

BT

INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-136461

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO: "NUEVOS PÉPTIDOS INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 217/26

71. SOLICITANTE : INTERMUNE INC. y ARRAY BIOPHARMA, INC.

DOMICILIO: BRISBANE, ESTADO DE CALIFORNIA Y BOULDER, ESTADO DE COLORADO, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. _____

(FORMA P 10).

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-136461-00000-0000

Fecha: 2009-11-30 17:10:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE
(71)

Nombre: INTERMUNE, INC. y ARRAY BIOPHARMA, INC.

Dirección: 3280 Bayshore, Boulevard, Brisbane, CA 94005 y 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Brisbane, Estado de California y Boulder, Estado de Colorado, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③ REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④ INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: ANDREWS, Steven, W.; SEIWERT, Scott; BEIGELMAN, Leonid; BLATT, Lawrence; BUCKMAN, Brad; CONDROSKI, Kevin, R.; WANG, Bin; LYON, Michael, A.; KERCHER, Timothy, S.; KENNEDY, April, L.; KAUS, Robert, J. y JIANG, Yutong.

Dirección: 2020 Kentmore, Longmont, CO 80501; 828 Rockaway Beach Avenue, Pacifica CA 94044; 991 E. Grant Place, San Mateo, CA 94402; 10 Shoreview, San Francisco, CA 94121; 2042 Leimert Blvd., Oakland, CA 94602; 592 Homestead Street Lafayette, CO 80020; 942 Sparrow Hawk Drive Longmont, CO 80510; 3574 Huron Peak Avenue, Superior, CO 80027; 5522 Mesa Top Court, Boulder, CO 80301; 1225 Emerson Street #A, Denver, CO 80218; 3701 Staghorn Drive, Longmont, CO 80503 y 1147 Button Rock Drive, Longmont, CO 80501.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/063304

Fecha: 09/05/08

Publicación Internacional No. WO 2008/141227 A1

Fecha: 20/11/08

⑥ Título (54) "NUEVOS PÉPTIDOS INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 217/26

⑧ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US
US

(32) Fecha

10/05/07
23/01/08

(31) Número de Solicitud

60/917,300
61/023,041

⑨ Comprobante de Pago No. 09-77.261

Fecha: Octubre 13 de 2009

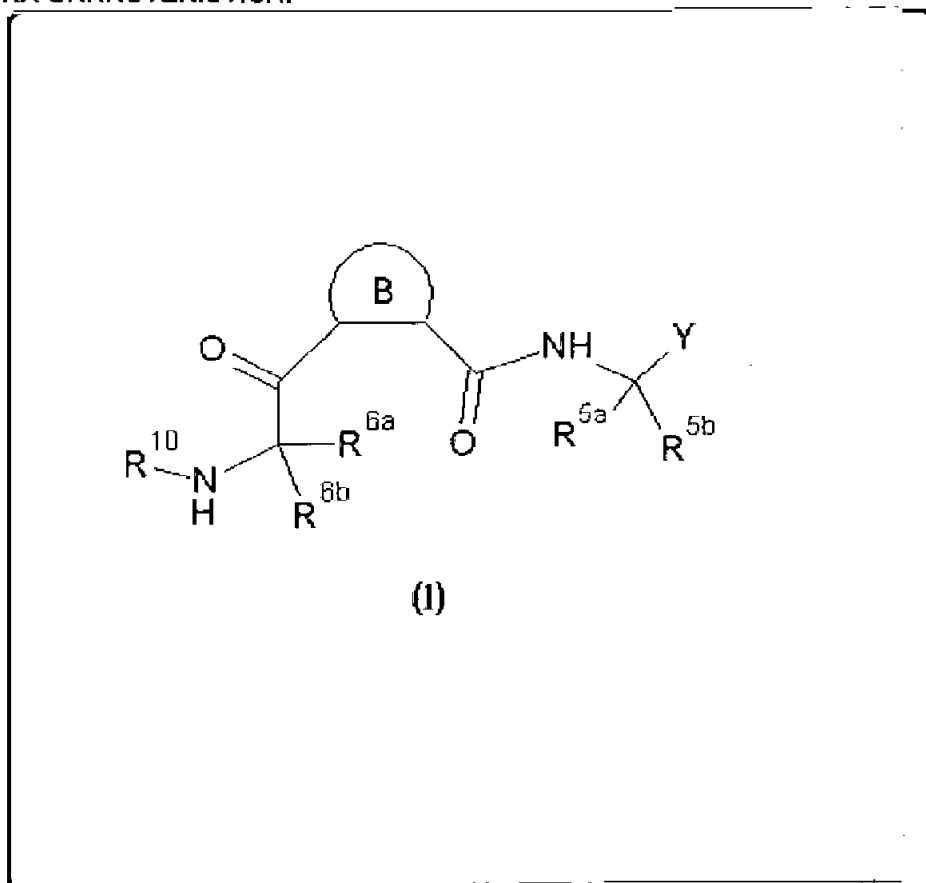
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación, Solicitud de corrección del nombre del solicitante ARRAY BIOPHARMA, INC., Notificaciones de adición de los inventores CONDROSKI, Kevin R., WANG, Bin, LYON, Michael, A., KERCHER, Timothy, S., KENNEDY, April, L., KAUS, Robert, J. y JIANG, Yutong y Opinión Escrita.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: *Alicia Lloreda Ricaurte*

C.G. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NII : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 77,261
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-136461-00000-0000

Fecha: 2009-11-30 17:10:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			76955	13/10/2009	8,133,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

, RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-05-010-303
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PODER

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado este día 13 de abril de 2006

Firma (ilegible)

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Pauline D. Williams
Comm. # 1411941
Notario Público • California
Condado de San Mateo
La Comisión expira el 18 de abril de 2007

Estado de California

Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. Pais: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Pauline D. Williams
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Pauline D. Williams, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. este día 26 de abril de 2006
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 284543
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 10 de mayo de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

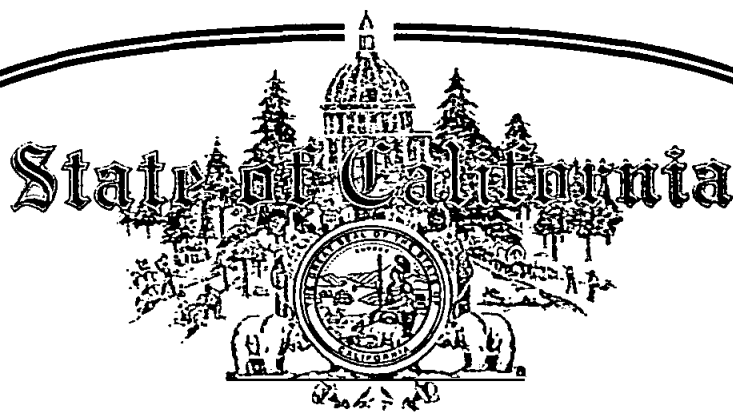
443371
Anita Escobar

COPIA SIN VALOR LEGAL EN EL
DOCUMENTO DE DEFENSA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2006 MAY 11 A 10:43

Qu
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.





SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by PAULINE D. WILLIAMS
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of PAULINE D. WILLIAMS, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

5. At Sacramento, California
6. the 26th day of April 2006
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 284543
9. Seal/Stamp:

10. Signature



Alirio Mirviescas Calvete

Secretary of State



Poder

Power of Attorney

Los abajo firmados,

The undersigned,

INTERMUNE, INC.

INTERMUNE, INC.

con domicilio en

domiciled at

3280 Bayshore Boulevard
Brisbane, CA 940053280 Bayshore Boulevard
Brisbane, CA 94005

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

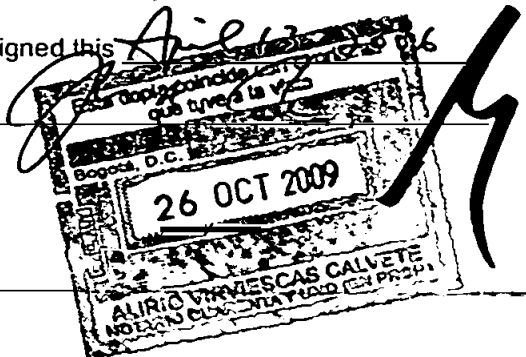
We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado _____

Given and signed this _____

Firma _____

Signature _____



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de California {ss
 Condado de San Mateo
 Hoy 13 de Abril de 2006, compareció
 John A. Bendrick, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Vicepresidente de Propiedad Inte-
 lectual de INTERMUNE, INC.
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Delaware
 , domiciliada en la ciudad de Brisbane
 Condado San Mateo

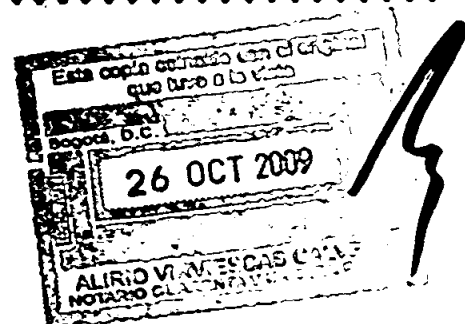
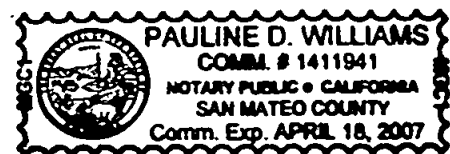
Estado de CA
 legalmente constituida para un período de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social; conforme a las leyes del Estado de
 California ;
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.
 El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en Palo Alto
 Estado de CA , con fecha 23 Abr, 2001 y
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notario Público.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of California {ss
 County of San Mateo
 On this 13th day of April, 2006,
 personally
 came John A. Bendrick
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the Vice-
 President-Intellectual Property
InterMune, Inc., the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of Delaware
 domiciled at the City of Berksbane,
 County of San Mateo State CA of
3280 Bayshore Boulevard, 94005
 , legally constituted for a period
 of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the State
 of California ; that the
 deponent is authorized by said Company to confer
 this power of attorney; that the seal affixed hereunto
 by the deponent in the name and on behalf of said
 Corporation is the corporate seal thereof; and that
 the purpose for which this instrument is granted is
 included within the corporate purposes of the
 Company.
 The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
Palo Alto, State of California, under date of
April 23, 2001, and hereby
 certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.

Notary Public.



4/E

2

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-07-18-452
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PODER

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado este día 22 de junio de 2006.

(firma: ilegible)

John R. Moore

Vicepresidente y Asesor Legal General

Array BioPharma Inc.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)

Mi comisión expira el 15 de octubre de 2007

Sello Notarial.



Sello
APOSTILLA

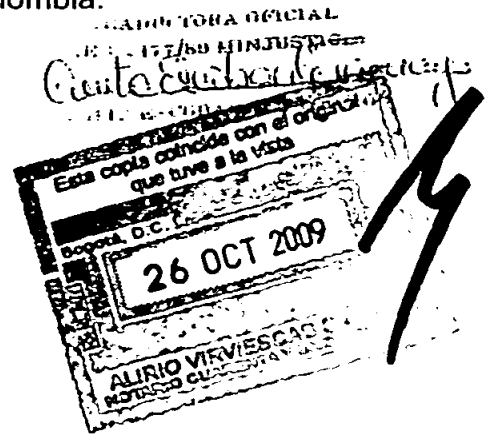
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Susan E Elseberry
3. actuando como Notario Público, Estado de Colorado
4. lleva el sello/estampilla de Susan E Elseberry, Notario Público, Estado de Colorado

CERTIFICADO

5. en Denver, Colorado
6. este día 28 de junio de 2006
7. por Ginette Dennis, Secretario de Estado, Estado de Colorado
8. Certificado No. 119914
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello del Estado de Colorado

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de julio de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

466642
Anita Escobar
CUTAFERRA AGUIRRE EN EL
GOBIERNO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 JUL 21 P 12:13

UUP
JEFE DE REALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.





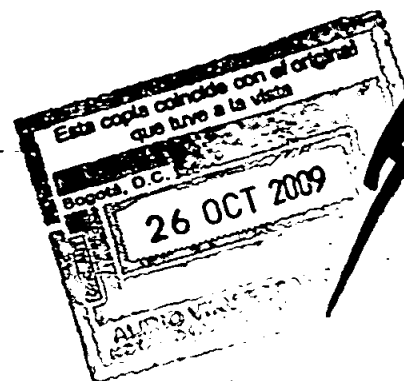
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by SUSAN E ELSBERRY
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Colorado
4. bears the seal/stamp of the SUSAN E ELSBERRY, Notary Public, State of Colorado

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado
6. this 28th day of June, 2006
7. By GINETTE DENNIS, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number 119914.
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

GINETTE DENNIS



Los abajo firmados,

Array BioPharma Inc. Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del con domicilio en Estado de Delaware, E.U.A

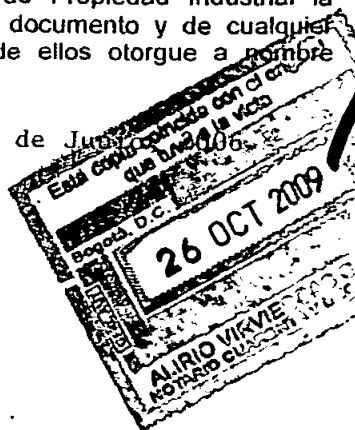
3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio



The undersigned,

Array BioPharma Inc. A Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware domiciled at United States of America.

