolinamida;

15 N-(3-(terc-butilcarbamoil)fenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-
 ((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
 prolinamida;

3-metil-N-fenil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-
 isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
 prolinamida;

20 3-metil-N-fenil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-
 isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
 prolinamida;

25 N-(4-(terc-butilsulfamoil)fenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-
 ((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(4-(terc-butilsulfamoil)fenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

3-metil-N-(4-sulfamoilfenil)-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

3-metil-N-(4-sulfamoilfenil)-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

3-metil-N-(3-((1-metil-1-feniletal)carbamoil)fenil)-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

3-metil-N-(3-((1-metil-1-feniletal)carbamoil)fenil)-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(3-carbamoilfenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-

prolinamida;

N-(3-carbamoilfenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-

5 prolinamida;

N-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

10 N-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(3-(dimetilsulfamoil)fenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(3-(dimetilsulfamoil)fenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

25 prolinamida;

18

N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

5 N-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

10 N-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

15 3-metil-N-(4-((1-metil-1-feniletil)carbamoil)fenil)-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

20 3-metil-N-(4-((1-metil-1-feniletil)carbamoil)fenil)-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(4-(etilsulfamoil)fenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

25 N-(4-(etilsulfamoil)fenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-

cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
prolinamida;

N-(4-(dimetilsulfamoil)fenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-
5 ((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
prolinamida;

N-(4-(dimetilsulfamoil)fenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-
((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
10 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
prolinamida;

N-(4-carbamoilfenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-
metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
15 prolinamida;

N-(4-carbamoilfenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-
metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
prolinamida;

20 3-metil-N-(3-(metilsulfamoil)fenil)-L-valil-(4R)-4-((7-
cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-
((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-
prolinamida;

3-metil-N-(3-(metilsulfamoil)fenil)-D-valil-(4R)-4-((7-
25 cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

29

((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(3-(isopropoxycarbonil)fenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

5 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(3-(isopropoxycarbonil)fenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

10 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

N-(3-(metoxycarbonil)fenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

15 N-(3-(metoxycarbonil)fenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-

((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-

20 ((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-1-((2S)-2-((4-etoxi-1,2,5-tiadiazol-3-il)amino)butanoil)-L-prolinamida;

(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-

((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-1-((2R)-2-((4-etoxi-1,2,5-tiadiazol-3-

25

il)amino)butanoil)-L-prolinamida;

N-(2-fluorofenil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-[(7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi]-N-((1R,2S)-1-
 {[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil}-2-vinilciclopropil)-L-
 5 prolinamida;

N-(2-fluorofenil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-[(7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi]-N-((1R,2S)-1-
 {[(ciclopropilsulfonil)amino]carbonil}-2-vinilciclopropil)-L-
 prolinamida;

10 N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-L-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((9-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[3,2-c]isoquinolin-6-il)oxi)-L-prolinamida;

N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-D-valil-(4R)-N-((1R,2S)-1-
 15 ((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-4-((9-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]oxazino[3,2-c]isoquinolin-6-il)oxi)-L-prolinamida;

N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-metil-L-valil-(4R)-N-
 ((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-
 20 vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-
 prolinamida;

N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-metil-D-valil-(4R)-N-
 ((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-
 vinilciclopropil)-4-((6-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-L-
 25 prolinamida;

32

N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

5 N-(6-metoxi-3-piridinil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

10 N-(6-(difluorometoxi)-3-piridinil)-3-metil-L-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida; y

15 N-(6-(difluorometoxi)-3-piridinil)-3-metil-D-valil-(4R)-4-((7-cloro-4-metoxi-1-isoquinolinil)oxi)-N-((1R,2S)-1-((ciclopropilsulfonil)carbamoil)-2-vinilciclopropil)-L-prolinamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. 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.

10. La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque comprende al menos un compuesto adicional que tiene actividad anti-VHC.

25 11. La composición de conformidad con la reivindicación

10, caracterizada porque al menos uno de los compuestos adicionales es un interferón o una ribavirina.

12. La composición de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque el interferón se selecciona de
5 interferón alfa 2B, interferón alfa pegilado, interferón de consenso, interferón alfa 2A, e interferón tau linfoblastoide.

13. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque al menos uno de los compuestos
10 adicionales se selecciona de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que mejora el desarrollo de una respuesta de célula T auxiliar tipo 1, ARN de interferencia, ARN antisentido, Imiquimod, ribavirina, un inhibidor de 5'-
monofosfato deshidrogenasa inosina, amantadina, y
15 rimantadina.

14. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque al menos uno de los compuestos
adicionales es efectivo para inhibir la función de un
objetivo seleccionado de metaloproteasa de VHC, serina
20 proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamble de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC, e IMPDH para el tratamiento de una infección por VHC.

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación de una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Dirección: Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 5

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: Alvaro.Correa@bakermckenzie.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366

TP 20.281

④

Numero de expediente

09 047.361

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada

De conformidad con el Artículo 34 de la Decisión 486 presento un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones, en el cual se cancelaron las reivindicaciones dirigidas a método de tratamiento.

⑥

Comprobante de Pago No. 11-0070083 - 11-0087660 - 11-0087671 -

Fecha 19-07-2011 - 07-09-2011

⑦

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA

C.C. 79.143.366

T.P. 20.281

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2011/012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0070083

Bogotá D.C., Julio 19 de 2011 - 16:46:48

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vlr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325068763	18/07/2011	82.972.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vlr. UNDITARIO	Vlr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-047361- -00006-0000

Fecha: 2011-09-23 16:13:01
Tra: 11 PATENTE IYII
Act. 449 RESPUESTA POSICIONDep. 2020 DIR. NUEVAS C.R.
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 37

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 19 de 2011 - 16:47:18

2011/014

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

76



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0087660

Bogotá D.C., Septiembre 07 de 2011 - 16:53:10

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325037790	07/09/2011	52.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-047361- -00006-0000

Fecha: 2011-09-23 16:13:01

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 449 RESPUESOPOSICI

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 37

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 7 de 2011 - 16:53:25

2011/014

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0087671

Bogotá D.C., Septiembre 07 de 2011 - 16:53:10

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325037790	07/09/2011	52.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	1608 N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	86.000.00	86.000.00
				\$86.000.00

SON: **OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-047361 - 00006-0000

Fecha: 2011-09-23 16:13:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 37

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Septiembre 7 de 2011 - 16:53:26