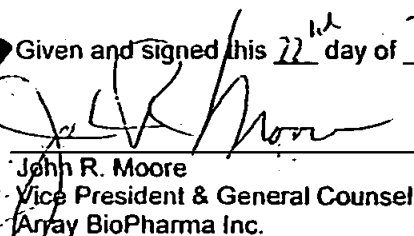
3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of June, 2006


John R. Moore
Vice President & General Counsel
Array BioPharma Inc.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Colorado (ss)
 Condado de Boulder
 Hoy 22 de Junio de 2006 compareció
 John R. Moore, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Vicepresidente Y asesor General
 de Array BioPharma Inc.,
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Delaware,
 domiciliada en la ciudad de Boulder
 Condado de

Estado de Colorado, Estados Unidos de América
 legalmente constituida para un período de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social; conforme a las leyes del Estado de

que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en Boulder

Estado de Colorado, con fecha 21 de Nov. 2000
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

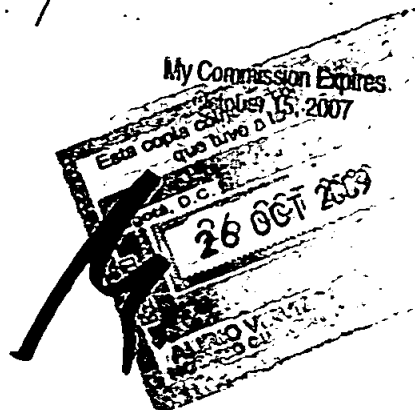
NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

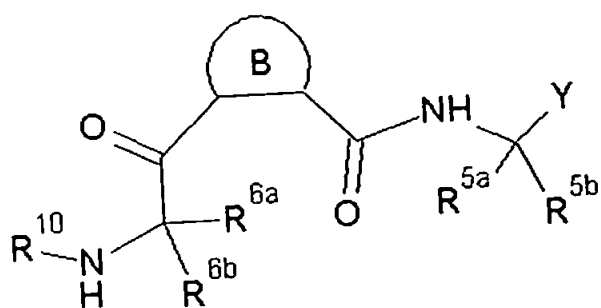
State of Colorado (ss)
 County of Boulder
 On this 22 day of June 2006
 personally John R. Moore
 came
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the Vice
 President, General Counsel of Array BioPharma Inc.
 the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of
 domiciled at the City of Boulder
 County of Boulder State Co of
 United States of America

legally constituted for a period
 of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the State
 of Delaware; that the
 deponent is authorized by said Company to confer
 this power of attorney; that the seal affixed hereunto
 by the deponent in the name and on behalf of said
 Corporation is the corporate seal thereof; and that
 the purpose for which this instrument is granted is
 included within the corporate purposes of the
 Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
 Boulder, State of Colorado, under date of
 November 21, 2000, and hereby
 certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.

Marian E. Elsberry





(I)

10P0000

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

PBX. 326 4270 - 606 9700

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

AMTHERMUNE INC. y ARRAY BIOPHARMA, INC.

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2008/063304

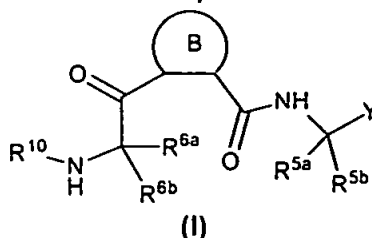
ARTE FINAL (1)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No.° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 217/26	
(22) Fecha de solicitud: 30-11-09		(71) Solicitante(s) INTERMUNE, INC. y ARRAY BIOPHARMA INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/917,300	10-05-07	US
	60/023,041	23-01-08	US
		(72) Inventor(es) ANDREWS, Steven, W.; SEIWERT, Scott; BEIGELMAN, Leonid; BLATT, Lawrence; BUCKMAN, Brad; CONDROSKI, Kevin, R.; WANG, Bin; LYON, Michael, A.; KERCHER, Timothy, S.; KENNEDY, April, L.; KAUS, Robert, J. y JIANG, Yutong.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10-12-09		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 20/11/08	
Fecha de presentación de la solicitud: 09/05/08		N° publicación: WO 2008/141227 A1	
No. de solicitud PCT/US2008/063304			
(54) Título: "NUEVOS PÉPTIDOS INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C"			

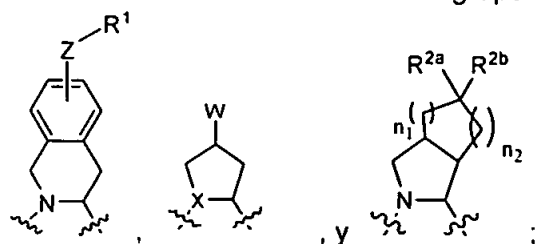
Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a la Fórmula I:



o una sal, prodroga o éster farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:
B es un anillo seleccionado entre el grupo formado por



Z es un enlace, O, CH₂, NH o S;

X es N o CH;

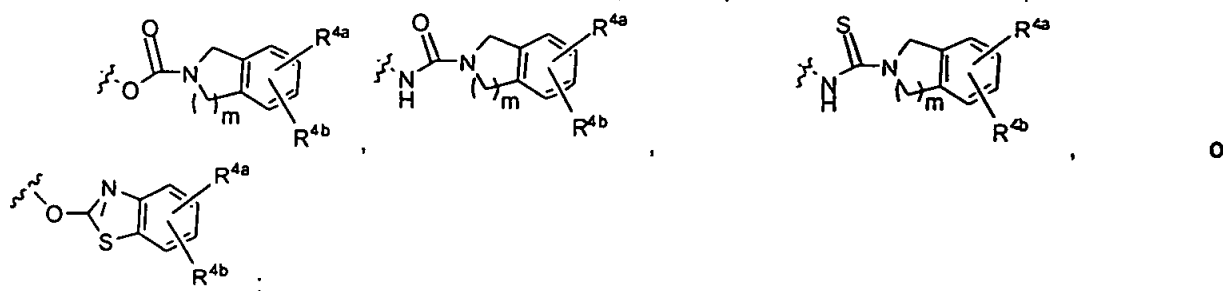
n₁ es 0, 1, 2 o 3;

n₂ es 0 o 1;

R¹ es H, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₇ alquilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, benciloxi, o bencilo sustituido;

R^{2a} y R^{2b} son en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido;

W es hidrógeno, OR^{3a}, O(CO)R^{3a}, O(CO)NR^{3a}R^{3b}, SR^{3a}, NHR^{3a}, NH(CO)R^{3a}, CHR^{3a}R^{3b}, NH(CS)R^{3a}, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido,



R^{3a} y R^{3b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{4-10} , arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{5-10} opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, sistema de anillos bicíclico opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido;

m es 1 o 2;

R^{4a} y R^{4b} son en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $S(O)R^7$, $S(O)_2R^7$, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquiltio C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, o alquilamino C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor;

R^7 y R^8 son en forma independiente alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} y R^{5b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, C_{1-8} cicloalquilalquilo, alqueno C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido; como alternativa R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , y cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido;

R^{6a} y R^{6b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alqueno C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, cicloalquilalquilo C_{4-7} , arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido; como alternativa R^{6a} y R^{6b} se toman juntos para formar un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido;

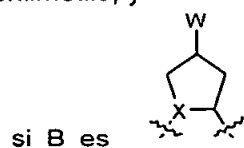
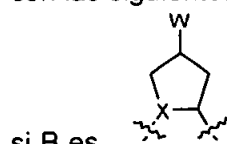
R^{8a} y R^{8b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterocíclico C_{3-8} opcionalmente sustituido;

Y se selecciona entre el grupo formado por $-C(O)NHS(O)_2R^{9a}$, $-C(O)NHS(O)_2NR^{9a}R^{9b}$, $-C(O)NHS(O)R^{9a}$, $-C(O)NHS(O)NR^{9a}R^{9b}$, $-C(O)C(O)OH$, $-C(O)NHR^{9a}$, $-C(O)R^{9a}$, $-C(O)OR^{9a}$, $-C(O)NHC(O)R^{9a}$, $-C(O)OH$, $-C(O)C(O)NR^{9a}R^{9b}$, y $-C(O)NHR^{9a}$; y

R^{9a} y R^{9b} son en forma independiente hidrógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo C_{4-9} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-9} , heteroarilalquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, o $NR^{9a}R^{9b}$ forma un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de tres a seis miembros;

R^{10} es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, $C(O)R^{8a}$, $C(O)OR^{8a}$, $C(O)NR^{8a}R^{8b}$, $C(S)NR^{8a}R^{8b}$, OR^{8a} , $S(O)_2R^{8a}$, heterocíclico C_{3-8} , alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquiltio C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alquilamino C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, y alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor o ciano;

con las siguientes salvedades:





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT

X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 30-11-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 217/26

(71) Solicitante(s) INTERMUNE, INC y ARRAY BIOPHARMA, INC.

(72) Inventor(es) ANDREWS, Steven, W.; SEIWERT, Scott; BEIGELMAN, Leonid; BLATT, Lawrence; BUCKMAN, Brad; CONDROSKI, Kevin, R.; WANG, Bin; LYON, Michael, A.; KERCHER, Timothy, S.; KENNEDY, April, L.; KAUS, Robert, J. y JIANG, Yutong.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

(32)

Fecha

(33) País

60/917,300

10-05-07

US

61/023,041

23-01-08

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-12-09

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 20-11-08

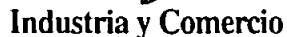
Fecha de presentación de la solicitud: 09-05-08

N° publicación: WO 2008/141227 A1

No. de solicitud PCT/US2008/063304

(54) Título: " **NUEVOS PÉPTIDOS INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C**"

18



DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 30-11-09

(51) Clasificación Internacional : C07D 217/26

(71) Solicitante(s) INTERMUNE, INC. Y ARRAY BIOPHARMA, INC.

(72) Inventor(es) ANDREWS, Steven, W.; SEIWERT, Scott; BEIGELMAN, Leonid; BLATT, Lawrence; BUCKMAN, Brad; CONDROSKI, Kevin, R.; WANG, Bin; LYON, Michael, A.; KERCHER, Timothy, S.; KENNEDY, April, L.; KAUS, Robert, J. y JIANG, Yutong.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) Pais

60/917.300

10-05-07

US

61/023.041

23-01-08

US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10-12-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

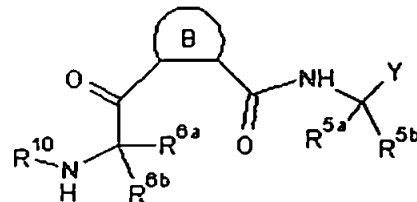
Fecha de presentación de la solicitud: 09-05-08

No. De solicitud **PCT/US2008/063304**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 20-11-08

No. Publicación : WO 2008/141227 A1



(1)

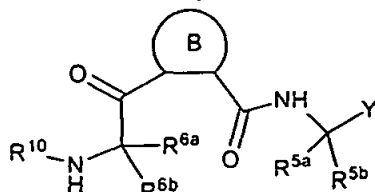
(54) Título: "NUEVOS PÉPTIDOS INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

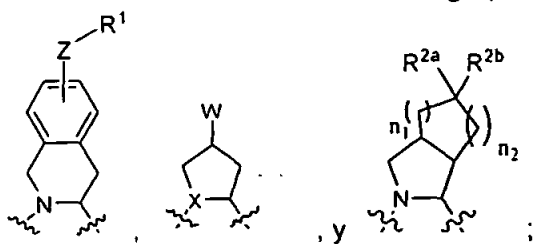
CONTINUA AL RESPALDO ...

Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a la Fórmula I:



(I)

o una sal, prodroga o éster farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:
B es un anillo seleccionado entre el grupo formado por



Z es un enlace, O, CH₂, NH o S;

X es N o CH;

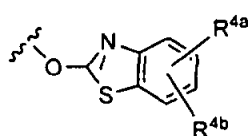
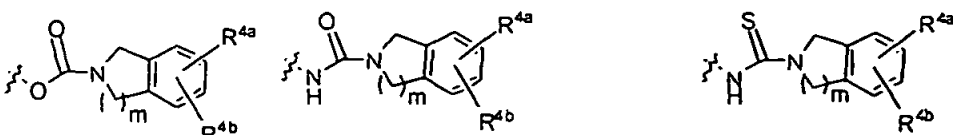
n₁ es 0, 1, 2 o 3;

n₂ es 0 o 1;

R¹ es H, C₁₋₇ alquilo C₁₋₇ alquilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, benciloxi, o bencilo sustituido;

R^{2a} y R^{2b} son en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido;

W es hidrógeno, OR^{3a}, O(CO)R^{3a}, O(CO)NR^{3a}R^{3b}, SR^{3a}, NHR^{3a}, NH(CO)R^{3a}, CHR^{3a}R^{3b}, NH(CS)R^{3a}, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido,



0

R^{3a} y R^{3b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil-alquilo C₄₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido, aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, sistema de anillos bicíclico opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido;

m es 1 o 2;

R^{4a} y R^{4b} son en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(S)NR⁷R⁸, S(O)R⁷, S(O)₂R⁷, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alcoxi C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquilio C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, o alquilamino C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor;

R⁷ y R⁸ son en forma independiente alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} y R^{5b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, C₁₋₈ cicloalquil-alquilo, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido; como alternativa R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido;

R^{6a} y R^{6b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alqueno C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, cicloalquil-alquilo C₄₋₇, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido; como alternativa R^{6a} y R^{6b} se toman juntos para formar un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido;

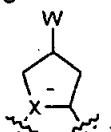
R^{8a} y R^{8b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterocíclico C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

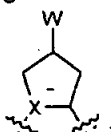
Y se selecciona entre el grupo formado por -C(O)NHS(O)₂R^{9a}, -C(O)NHS(O)₂NR^{9a}R^{9b}, -C(O)NHS(O)R^{9a}, -C(O)NHS(O)NR^{9a}R^{9b}, -C(O)C(O)OH, -C(O)NHR^{9a}, -C(O)R^{9a}, -C(O)OR^{9a}, -C(O)NHC(O)R^{9a}, -C(O)OH, -C(O)C(O)NR^{9a}R^{9b}, y -C(O)NHR^{9a}; y

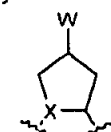
R^{9a} y R^{9b} son en forma independiente hidrógeno, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo C₄₋₉ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C₇₋₉, heteroaril-alquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, o NR^{9a}R^{9b} forma un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de tres a seis miembros;

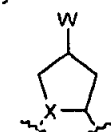
R¹⁰ es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, C(O)R^{8a}, C(O)OR^{8a}, C(O)NR^{8a}R^{8b}, C(S)NR^{8a}R^{8b}, OR^{8a}, S(O)₂R^{8a}, heterocíclico C₃₋₈, alcoxi C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquilio C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alquilamino C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor o ciano;

con las siguientes salvedades:



si B es , X es N, y W es OR^{3a}, luego R^{3a} no es quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, naftalenilo opcionalmente sustituido, o naftalenilmetilo; y



si B es , X es N, W es H, y Y es -C(O)OH luego R⁷ no es acridinilo opcionalmente sustituido o 1,3,5-triazinilo opcionalmente sustituido.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/063304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D217/26 C07D401/12 C07D417/14 A61K31/16 A61P31/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 2 370 400 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM CA LTD [CA]) 1 August 2003 (2003-08-01) abstract; page 1, line 3 - page 1, line 8	1-82
A	WO 03/064456 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; LLINAS-BRUNET MONTSE [CA]; GORYS VIDA J) 7 August 2003 (2003-08-07) page 1, line 4 - page 1, line 8; examples 1-11	1-82



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2008

Date of mailing of the international search report

26/09/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, Arnold

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/063304

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CA 2370400	A1	01-08-2003	NONE
WO 03064456	A	07-08-2003	AT 358137 T 15-04-2007
		BR 0307408 A	28-12-2004
		CA 2370396 A1	01-08-2003
		CN 1642974 A	20-07-2005
		DE 60312824 T2	06-03-2008
		DK 1474441 T3	30-07-2007
		EP 1474441 A1	10-11-2004
		ES 2285085 T3	16-11-2007
		HR 20040697 A2	30-06-2005
		JP 4060801 B2	12-03-2008
		JP 2005530688 T	13-10-2005
		MX PA04007515 A	13-07-2005
		NZ 534689 A	31-05-2007
		UA 77758 C2	15-12-2004
		UY 27636 A1	30-09-2003
		YU 67204 A	15-12-2006
		ZA 200405933 A	05-09-2005

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 November 2008 (20.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/141227 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 217/26 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/063304

(22) International Filing Date: 9 May 2008 (09.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/917,300 10 May 2007 (10.05.2007) US
61/023,041 23 January 2008 (23.01.2008) US

(71) Applicants (for all designated States except US): INTER-
MUNE, INC. [US/US]; 3280 Bayshore Boulevard, Bris-
bane, CA 94005 (US). ARRAY BIOPHARMA [US/US];
3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ANDREWS,
Steven, W. [US/US]; 2020 Kentmore, Longmont, CO
80501 (US). SEIWERT, Scott [US/US]; 828 Rockaway
Beach Avenue, Pacifica, CA 94044 (US). BEIGELMAN,
Leonid [US/US]; 991 E. Grant Place, San Mateo, CA
94402 (US). BLATT, Lawrence [US/US]; 10 Shoreview,
San Francisco, CA 94121 (US). BUCKMAN, Brad
[US/US]; 2042 Leimert Blvd., Oakland, CA 94602 (US).

(74) Agent: HART, Daniel; Knobbe Martens Olson & Bear
LLP, 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, CA 92614 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(54) Title: NOVEL PEPTIDE INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS REPLICATION

(57) Abstract: The embodiments provide compounds of the general Formula (I), as well as compositions, including pharmaceu-
tical compositions, comprising a subject compound. The embodiments provide compounds of the general Formula (II), as well as
compositions, including pharmaceutical compositions, comprising a subject compound. The embodiments further provide treatment
methods, including methods of treating a hepatitis C virus infection and methods of treating liver fibrosis, the methods generally
involving administering to an individual in need thereof an effective amount of a subject compound or composition.

WO 2008/141227 A1

THE INTERNATIONAL BUREAU OF
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO)

Applicant	:	INTERMUNE, INC. & ARRAY BIOPHARMA, INC.
PCT Application No.	:	PCT/US2008/063304
Filing Date	:	09-May-2008 (09.05.2008)
Title	:	NOVEL PEPTIDE INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS REPLICATION
Authorized Officer:	:	Unknown

VIA FACSIMILE (+41-22) 338 82 70

RECORDING OF CHANGES IN CERTAIN INDICATIONS IN THE REQUEST OR DEMAND – PCT Rule 92bis.1

International Bureau of WIPO
34 Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
SWITZERLAND

Dear Sir or Madam:

In accordance with PCT Rule 92bis.1, Applicant herewith requests the following change to the co-applicant name of record in connection with the above-referenced PCT International Application:

DELETE: **ARRAY BIOPHARMA**
3200 Walnut St.
Boulder, Colorado 80301
United States of America

ADD/CORRECTION: **ARRAY BIOPHARMA, INC.**
3200 Walnut St.
Boulder, Colorado 80301
United States of America

For this purpose, enclosed is a General Power of Attorney for the Deemed Common Representative, Intermune, Inc.

Application No.: PCT/US2008/063304
Filing Date: 09 May 2008 (02.05.2008)
Our Reference: INTMU.039VPC

Please record the change in Applicant before expiration of the time limit referred to in Article 39(1)(a), i.e., 10 November 2009. As this matter is entering national phase, please confirm the recordal of the added inventors of record with the issuance of the Form PCT/IB/306 as soon as possible.

Respectfully submitted,

KNOBBE, MARTENS, OLSON & BEAR, LLP

Dated: 2 November 2009

By:

Joseph J. Mallon
Joseph J. Mallon
Registration No. 39,287
2040 Main Street, 14th Floor
Irvine, CA 92614
(619) 235-8550

8050670
110209

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HART, Daniel
Knobbe Martens Olson & Bear LLP
2040 Main Street
14th Floor
Irvine, CA 92614
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 16 February 2009 (16.02.2009)	
Applicant's or agent's file reference INTMU.039VPC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2008/063304	International filing date (day/month/year) 09 May 2008 (09.05.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address CONDROSKI, Kevin, R. 592 Homestead Street Lafayette, Colorado 80020 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Authorized officer Olaiz Alicia e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
Facsimile No. +41 22 338 87 40		

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HART, Daniel
Knobbe Martens Olson & Bear LLP
2040 Main Street
14th Floor
Irvine, CA 92614
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 16 February 2009 (16.02.2009)	
Applicant's or agent's file reference INTMU.039VPC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2008/063304	International filing date (day/month/year) 09 May 2008 (09.05.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address WANG, Bin 942 Sparrow Hawk Drive Longmont, CO 80510 United States of America	State of Nationality CN	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 40	Authorized officer Olaiz Alicia e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HART, Daniel
Knobbe Martens Olson & Bear LLP
2040 Main Street
14th Floor
Irvine, CA 92614
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
16 February 2009 (16.02.2009)Applicant's or agent's file reference
INTMU.039VPCInternational application No.
PCT/US2008/063304

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
09 May 2008 (09.05.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

LYON, Michael, A.
3574 Huron Peak Ave.
Superior, Colorado 80027
United States of America

JM

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Olaiz Alicia

Facsimile No. +41 22 338 87 40

e-mail pt01.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 01

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HART, Daniel
Knobbe Martens Olson & Bear LLP
2040 Main Street
14th Floor
Irvine, CA 92614
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 16 February 2009 (16.02.2009)		
Applicant's or agent's file reference INTMU.039VPC	IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/US2008/063304	International filing date (day/month/year) 09 May 2008 (09.05.2008)	
1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address KERCHER, Timothy, S. 5522 Mesa Top Court Boulder, Colorado 80301 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Authorized officer Olaiz Alicia e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
Facsimile No. +41 22 338 87 40		

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HART, Daniel
Knobbe Martens Olson & Bear LLP
2040 Main Street
14th Floor
Irvine, CA 92614
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 16 February 2009 (16.02.2009)	
Applicant's or agent's file reference INTMU.039VPC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2008/063304	International filing date (day/month/year) 09 May 2008 (09.05.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address KENNEDY, April, L. 1225 Emerson St., #A Denver, CO 80218 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary. The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 40		Authorized officer Olaiz Alicia e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 16 February 2009 (16.02.2009)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference INTMU.039VPC	
International application No. PCT/US2008/063304	
International filing date (day/month/year) 09 May 2008 (09.05.2008)	

To:

HART, Daniel
Knobbe Martens Olson & Bear LLP
2040 Main Street
14th Floor
Irvine, CA 92614
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

KAUS, Robert, J.
3701 Staghorn Dr.
Longmont, Colorado 80503
United States of America

US

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Olaiz Alicia

Facsimile No. +41 22 338 87 40

e-mail pt01.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 01

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 16 February 2009 (16.02.2009)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference INTMU.039VPC	
International application No. PCT/US2008/063304	
International filing date (day/month/year) 09 May 2008 (09.05.2008)	

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address JIANG, Yutong 1147 Button Rock Drive Longmont, CO 80501 United States of America	State of Nationality CN	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 40	Authorized officer Olaiz Alicia e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	--

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY:

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2008/063304

International filing date (day/month/year)
09.05.2008

Priority date (day/month/year)
10.05.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D217/26 C07D401/12 C07D417/14 A61K31/16 A61P31/14

Applicant
INTERMUNE, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 -0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Schmid, Arnold

Telephone No. +49 89 2399-8591



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/063304

Box No. 1 - Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/063304

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-82</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-82</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-82</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

- 1) Reference is made to the following documents:

D1: CA-A1-2 370 400 (BOEHRINGER INGELHEIM CA LTD [CA]) 1 August 2003
(2003-08-01)

D2: WO 03/064456 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; LLINAS-BRUNET
MONTSE [CA]; GORYS VIDA J) 7 August 2003 (2003-08-07)

- 2) Claims 38-80 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39(iv)/ 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compounds in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.
- 3) The present compounds (cf. present independent claims 1 and 81) differ from the prior art (cf. above) essentially in the presence of the ring "B" together with the substituent R¹⁰ which is not disclosed in the prior art.

Accordingly the present subject-matter is novel pursuant to Article 33(2) PCT.

- 4) However, looking at D1, abstract it becomes quite clear that compounds according to present claims 1 and 81 in fact fall under the mentioned general formula for "B" being aryl or Het (being heteroaryl). Accordingly, the present compounds have to be considered as a selection of D1. Accordingly, although the activity of the present compounds has been proved by the applicant, comparative tests with respect to the known exemplified compounds are necessary in order to prove an inventive step since a skilled person looking for an alternative HCV treatment based on the inhibition of NS3 would have obviously chosen e.g. the specification "B" = aryl in order to obtain such agents.

Accordingly, for the moment, the present subject-matter does not involve an inventive step with respect to Article 33(3) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 1) D1 and D2 which represent a relevant prior art should be referred to in the description in accordance to Rule 5(1)(a)(ii) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1) The applicant has characterised in present claim 81 the substituent R¹¹ as a group configured to form a non-polar interaction with at least one NS3 protease S1' pocket chosen from a specific group. However, this is clearly a functional description not being characterised by any technical feature which would allow a skilled person to find out the scope of this characterisation.

Moreover, this claim also contains the expression "prodrug" which is unclear in scope.

Accordingly the subject-matter of present claim 81 has to be considered as vague and unclear in scope and thus does not meet the requirements of Article 6 PCT.

NUEVOS PÉPTIDOS INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

RESUMEN- OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Las realizaciones proporcionan compuestos de fórmula general I, y también composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden uno de dichos compuestos. En las realizaciones se proporcionan compuestos de fórmula general II, y también composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden uno de dichos compuestos. Además, en las realizaciones se proporcionan métodos de tratamiento, incluyendo métodos para tratar una infección de virus de hepatitis C, y métodos para tratar la fibrosis hepática, donde los métodos generalmente comprenden administrarle a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de uno de dichos compuestos o composiciones.

NUEVOS PÉPTIDOS INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

[0001] La presente invención se relaciona con compuestos, procesos para su síntesis, composiciones y métodos para el tratamiento de una infección de virus de hepatitis C (HCV).

Descripción de la técnica relacionada

[0002] La infección de virus de hepatitis C (HCV) es la infección hematológica crónica más común en los Estados Unidos. Si bien la cantidad de infecciones nuevas se ha reducido, la carga que significa la infección crónica es sustancial: los Centros para el Control de Enfermedades estiman que hay 3,9 millones (1,8%) de personas infectadas en los Estados Unidos. La enfermedad hepática crónica ocupa el décimo lugar entre las primeras causas de muerte en adultos en los Estados Unidos, y es la causa de aproximadamente 25000 muertes anuales, que equivalen a aproximadamente 1% de las muertes por toda causa. Los estudios indican que aproximadamente 40% de las enfermedades hepáticas crónicas están relacionadas con el HCV, lo que arroja un total estimado de 8000-10000 muertes anuales. La enfermedad hepática terminal asociada con el HCV es la indicación más frecuente de trasplante hepático en adultos.

[0003] La terapia antiviral de la hepatitis C crónica registró una evolución rápida en la última década, donde se observaron adelantos significativos en la eficacia del tratamiento. No obstante, incluso con una terapia combinada donde se usa IFN α pegilado alfa más ribavirina, entre 40% y 50% de los pacientes fracasa el tratamiento, es decir, o bien no hay respuesta o hay reincidencia. En la actualidad, estos pacientes carecen de una alternativa terapéutica efectiva. En particular, los pacientes que tienen fibrosis avanzada o cirrosis diagnosticada por biopsia se hallan en riesgo significativo de desarrollar complicaciones de la enfermedad hepática avanzada, incluyendo ascitis, ictericia, hemorragias varicosas, encefalopatía e insuficiencia hepática progresiva, así como un marcado aumento del riesgo de carcinoma hepatocelular.

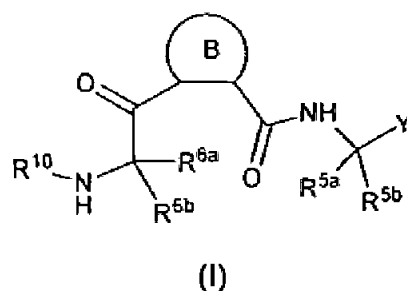
[0004] La elevada prevalencia de la infección crónica de HCV tiene consecuencias importantes sobre la salud pública, debido a la carga futura que representa la enfermedad hepática crónica en los Estados Unidos. Los datos derivados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III) indican que entre fines de la década de 1960 y comienzos de la década de 1980 se produjo un aumento importante de la tasa de infecciones nuevas de HCV, particularmente entre personas de 20 a 40 años de edad. Se calcula que la cantidad de personas de 20 años o más con infecciones de HCV de larga data podría aumentar a más del cuádruple entre 1990 y 2015, por lo que aumentaría de 750000 a más de 3 millones. El aumento porcentual entre las personas infectadas de 30 a 40 años de edad sería aún mayor. Como el riesgo de la enfermedad hepática crónica por HCV está relacionado con la duración de la infección, con lo que aumenta progresivamente el riesgo de cirrosis en las personas infectadas durante más de 20 años, esto resultará en un incremento sustancial de la morbilidad y la mortalidad por cirrosis en los pacientes que se infectaron entre los años 1965-1985.

[0005] El HCV es un virus de ARN de cadena positiva con envoltura de la familia Flaviviridae. El genoma del HCV comprende una sola cadena de ARN que tiene aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y posee un marco abierto de lectura (ORF) que codifica una única gran poliproteína de alrededor de 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta proteína es cortada en múltiples sitios por proteasas celulares y virales, con lo que se producen las proteínas estructurales y no estructurales (NS) del virus. En el caso del HCV, la generación de proteínas maduras no estructurales (NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) es realizada por dos proteasas virales. La primera proteasa viral realiza el corte en la unión NS2-NS3 de la poliproteína. La segunda proteasa viral es la proteasa de serina contenida en la región N-terminal de NS3 (denominada en la presente "proteasa NS3"). La proteasa NS3 media todos los eventos posteriores de corte en sitios hacia el extremo 3' respecto de la posición de NS3 en la poliproteína (es decir, sitios ubicados entre el extremo C de NS3 y el extremo C de la poliproteína). La proteasa NS3 presenta actividad tanto en la forma cis, en el sitio de corte NS3-NS4, como en la forma trans, en los sitios restantes NS4A-

NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B. Se cree que la proteína NS4A desempeña múltiples funciones, ya que actúa como un cofactor de la proteasa NS3 y posiblemente colabora en la localización de NS3 y otros componentes de la replicasa viral en la membrana. Apparently, la formación del complejo entre NS3 y NS4A es necesaria para el procesamiento de los acontecimientos mediados por NS3 y aumenta la eficiencia proteolítica en todos los sitios reconocidos por NS3. La proteasa NS3 también presenta actividades d nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B es una polimerasa ARN dependiente de ARN que participa en la replicación del ARN del HCV.

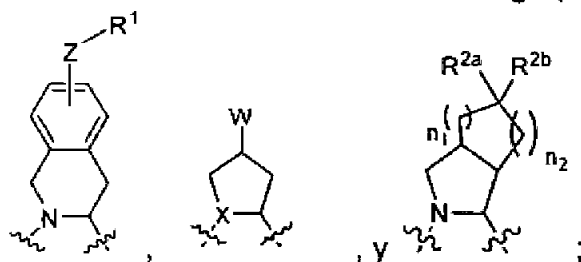
SÍNTESIS DE LA INVENCION

[0006] Las presentes realizaciones proveen compuestos de la fórmula general I:



en donde:

B es un anillo seleccionado entre el grupo formado por



Z es un enlace, O, CH₂, NH o S;

X es N o CH;

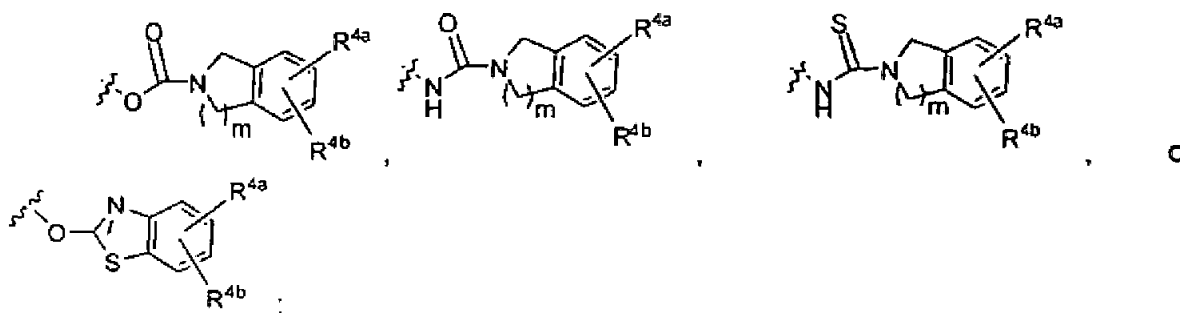
n₁ es 0, 1, 2 o 3;

n₂ es 0 o 1;

R¹ es H, C₁₋₇ alquilo C₁₋₇ alquilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, benciloxi, o bencilo sustituido;

R^{2a} y R^{2b} son en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido;

W es hidrógeno, OR^{3a} , $O(CO)R^{3a}$, $O(CO)NR^{3a}R^{3b}$, SR^{3a} , NHR^{3a} , $NH(CO)R^{3a}$, $CHR^{3a}R^{3b}$, $NH(CS)R^{3a}$, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido,



R^{3a} y R^{3b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_3-7 , cicloalquil-alquilo C_{4-10} , arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_{5-10} opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, sistema de anillos bicíclico opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido;

m es 1 o 2;

R^{4a} y R^{4b} son en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $S(O)R^7$, $S(O)_2R^7$, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquiltio C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, o alquilamino C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor;

R^7 y R^8 son en forma independiente alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} y R^{5b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, C_{1-8} cicloalquil-alquilo, alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido; como alternativa R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido;

R^{6a} y R^{6b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, cicloalquil-alquilo C_{4-7} , arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido; como alternativa R^{6a} y R^{6b} se toman juntos para formar un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido;

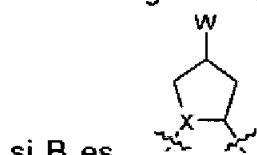
R^{8a} y R^{8b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterocíclico C_{3-8} opcionalmente sustituido;

Y se selecciona entre el grupo formado por $-C(O)NHS(O)_2R^{9a}$, $-C(O)NHS(O)_2NR^{9a}R^{9b}$, $-C(O)NHS(O)R^{9a}$, $-C(O)NHS(O)NR^{9a}R^{9b}$, $-C(O)C(O)OH$, $-C(O)NHR^{9a}$, $-C(O)R^{9a}$, $-C(O)OR^{9a}$, $-C(O)NHC(O)R^{9a}$, $-C(O)OH$, $-C(O)C(O)NR^{9a}R^{9b}$, y $-C(O)NHOR^{9a}$; y

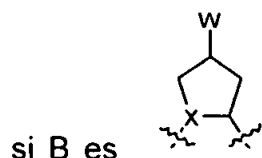
R^{9a} y R^{9b} son en forma independiente hidrógeno, opcionalmente sustituido alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo C_{4-9} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-9} , heteroaril-alquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, o $NR^{9a}R^{9b}$ forma un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de tres a seis miembros;

R^{10} es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, $C(O)R^{8a}$, $C(O)OR^{8a}$, $C(O)NR^{8a}R^{8b}$, $C(S)NR^{8a}R^{8b}$, OR^{8a} , y $S(O)_2R^{8a}$, heterocíclico C_{3-8} , alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor o ciano, alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquiltio C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, y alquilamino C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor;

con las siguientes salvedades:

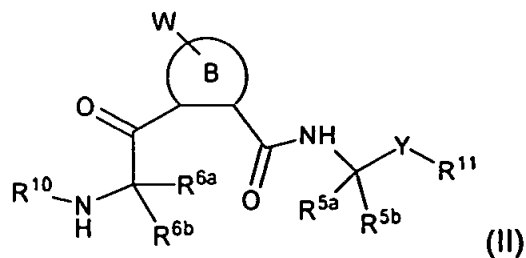


, X es N, y W es OR^{3a} , luego R^{3a} no es quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, naftalenilo opcionalmente sustituido, o naftalenilmetilo; y



si B es , X es N, W es H, y Y es $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ luego R^7 no es acridinilo opcionalmente sustituido o 1,3,5-triazinilo opcionalmente sustituido.

[0007] Las presentes realizaciones también proveen compuestos de la fórmula general II:



o una sal, prodroga o éster aceptable para uso farmacéutico del mismo, en donde:

R^{5a} y R^{5b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, C_{1-8} cicloalquil-alquilo, alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido; como alternativa R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido;

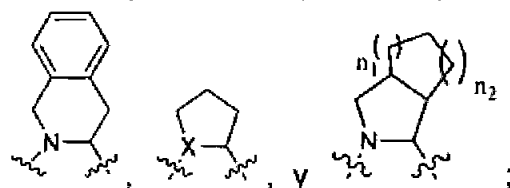
R^{6a} y R^{6b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, cicloalquil-alquilo C_{4-7} , arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido; como alternativa R^{6a} y R^{6b} se toman juntos para formar un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^{10} es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{8a}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8a}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, OR^{8a} , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{8a}$, heterocíclico C_{3-8} alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquilio C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alquilamino C_{1-8}

opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, y alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor o ciano;

R^{8a} y R^{8b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterocíclico C_{3-8} opcionalmente sustituido;

B es un sistema de anillos seleccionado entre el grupo formado por:



n_1 es 0, 1, 2 o 3;

n_2 es 0 o 1;

X es N o CH;

Y es un grupo configurado para formar un enlace hidrógeno con una porción de imidazol His57 de una proteasa NS3, y para unirse a través de un enlace hidrógeno con un átomo de nitrógeno Gly137 de una proteasa NS3;

R^{11} es un grupo configurado para formar una interacción no polar con al menos una porción receptora $S1'$ de una proteasa NS3 seleccionada del grupo que consiste en Lys136, Gly137, Ser138, His57, Gly58, Gln41, Gly42, y Phe43; y

W es un grupo configurado para formar una interacción no polar con al menos una porción receptora S2 de una proteasa NS3 seleccionada del grupo que consiste en His57, Arg155, Val78, Asp79, y Gln80.

[0008] En las presentes realizaciones se proporciona un método para inhibir la actividad de la proteasa NS3/NS4, que comprende poner en contacto una proteasa NS3/NS4 con un compuesto descrito en la presente documentación.

[0009] En las presentes realizaciones se proporciona un método para el tratamiento de la hepatitis mediante la modulación de la proteasa NS3/NS4, que comprende poner en contacto una proteasa NS3/NS4 con un compuesto descrito en la presente documentación.

[0010] En realizaciones preferidas, se proporciona una composición farmacéutica que comprende: a) un compuesto preferido; y b) un vehículo aceptable para el uso farmacéutico.

[0011] En realizaciones preferidas, se proporciona un método para el tratamiento de una infección de virus de hepatitis C en un individuo, donde el método comprende administrarle al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto preferido

[0012] En realizaciones preferidas, se proporciona un método para el tratamiento de fibrosis hepática en un individuo, donde el método comprende administrarle a un individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto preferido.

[0013] En realizaciones preferidas, se proporciona un método para aumentar la función hepática en un individuo que tiene una infección de virus de hepatitis C, donde el método comprende administrarle a un individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto preferido.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

Definiciones

[0014] Como se lo usa en la presente documentación, el término "fibrosis hepática", que se usa indistintamente con "fibrosis de hígado", hace referencia al crecimiento de tejido cicatrizal en el hígado que puede ocurrir en el contexto de una infección como hepatitis crónica.

[0015] Los términos "individuo", "huésped", "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en la presente documentación, y hacen referencia a un mamífero que incluye, sin limitaciones, primates, incluyendo simios y seres humanos.

[0016] Como se lo usa en la presente documentación, el término "función hepática" hace referencia a la función normal del hígado, que incluye, sin limitaciones, una función de síntesis, que incluye, sin limitaciones, la síntesis de proteínas tales como proteínas séricas (por ejemplo, albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo, alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa, γ -glutamiltranspeptidasa, etcétera), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol y síntesis de ácidos biliares; una función hepática metabólica, que incluye, sin limitaciones, metabolismo de carbohidratos, metabolismo de aminoácidos y amonio, metabolismo hormonal, y metabolismo lipídico; detoxificación de drogas

exógenas, una función hemodinámica, que incluye la hemodinamia esplénica y portal; y semejantes.

[0017] El término "respuesta viral sostenida" (SVR; también llamada "respuesta sostenida" o "respuesta duradera"), como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a la respuesta de un individuo a un régimen de tratamiento de una infección de HCV, en términos de la titulación de HCV en suero. En general, una "respuesta viral sostenida" hace referencia a RNA de HCV que no se encuentra detectable (por ejemplo, menos de aproximadamente 500, menos de aproximadamente 200 o menos de aproximadamente 100 copias del genoma por mililitro de suero) en el suero del paciente durante un periodo de al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente dos meses, al menos aproximadamente tres meses, al menos aproximadamente cuatro meses, al menos aproximadamente cinco meses o al menos aproximadamente seis meses posteriores a la cesación del tratamiento.

[0018] Los "pacientes con falla de tratamiento", como se los denomina en la presente documentación, generalmente hacen referencia a pacientes infectados con HCV que no han presentado respuesta a la terapia para el HCV (denominados "no respondedores"), o aquellos que inicialmente han respondido a la terapia previa, pero en los cuales la respuesta terapéutica no se mantuvo (denominados "recaídos"). La terapia previa generalmente puede incluir un tratamiento de monoterapia con IFN- α o una terapia combinada con IFN- α , donde la terapia combinada puede incluir la administración de IFN- α y un agente antiviral, tal como ribavirina.

[0019] Como se lo usa en la presente documentación, los términos "tratamiento", "tratado" y semejantes, hacen referencia a la obtención de un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico, en términos de la prevención completa o parcial de una enfermedad o sus síntomas, y/o puede ser terapéutico, en términos de una cura parcial o completa para una enfermedad y/o un efecto adverso atribuible a la enfermedad. El "tratamiento", como se lo usa en la presente documentación, abarca cualquier tratamiento de la enfermedad en un mamífero, particularmente un ser humano, e incluye: (a) la prevención de la ocurrencia de la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la

enfermedad, pero que no ha sido diagnosticado como afectado por ella; (b) la inhibición de la enfermedad, por ejemplo, la detención de su desarrollo; y (c) el alivio de la enfermedad, por ejemplo, al provocarse una regresión de la enfermedad.

[0020] Los términos "individuo", "huésped", "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en la presente documentación, y hacen referencia a un mamífero, que incluye, sin limitaciones, murinos, simios, seres humanos, animales mamíferos de granja, animales mamíferos de uso deportivo, y mamíferos criados como mascotas.

[0021] Como se lo usa en la presente documentación, el término "agonista del receptor de interferón tipo I" hace referencia a cualquier ligando de origen natural o de origen no natural del receptor de interferón tipo I humano, el cual se une y provoca la transducción de señal a través del receptor. Los agonistas del receptor de interferón tipo I incluyen interferones, que incluyen interferones de origen natural, interferones modificados, interferones sintéticos, interferones pegilados, proteínas de fusión que comprenden un interferón y una proteína heteróloga, interferones barajados; anticuerpos específicos para un receptor de interferón; agonistas químicos no peptídicos; y semejantes.

[0022] Como se lo usa en la presente documentación, el término "agonista del receptor de interferón tipo II" hace referencia a cualquier ligando del receptor de interferón tipo II humano, de origen natural o no natural, que se une y provoca la traducción de la señal a través del receptor. Los agonistas del receptor de interferón tipo II incluyen el interferón- γ humano nativo, especies de IFN- γ recombinantes, especies de IFN- γ glicosiladas, especies de IFN- γ pegiladas, especies modificadas o variantes de IFN- γ , proteínas de fusión de IFN- γ , anticuerpos agonistas específicos del receptor, agonistas no peptídicos, y semejantes.

[0023] Como se lo usa en la presente documentación, el término "agonista de receptor de interferón tipo III" hace referencia a cualquier ligando de receptor α de IL-28 humano, de origen natural o no natural ("IL-28R"), cuya secuencia de aminoácidos fue descrita por Sheppard, et al., *infra.*, que se une y provoca la transducción de la señal a través del receptor.

[0024] Como se lo usa en la presente documentación, el término “agonista del receptor de interferón” hace referencia a cualquier agonista del receptor de interferón tipo I, agonista del receptor de interferón tipo II o agonista del receptor de interferón tipo III.

[0025] El término “acontecimiento de dosificación”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a la administración de un agente antiviral a un paciente que lo necesite, el cual eventualmente puede abarcar una o más descargas de un agente antiviral desde un dispositivo de administración de droga. Por lo tanto, el término “acontecimiento de dosificación”, como se lo usa en la presente documentación, incluye, sin limitaciones, la implementación de un dispositivo de administración continua (por ejemplo, una bomba u otro sistema de descargas inyectables controladas) o una inyección subcutánea simple, seguida por la implementación de un sistema de administración continua.

[0026] La “administración continua”, como se lo usa en la presente documentación (por ejemplo, en el contexto de “la administración continua de una sustancia a un tejido”), hace referencia al movimiento de droga desde el sitio de administración, por ejemplo, hacia el interior de un tejido. en una forma que provea una administración de una cantidad deseada de sustancia dentro del tejido, durante un periodo de tiempo seleccionado, donde el paciente recibe aproximadamente la misma cantidad de droga cada minuto durante el periodo de tiempo seleccionado.

[0027] La “descarga controlada”, como se lo usa en la presente documentación (por ejemplo, en el contexto de “una descarga controlada de droga”), abarca la descarga de sustrato (por ejemplo, un agonista de receptor tipo I o tipo III de interferón, por ejemplo, de IFN- α) a una velocidad, un intervalo y/o una cantidad seleccionada o controlada de alguna manera que no está sustancialmente influida por el ambiente de uso. Por consiguiente, la “descarga controlada” abarca, sin limitaciones, una administración sustancialmente continua y una administración que sigue un patrón (por ejemplo, una administración intermitente durante un periodo de tiempo que se interrumpe por intervalos de tiempo regulares o irregulares).

[0028] Los términos “que sigue un patrón” o “temporal”, usados en el contexto de la administración de una droga, abarca la administración de la droga siguiendo un patrón, generalmente un patrón sustancialmente regular, durante un periodo de tiempo preseleccionado (por ejemplo, una inyección en bolo). La administración de la droga “siguiendo un patrón” o “temporal” abarca la administración de droga a una velocidad o un rango de velocidades crecientes, decrecientes, sustancialmente constantes o pulsátiles (por ejemplo, cantidad de droga por unidad de tiempo, o volumen de formulación de droga por unidad de tiempo), y además abarca una administración que es continua o sustancialmente continua, o crónica.

[0029] El término “dispositivo de administración controlada de droga” abarca cualquier dispositivo donde la administración (por ejemplo, la velocidad, tiempo de descarga) de una droga u otra sustancia deseada que está contenida en él está controlada o determinada por el dispositivo mismo, y o se ve sustancialmente influida por el ambiente de uso, o se descarga a una velocidad que es reproducible dentro del ambiente de uso.

[0030] El término “sustancialmente continuo”, usado por ejemplo, en el contexto de “la infusión sustancialmente continua” o “la administración sustancialmente continua”, hace referencia a la administración de una droga de una manera que es sustancialmente ininterrumpida durante un periodo de administración de droga preseleccionado, donde la cantidad de droga recibida por el paciente durante cualquier intervalo de 8 horas en el periodo preseleccionado nunca cae a cero. Más aun, la administración de droga “sustancialmente continua” puede abarcar adicionalmente la administración de la droga a una velocidad o un rango de velocidades sustancialmente constante (por ejemplo, cantidad de droga por unidad de tiempo, o volumen de formulación de droga por unidad de tiempo), donde dicha administración es sustancialmente ininterrumpida durante un periodo de tiempo preseleccionado.

[0031] El “estado sustancialmente estacionario”, como se lo usa en el contexto de un parámetro biológico que puede variar en función del tiempo, hace referencia a un parámetro biológico que presenta un valor sustancialmente constante en el periodo del tiempo, tal como el área bajo la curva definida por el

valor del parámetro biológico en función del tiempo durante cualquier periodo de 8 horas durante el periodo de tiempo (AUC8hr), y que no se halla más que aproximadamente 20% sobre o aproximadamente 20% debajo, y preferiblemente, no más de aproximadamente 15% sobre y aproximadamente 15% debajo, y más preferiblemente no más de 10% sobre y 10% debajo del área promedio bajo la curva del parámetro biológico, durante un periodo de 8 horas durante el periodo del tiempo (AUC8hr). El AUC8hr promedio está definida como cociente (q) del área bajo la curva del parámetro biológico durante el periodo de tiempo completo (AUCtotal), dividido por la cantidad de intervalos de 8 horas que hay en el tiempo total (total/3 días), es decir, $q = (AUCtotal)/(total/3días)$. Por ejemplo, en el contexto de una concentración de una droga en suero, la concentración de la droga en suero se mantiene en un estado sustancialmente estacionario durante el periodo del tiempo cuando el área bajo la curva de la concentración de la droga en suero en el tiempo, durante cualquier periodo de 8 horas en dicho periodo del tiempo (AUC8hr), no se halla más de aproximadamente 20% sobre y 20% debajo del área promedio bajo la curva de la concentración de la droga en suero, durante un periodo de 8 horas en dicho periodo de tiempo (AUC8hr promedio), es decir, el AUC8hr no se halla más de 20% sobre o 20% por debajo del AUC8hr promedio para la concentración sérica de la droga durante el periodo del tiempo.

[0032] El término "alquilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical monovalente de cadena recta o ramificada de entre uno y veinte átomos de carbono, incluyendo, sin limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-hexilo, y semejantes.

[0033] El término "halo" hace referencia a flúor, cloro, bromo o yodo.

[0034] El término "alcoxilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada unido de forma covalente a la molécula principal a través de una unión -O-. Entre los ejemplos de grupos alcoxilo se incluyen, sin limitaciones, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, n-butoxilo, sec-butoxilo, t-butoxilo y semejantes.

[0035] El término "alquenilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical monovalente, de cadena lineal o ramificada, de entre dos y veinte átomos de carbono, que contiene un enlace doble entre carbonos, e

incluye, sin limitaciones, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y semejantes.

[0036] El término "alquinilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical monovalente, de cadena lineal o ramificada, de entre dos y veinte átomos de carbono, que contiene un enlace triple entre carbonos e incluye, sin limitaciones, 1-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, y semejantes.

[0037] El término "arilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia un radical aromático homocíclico fusionado o no fusionado. Entre los ejemplos de grupos arilo se incluyen, sin limitaciones, fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftacenilo, y semejantes.

[0038] El término "cicloalquilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical que consiste en un sistema de anillos alifático saturados que tiene entre tres y veinte átomos de carbono, que incluye, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y semejantes.

[0039] El término "cicloalquenilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical que consiste en un sistema de anillos alifáticos, que tiene entre tres y veinte átomos de carbono, que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono en el anillo. Entre los ejemplos de grupos cicloalquenilo se incluyen, sin limitaciones, ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y semejantes.

[0040] El término "policicloalquilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical que consiste en un sistema de anillos alifáticos saturado que tiene al menos dos anillos que están fusionados, con o sin carbonos que actúan como cabezas de puente. Entre los ejemplos de grupos policicloalquilo se incluyen, sin limitaciones, biciclo[4.4.0]decanil, biciclo[2.2.1]heptanilo, adamantilo, norbornilo, y semejantes.

[0041] El término "policicloalquenilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical que consiste en un sistema de anillos alifáticos que tiene al menos dos anillos que están fusionados, con o sin carbonos que actúan como cabeza de puente donde al menos uno de los anillos tiene un doble enlace carbono-carbono. Entre los ejemplos de grupos policicloalquenilo se incluyen, sin limitaciones, norbornilenilo, 1,1'-biciclopentenilo, y semejantes.

[0042] El término "hidrocarburo policíclico", utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical que consiste en un sistema de anillos, donde todos los miembros de los anillos son átomos de carbono. Los hidrocarburos policíclicos pueden ser aromáticos o pueden contener una cantidad menor de la cantidad máxima de enlaces dobles no acumulativos. Entre los ejemplos de hidrocarburos policíclicos se incluyen, sin limitaciones, naftilo, dihidronaftilo, indenilo, fluorenilo, y semejantes.

[0043] El término "heterocíclico" o "heterociclilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a un sistema de anillos cíclicos que tiene al menos un anillo no aromático, donde uno o más de los átomos de dicho anillo no son carbonos, es decir, son heteroátomos. Las porciones "heterocíclicas" o "heterocíclicas" monocíclicas no son aromáticas. Las porciones "heterocíclicas" o "heterocíclicas" bicíclicas incluyen un anillo no aromático en el que hay al menos un heteroátomo presente. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, sin limitaciones, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, pirolidinilo, oxazolilo, piranilo, pirrolilo, isoindolina, y semejantes.

[0044] El término "heteroarilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical que consiste en un sistema de anillos aromáticos, donde uno o más átomos de los anillos no son carbonos, es decir, son heteroátomos, ya sea que se trate de un anillo o varios anillos fusionados. En los sistemas de anillos fusionados, los uno o más heteroátomos pueden estar presentes solamente en uno de los anillos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitaciones, benzotiazilo, benzoxazilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, y semejantes.

[0045] El término "heteroátomo", utilizado en la presente documentación, hace referencia, por ejemplo, a oxígeno, azufre y nitrógeno.

[0046] El término "alquilarilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a uno o más grupos arilo agregados a un radical alquilo. Entre los ejemplos de grupos arilalquilo se incluyen, sin limitaciones, bencilo, fenetilo, fenpropilo, fenbutilo, y semejantes.

[0047] El término "cicloalquilalquilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a uno o más grupos cicloalquilo agregados a un

radical alquilo. Entre los ejemplos de cicloalquilalquilo se incluyen, sin limitaciones, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, y semejantes.

[0048] El término “heteroarilalquilo”, utilizado en la presente documentación, hace referencia a uno o más grupos heteroarilo agregados a un radical alquilo. Entre los ejemplos de heteroarilalquilo se incluyen, sin limitaciones, piridilmetilo, furanilmetilo, tiofeniletilo, y semejantes.

[0049] El término “heterociclilalquilo”, utilizado en la presente documentación, hace referencia a uno o más grupos heterociclilo agregados a un radical alquilo. Entre los ejemplos de heterociclilalquilo se incluyen, sin limitaciones, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, tetrahidrofuranilmetilo, pirrolidinilpropilo, y semejantes.

[0050] El término “ariloxilo”, utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical arilo unido de forma covalente a la molécula a través de una unión -O-.

[0051] El término “alquiltiol”, utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada unido a la molécula principal a través de una unión -S-. Entre los ejemplos de grupos alcóxido se incluyen, sin limitaciones, metóxido, etóxido, propóxido, isopropóxido, butóxido, *n*-butóxido, *sec*-butóxido, *t*-butóxido y semejantes.

[0052] El término “ariltiol”, utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical arilo unido de forma covalente a la molécula principal a través de una unión -S-.

[0053] El término “alquilamino”, utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical nitrógeno con uno o más grupos alquilo unidos a él. De esta manera, monoalquilamino hace referencia a un radical nitrógeno con un grupo alquilo unido a él y dialquilamino hace referencia a un radical nitrógeno con dos grupos alquilo unidos a él.

[0054] El término “cianoamino”, utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical nitrógeno con un grupo nitrilo unido a él.

[0055] El término “carbamil”, utilizado en la presente documentación, hace referencia a RNHCOO-.

[0056] Los términos “ceto” y “carbonilo” utilizados en la presente documentación hacen referencia a $C=O$

[0057] El término “carboxilo”, utilizado en la presente documentación, hace referencia a $-COOH$.

[0058] El término “sulfamilo”, utilizado en la presente documentación, hace referencia a $-SO_2NH_2$.

[0059] El término “sulfonilo”, utilizado en la presente documentación, hace referencia a $-SO_2-$.

[0060] El término “sulfinilo”, utilizado en la presente documentación, hace referencia a $-SO-$.

[0061] El término “tiocarbonilo”, utilizado en la presente documentación, hace referencia a $C=S$.

[0062] El término “tiocarboxilo”, utilizado en la presente documentación, hace referencia a $CSOH$.

[0063] Como se lo utiliza en la presente documentación, un radical indica especies con un solo electrón desapareado, de modo tal que las especies que contienen el radical pueden unirse de forma covalente con otras especies. Por lo tanto, en este contexto, un radical no es necesariamente un radical libre. Más bien, un radical indica una porción específica de una molécula más grande. El término “radical” puede utilizarse indistintamente con el término “grupo”.

[0064] Como se lo utiliza en la presente documentación, un grupo sustituido deriva de una estructura progenitora no sustituida en la cual hubo un intercambio de uno o más átomos de hidrógeno por otro átomo o grupo. Cuando hay una sustitución, el o los grupos sustituyentes son uno o más grupos seleccionados individual e independientemente entre C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquenilo, C_1-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 heterocicloalquilo (por ejemplo, tetrahidrofurilo), arilo, heteroarilo, halo (por ejemplo, cloro, bromo, iodo y fluoro), ciano, hidroxilo, C_1-C_6 alcoxilo, ariloxilo, sulfhidrilo (mercapto), C_1-C_6 alquiltio, ariltiol, mono y di- (C_1-C_6) alquilo amino, sales de amonio cuaternario, amino(C_1-C_6)alcoxilo, hidrox(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alquiltiol, cianoamino, nitro, carbamilo, ceto (oxo), carbonilo, carboxilo, glicolilo, glicilo, hidrazino, guanilo, sulfamilo, sulfonilo, sulfinilo, tiocarbonilo, tiocarboxilo, y combinaciones de éstos. Los grupos

protectores que pueden formar los derivados protegidos de los sustituyentes anteriores son conocidos por aquellos entrenados en la técnica y pueden hallarse en referencias tales como Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley and Sons: Nueva York, 1999. Siempre que un sustituyente se describe como "opcionalmente sustituido", dicho sustituyente puede estar sustituido con los sustituyentes anteriores.

[0065] Como se lo usa en la presente documentación, un "enlace hidrógeno" hace referencia a una fuerza atractiva entre un átomo electronegativo (tal como oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno) y un átomo de hidrógeno que está unido de forma covalente con otro átomo electronegativo (tal como oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno). Véase, por ejemplo, Stryer et. al. "Biochemistry", Quinta Edición, 2002, Freeman & Co. N.Y. Típicamente, el enlace hidrógeno se da entre un átomo de hidrógeno y dos electrones no compartidos de otro átomo. Un enlace hidrógeno entre hidrógeno y un átomo electronegativo no unido de forma covalente al hidrógeno puede surgir cuando el átomo de hidrógeno se halla a una distancia de entre aproximadamente 2,5 angstroms y aproximadamente 3,8 angstroms del átomo electronegativo no unido de forma covalente, y el ángulo formado por los tres átomos (el átomo electronegativo unido de forma covalente al hidrógeno, el hidrógeno y el átomo electronegativo unido de forma no covalente al átomo de hidrógeno) presenta una desviación de los 180 grados que es de aproximadamente 45 grados o menos. La distancia entre el átomo de hidrógeno y el átomo electronegativo unido de forma no covalente puede denominarse "longitud del enlace hidrógeno" en la presente documentación, y el ángulo formado por los tres átomos (el átomo electronegativo unido de forma covalente al hidrógeno, el hidrógeno y el átomo electronegativo unido de forma no covalente al átomo de hidrógeno) puede denominarse "ángulo del enlace hidrógeno" en la presente documentación. En algunas instancias, se forman enlaces hidrógeno más fuertes cuando la longitud del enlace hidrógeno es menor, por lo que en algunas instancias, las longitudes de los enlaces hidrógeno pueden variar entre aproximadamente 2,7 angstroms y aproximadamente 3,6 angstroms, o entre aproximadamente 2,9 angstroms y aproximadamente 3,4 angstroms. En algunas instancias, se forman enlaces hidrógeno más fuertes cuando el ángulo del enlace

hidrógeno tiene un carácter más lineal, por lo que en algunas instancias, los ángulos de los enlaces hidrógeno pueden presentar una desviación de los 180 grados que es de aproximadamente 25 grados o menos, o de aproximadamente 10 grados o menos.

[0066] Como se lo usa en la presente documentación, una porción receptora S1' de una proteasa NS3 hace referencia a una porción de la proteasa NS3 que interactúa con el aminoácido localizado en un residuo C-terminal del sitio de corte del polipéptido sustrato cortado por la proteasa NS3 (por ejemplo, las porciones de la proteasa NS3 que interactúan con el aminoácido S en el polipéptido sustrato DLEVVT-STWVLV). Los ejemplos de porciones incluyen, sin limitaciones, los átomos del esqueleto del péptido o las cadenas laterales de los aminoácidos Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42, y Phe43, véase Yao. et. al., Structure 1999, 7, 1353.

[0067] Como se la usa en la presente documentación, una porción receptora S2 de una proteasa NS3 S2 hace referencia a una porción de la proteasa NS3 que interactúa con el aminoácido localizado a dos residuos del extremo N del sitio de corte del polipéptido sustrato cortado por la proteasa NS3 (por ejemplo, las porciones de la proteasa NS3 que interactúan con el aminoácido V en el polipéptido sustrato DLEVVT-STWVLV). Los ejemplos de porciones incluyen, sin limitaciones, los átomos del esqueleto del péptido o las cadenas laterales de los aminoácidos His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81, véase Yao. et. al., Structure 1999, 7, 1353.

[0068] En los compuestos descritos puede haber átomos de carbono asimétricos. Todos esos isómeros, que incluyen diastereoisómeros y enantiómeros, así como las mezclas de éstos, han de quedar incluidos dentro del alcance del compuesto mencionado. En ciertos casos, los compuestos pueden existir en formas tautoméricas. Todas las formas tautoméricas han de quedar incluidas dentro del alcance. De igual modo, cuando los compuestos contienen un grupo alqueno o alqueno, existe la posibilidad de que haya formas isoméricas cis y trans de los compuestos. Quedan contemplados ambos isómeros cis y trans, así como las mezclas de los isómeros cis y trans. De esta manera, las referencias en la presente documentación a un compuesto incluyen todas las formas isoméricas

mencionadas con anterioridad, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0069] En las realizaciones se incluyen diferentes formas, que incluyen derivados polimorfos, solvatos, hidratos, confórmers, sales y prodrogas. Un polimorfo es una composición que tiene la misma fórmula química, pero una estructura diferente. Un solvato es una es una composición formada por solvatación (la combinación de moléculas de solvente con moléculas o iones del soluto). Un hidrato es un compuesto formado mediante la incorporación de agua. Un confórmer es una estructura que es un isómero conformacional. El isomerismo conformacional es el fenómeno de moléculas con la misma fórmula estructural pero conformaciones diferentes (confórmers) de átomos en relación a un enlace que puede rotar. Las sales de los compuestos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Por ejemplo, las sales de los compuestos pueden prepararse por medio de la reacción de una base o un ácido apropiado con un equivalente estequiométrico del compuesto. Una prodroga es un compuesto que es sometido a una biotransformación (conversión química) antes de presentar sus efectos farmacológicos. Por ejemplo, una prodroga puede contemplarse como una droga que contiene grupos protectores especializados, usados de manera transitoria para alterar o eliminar propiedades no deseables en la molécula progenitora. De este modo, las referencias a un compuesto en la presente documentación incluyen todas las formas mencionadas con anterioridad, a menos que el contexto indique claramente lo contrario

[0070] Cuando se proveen rangos de valores, ha de comprenderse que cada valor mencionado, hasta un décimo de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior y el inferior del rango, y cualquier otro valor establecido o mencionado en dicho rango, queda abarcado por las realizaciones. Los límites superiores e inferiores de estos rangos menores pueden quedar incluidos de forma independiente en los rangos menores, y también están abarcados por la invención y sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el rango mencionado. Cuando el rango establecido incluye

uno o ambos limites, los rangos que excluyen ambos limites también están incluidos en las realizaciones.

[0071] A menos que se los defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en la presente documentación, tienen el mismo significado que el que le asigna comúnmente aquél entrenado en la técnica a quien le conciernen las realizaciones. A pesar que cualquier método y material similar o equivalente a aquellos descritos en la presente también puede ser utilizado en la práctica o la evaluación de las realizaciones, los métodos y materiales preferidos se describirán a continuación. Todas las publicaciones mencionadas en la presente documentación quedan incorporadas en la presente documentación a modo de referencia para exponer y describir los métodos y/o materiales en conexión con los cuales se citan dichas publicaciones.

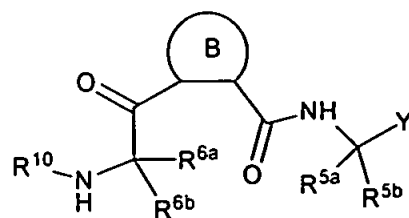
[0072] Vale destacar que, como se los utiliza en la presente documentación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/a", "uno" y "el/la" incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, en referencia a "un método" se incluye una pluralidad de dichos métodos, y en referencia a "una dosis" se incluyen referencias a una o más dosis, y equivalentes de éstas conocidos por aquellos entrenados en la técnica, a así sucesivamente.

[0073] En las presentes realizaciones se proporcionan compuestos de Fórmula I, así como composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden cualquier compuesto de Fórmula I. Un compuesto de la invención es útil para el tratamiento de una infección de HCV y otros trastornos, como se describirá más adelante.

[0074] En las presentes realizaciones se proporcionan compuestos de Fórmula II, así como composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden cualquier compuesto de Fórmula II. Un compuesto de la invención es útil para el tratamiento de una infección de HCV y otros trastornos, como se describirá más adelante.

Composiciones

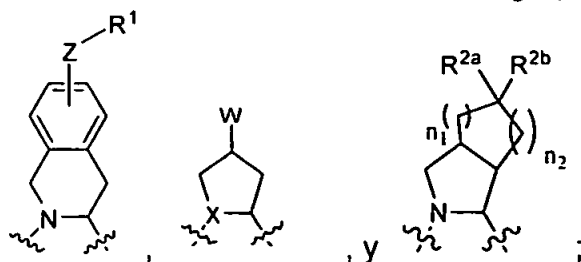
[0075] Las presentes realizaciones proveen compuestos de la fórmula general I:



(I)

en donde:

B es un anillo seleccionado entre el grupo formado por



Z es un enlace, O, CH₂, NH o S;

X es N o CH;

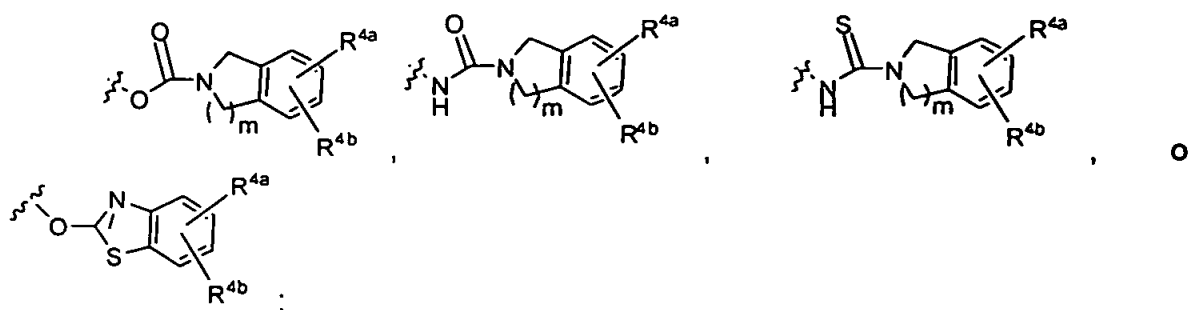
n₁ es 0, 1, 2 o 3;

n₂ es 0 o 1;

R¹ es H, C₁₋₇ alquilo, C₁₋₇ alquilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, benciloxi, o bencilo sustituido;

R^{2a} y R^{2b} son en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido;

W es hidrógeno, OR^{3a}, O(CO)R^{3a}, O(CO)NR^{3a}R^{3b}, SR^{3a}, NHR^{3a}, NH(CO)R^{3a}, CHR^{3a}R^{3b}, NH(CS)R^{3a}, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido,



R^{3a} y R^{3b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil-alquilo C₄₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido, aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo

opcionalmente sustituido, sistema de anillos bicíclico opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido;

m es 1 o 2;

R^{4a} y R^{4b} son en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $S(O)R^7$, $S(O)_2R^7$, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquiltio C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, o alquilamino C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor;

R^7 y R^8 son en forma independiente alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} y R^{5b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, C_{1-8} cicloalquil-alquilo, alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido; como alternativa R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido;

R^{6a} y R^{6b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, cicloalquil-alquilo C_{4-7} , arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido; como alternativa R^{6a} y R^{6b} se toman juntos para formar un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^{8a} y R^{8b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterocíclico C_{3-8} opcionalmente sustituido;

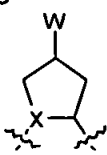
Y se selecciona entre el grupo formado por $-C(O)NHS(O)_2R^{9a}$, $-C(O)NHS(O)_2NR^{9a}R^{9b}$, $-C(O)NHS(O)R^{9a}$, $-C(O)NHS(O)NR^{9a}R^{9b}$, $-C(O)C(O)OH$, $-$

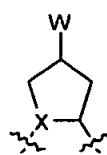
$C(O)NHR^{9a}$, $-C(O)R^{9a}$, $-C(O)OR^{9a}$, $-C(O)NHC(O)R^{9a}$, $-C(O)OH$, $-C(O)C(O)NR^{9a}R^{9b}$, y $-C(O)NHOR^{9a}$; y

R^{9a} y R^{9b} son en forma independiente hidrógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo C_{4-9} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-9} , heteroaril-alquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, o $NR^{9a}R^{9b}$ forma un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de tres a seis miembros;

R^{10} es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, $C(O)R^{8a}$, $C(O)OR^{8a}$, $C(O)NR^{8a}R^{8b}$, $C(S)NR^{8a}R^{8b}$, OR^{8a} , $S(O)_2R^{8a}$, heterocíclico C_{3-8} , alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquiltio C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, y alquilamino C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, y alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor o ciano;

con las siguientes salvedades:

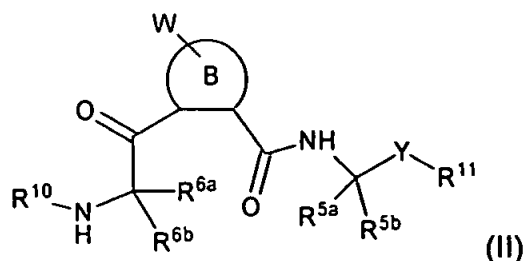
si B es , X es N, y W es OR^{3a} , luego R^{3a} no es quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, o naftalenilo opcionalmente sustituido, o naftalenilmetilo; y

si B es , X es N, W es H, y Y es $-C(O)OH$ luego R^7 no es acridinilo opcionalmente sustituido o 1,3,5-triazinilo opcionalmente sustituido.

[0076] Las presentes realizaciones proveen un método de inhibir la actividad de la proteasa NS3/NS4 que comprende poner en contacto una proteasa NS3/NS4 con un compuesto incluido en la presente.

[0077] Las presentes realizaciones proveen un método de tratamiento de la hepatitis mediante la modulación de la proteasa NS3/NS4 que comprende poner en contacto una proteasa NS3/NS4 con un compuesto incluido en la presente.

[0078] Las realizaciones proveen compuestos que tienen la fórmula general II:



o una sal, prodroga o éster aceptable para uso farmacéutico del mismo, en donde:

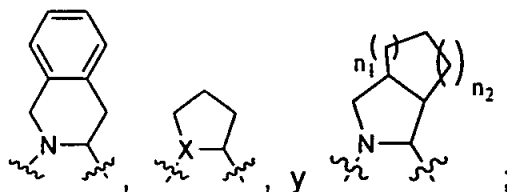
R^{5a} y R^{5b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, C_{1-8} cicloalquil-alquilo, alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido; como alternativa R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido;

R^{6a} y R^{6b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, cicloalquil-alquilo C_{4-7} , arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido; como alternativa R^{6a} y R^{6b} se toman juntos para formar un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^{10} es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, $C(O)R^{8a}$, $C(O)OR^{8a}$, $C(O)NR^{8a}R^{8b}$, $C(S)NR^{8a}R^{8b}$, OR^{8a} , $S(O)_2R^{8a}$, heterocíclico C_{3-8} , alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquiltio C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alquilamino C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, y alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor o ciano;

R^{8a} y R^{8b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterocíclico C_{3-8} opcionalmente sustituido;

B es un sistema de anillos seleccionado entre el grupo formado por:



n_1 es 0, 1, 2 o 3;

n_2 es 0 o 1;

X es N o CH;

Y es un grupo configurado para enlazarse por puente de hidrógeno a una porción His57 imidazol de una proteasa NS3 y para enlazarse por puente de hidrógeno a un átomo de nitrógeno de Gly137 de una proteasa NS3;

R^{11} es un grupo configurado para formar una interacción no polar con al menos una porción receptora S1' de una proteasa NS3 seleccionado entre el grupo formado por Lys136, Gly137, Ser138, His57, Gly58, Gln41, Gly42, y Phe43; y

W es un grupo configurado para formar una interacción no polar con al menos una porción receptora S2 de una proteasa NS3 seleccionados entre el grupo formado por His57, Arg155, Val78, Asp79, y Gln80.

[0079] En la presente documentación también se proporcionan compuestos que contienen porciones configuradas para interactuar con regiones particulares, residuos de aminoácidos particulares o átomos particulares de la proteasa NS3. Algunos compuestos proporcionados en la presente documentación contienen una o más porciones configuradas para formar un enlace hidrógeno con una proteasa NS3 en una región, un residuo de aminoácido o un átomo particular. Algunos compuestos proporcionados en la presente documentación contienen una o más porciones configuradas para formar una interacción no polar con una proteasa NS3 en una región, un residuo de aminoácido o un átomo particular. Por ejemplo, el compuesto que tiene la fórmula general II puede contener una o más porciones que forman un enlace hidrógeno con un átomo del esqueleto del péptido o una porción de la cadena lateral,

localizado en el sitio de unión a sustrato de la proteasa NS3. En otro ejemplo, el compuesto que tiene la fórmula general II puede contener una o más porciones que forman interacciones no polares con uno o más átomos del esqueleto del péptido o la cadena lateral, localizados en la porción de unión a sustrato de la proteasa NS3.

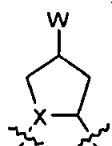
[0080] Como se lo proporciona en el compuesto que tiene la fórmula general II, Y puede estar configurado para formar un enlace hidrógeno con un átomo del esqueleto del péptido o una porción de la cadena lateral, localizado en la porción de unión a sustrato de la proteasa NS3, incluyendo, sin limitaciones, la porción de imidazol His57 de la proteasa NS3 y el átomo de nitrógeno Gly137 de la proteasa NS3. En algunas instancias, Y puede estar configurado para formar un enlace hidrógeno con la porción de imidazol His57 de la proteasa NS3 y el átomo de nitrógeno Gly137 de la proteasa NS3.

[0081] El grupo R^{11} del compuesto que tiene la fórmula general II puede estar configurado para formar una interacción no polar con uno o más átomos del esqueleto del péptido o la cadena lateral, localizados en la porción de unión a sustrato de proteasa NS3, incluyendo, sin limitaciones, los residuos de aminoácidos que forman la porción receptora S1' de la proteasa NS3. Por ejemplo, el grupo R^{11} puede formar una interacción no polar con al menos un aminoácido seleccionado entre Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42, y Phe43.

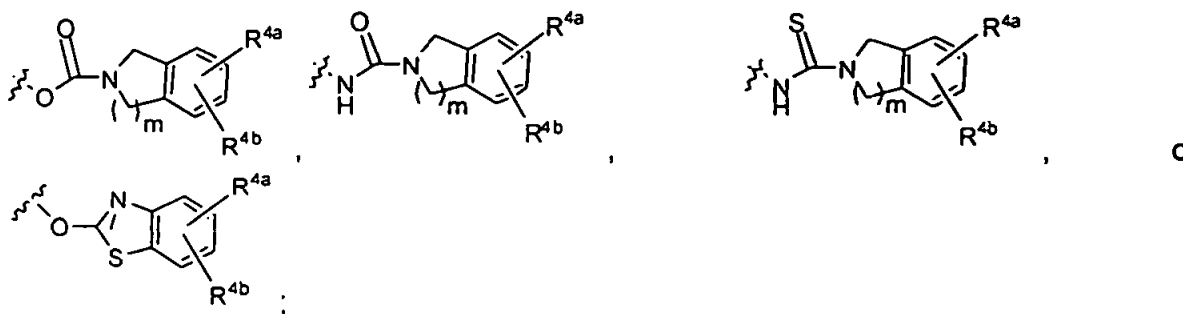
[0082] El grupo W del compuesto que tiene la fórmula general II puede estar configurado para formar una interacción no polar con uno o más átomos del esqueleto del péptido o la cadena lateral, localizados en la porción de unión a sustrato de la proteasa NS3, incluyendo, sin limitaciones, los residuos de aminoácidos que forman la porción receptora S2 de la proteasa NS3. Por ejemplo, el grupo W puede formar una interacción no polar con al menos un aminoácido seleccionado entre His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81. El grupo W también puede estar configurado para formar un enlace hidrógeno con uno o más átomos del esqueleto del péptido o la cadena lateral, localizados en la porción de unión a sustrato de la proteasa NS3, incluyendo, sin limitaciones, los residuos de aminoácidos que forman la porción receptora S2 de la proteasa NS3. Por ejemplo,

el grupo W puede formar un enlace hidrógeno con al menos un aminoácido seleccionado entre His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81. En algunas instancias, W puede formar una interacción no polar y un enlace hidrógeno con uno o más átomos del esqueleto del péptido o la cadena lateral, localizados en la porción de unión a sustrato de proteasa NS3, donde los aminoácidos pueden seleccionarse entre His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81. Estos enlaces hidrógeno e interacciones no polares pueden darse con el mismo residuo de aminoácido o con residuos de aminoácidos diferentes en la porción receptora S2 de la proteasa NS3. En algunas realizaciones, W puede seleccionarse del grupo que consiste en arilo no sustituido, arilo sustituido, heteroarilo no sustituido, heteroarilo sustituido, heterocíclico no sustituido y heterocíclico sustituido.

[0083] En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (II), B y W tomados juntos forman un anillo que tiene la siguiente estructura:



donde W es



R^{4a} y R^{4b} son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $S(O)R^7$, $S(O)_2R^7$, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-8} alcoxilo opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, un grupo C_{1-8} alquiltiol opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-8} alquilamino opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; y

R^7 y R^8 son independientemente alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0084] En algunas realizaciones, varios átomos del compuesto de fórmula II pueden tener una quiralidad particular.

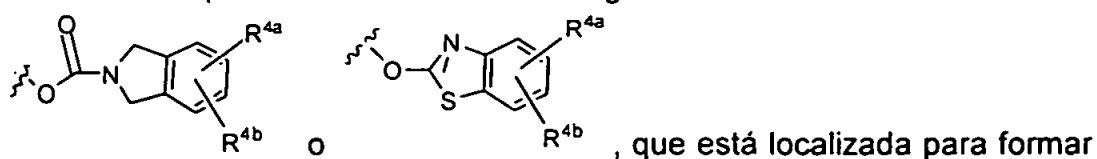
[0085] En la Tabla 1 y la descripción posterior se proporcionan ejemplos de compuestos de fórmula I.

[0086] En realizaciones preferidas, se proporciona un método para el tratamiento de una infección de virus de hepatitis C en un individuo, donde el método comprende administrarle al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto preferido

[0087] En realizaciones preferidas, se proporciona un método para el tratamiento de la fibrosis hepática en un individuo, donde el método comprende administrarle a un individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto preferido.

[0088] En realizaciones preferidas, se proporciona un método para aumentar la función hepática en un individuo que tiene una infección de virus de hepatitis C, donde el método comprende administrarle a un individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto preferido.

[0089] En las realizaciones preferidas de compuestos de fórmula II se proporcionan compuestos donde W tiene la siguiente estructura:



una interacción de enlace hidrógeno con al menos una porción receptora S2 de la proteasa NS3 y se selecciona del grupo que consiste en His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81.

[0090] Además, en las presentes realizaciones se proporcionan composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden compuestos de fórmula general I, incluyendo sales, ésteres u otros derivados de éstos. Además, en las presentes realizaciones se proporcionan composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden compuestos de fórmula general II, incluyendo sales, ésteres u otros derivados de éstos. Una composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de la invención y un excipiente aceptable para el uso farmacéutico. En la técnica se conoce una gran variedad de excipientes aceptables para el uso farmacéutico, por lo que no es necesario describirlos detalladamente en la presente documentación. Los excipientes aceptables para el uso farmacéutico han sido ampliamente descritos en una variedad de publicaciones, incluyendo, por ejemplo, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 2ª edición, Lippincott,

Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., editores, 7ª edición, Lippincott, Williams, & Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., editores, 3ª edición. Amer. Pharmaceutical Assoc.

[0091] El público puede obtener fácilmente excipientes aceptables para el uso farmacéutico, tales como, por ejemplo, vehículos, coadyuvantes, vehículos o diluyentes. Más aún, el público puede obtener fácilmente sustancias auxiliares aceptables para el uso farmacéutico, tales como, por ejemplo, agentes para ajustar el pH y amortiguadores del pH, agentes para ajustar la tonicidad, estabilizadores, agentes humectantes, etcétera.

[0092] En muchas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe la actividad enzimática de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (HCV). Es posible determinar fácilmente si un compuesto de la invención inhibe la proteasa NS3 del HCV usando cualquier método conocido. Los métodos típicos incluyen determinar si una poliproteína del HCV u otro polipéptido que comprende un sitio de reconocimiento NS3 es cortada o no por NS3 en presencia del agente. En muchas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe la actividad enzimática de NS3 al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, o más, en comparación con la actividad enzimática de NS3 en ausencia del compuesto.

[0093] En muchas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe la actividad enzimática de una proteasa NS3 del HCV con una IC_{50} menor que aproximadamente 50 μ M, por ejemplo, un compuesto de la invención inhibe una proteasa NS3 del HCV con una IC_{50} menor que aproximadamente 40 μ M, menor que aproximadamente 25 μ M, menor que aproximadamente 10 μ M, menor que aproximadamente 1 μ M, menor que aproximadamente 100 nM, menor que aproximadamente 80 nM, menor que aproximadamente 60 nM, menor que

aproximadamente 50 nM, menor que aproximadamente 25 nM, menor que aproximadamente 10 nM o menor que aproximadamente 1 nM, o menor.

[0094] En varias realizaciones, un compuesto de la invención inhibe la actividad enzimática de una helicasa NS3 del virus de la hepatitis C (HCV). Es posible determinar fácilmente si un compuesto de la invención inhibe la helicasa NS3 del HCV usando cualquier método conocido. En muchas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe la actividad enzimática de NS3 al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 90%, o más, en comparación con la actividad enzimática de NS3 en ausencia del compuesto.

[0095] En muchas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe la replicación viral del HCV. Por ejemplo, un compuesto de la invención inhibe la replicación viral del HCV en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 90% o más, en comparación con la replicación viral del HCV en ausencia del compuesto. Es posible determinar fácilmente si un compuesto de la invención inhibe la replicación viral de HCV usando métodos conocidos en la técnica, que incluye un ensayo de replicación viral *in vitro*.

Tratamiento de una infección de virus de hepatitis

[0096] Los métodos y las composiciones descritas en la presente generalmente son útiles en el tratamiento de una infección de HCV.

[0097] Es posible determinar si un método de la invención es eficaz en el tratamiento de una infección de HCV a través de la reducción de la carga viral, la reducción en el tiempo para la seroconversión (virus no detectable en el

suero del paciente), el incremento de la tasa de respuesta viral sostenida en la terapia, la reducción de la morbilidad o la mortalidad en resultados clínicos, u otros indicadores de la respuesta a la enfermedad.

[0098] En general, una cantidad eficaz de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para reducir la carga viral u obtener una respuesta viral sostenida a la terapia.

[0099] Es posible determinar si un método de la invención es eficaz en el tratamiento de una infección de HCV midiendo la carga viral, o un parámetro asociado con la infección de HCV, que incluye, sin limitaciones, fibrosis hepática, elevaciones en los niveles de transaminasas séricas, y actividad necroinflamatoria en el hígado. Los indicadores de fibrosis hepática se describirán con mayor detalle más adelante.

[0100] El método incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, opcionalmente en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes antivirales adicionales. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para reducir las titulaciones virales hasta niveles no detectables, por ejemplo, entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 5000, entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 500 copias de genoma/ml de suero. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una que es eficaz para reducir la carga viral hasta menos de 100 copias de genoma /ml de suero.

[0101] En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para lograr una reducción de 1,5-log, de 2-log, de 2,5-log, de 3-log, de 3,5-log, de 4-log, de 4,5-log, o de 5-log en la titulación viral en el suero del individuo.

[0102] En varias realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para lograr una respuesta viral sostenida, por ejemplo, ARN de HCV no detectable o sustancialmente no detectable (por ejemplo, menos de aproximadamente 500, menos de aproximadamente 400, menos de aproximadamente 200 o menos de aproximadamente 100 copias de genoma por mililitro de suero) en el suero del paciente durante un período de al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente dos meses, al menos aproximadamente tres meses, al menos de aproximadamente cuatro meses, al menos de aproximadamente cinco meses, o al menos de aproximadamente seis meses luego de la finalización de la terapia.

[0103] Tal como se indicó con anterioridad, es posible determinar si un método de la invención es eficaz en el tratamiento de una infección de HCV midiendo un parámetro asociado con infección de HCV, tal como la fibrosis hepática. Los métodos para determinar el grado de fibrosis hepática se describirán en detalle más adelante. En algunas realizaciones, el nivel de un marcador de la fibrosis hepática en suero indica el grado de fibrosis hepática.

[0104] A modo de ejemplo no limitativo, se miden los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica usando métodos convencionales. En general, un nivel de ALT de menos de aproximadamente 45 unidades internacionales se considera normal. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad eficaz para reducir los niveles de ALT a menos de aproximadamente 45 IU/ml de suero.

[0105] Una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para reducir el nivel de un marcador de la fibrosis hepática en suero en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos

aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75% o al menos aproximadamente 80%, o más, en comparación con el nivel del marcador en un individuo no tratado, o en individuos tratados con placebo. Entre los métodos para medir marcadores séricos se incluyen métodos inmunológicos, por ejemplo, ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA), radioinmunoensayos, y semejantes, usando un anticuerpo específico para un marcador sérico determinado.

[0106] En varias realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y un agente antiviral adicional es una cantidad sinérgica. Como se la utiliza en la presente documentación, una "combinación sinérgica" o una "cantidad sinérgica" de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y un agente antiviral adicional es una dosificación combinada que es más eficaz en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una infección de HCV que la mejora creciente en el resultado del tratamiento que se podría predecir o esperar de una combinación solamente aditiva de (i) el beneficio terapéutico o profiláctico del compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, cuando se administra en la misma dosificación que una monoterapia y (ii) el beneficio terapéutico o profiláctico del agente antiviral adicional cuando se administra en la misma dosificación que una monoterapia.

[0107] En algunas realizaciones, una cantidad seleccionada de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y una cantidad seleccionada de un agente antiviral adicional son eficaces cuando se utilizan en una terapia de combinación para una enfermedad, pero la cantidad seleccionada del compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y/o la cantidad seleccionada de un agente antiviral adicional no es eficaz cuando se utiliza en una monoterapia para la enfermedad. De este modo, las realizaciones abarcan (1) regímenes en los que una cantidad seleccionada del agente antiviral adicional potencia el beneficio terapéutico de una cantidad seleccionada del compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, cuando se utiliza en una terapia de combinación para una enfermedad, donde la cantidad seleccionada del agente antiviral adicional no provee un beneficio terapéutico cuando se utiliza en una monoterapia para la

enfermedad (2) regímenes donde una cantidad seleccionada del compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, potencia el beneficio terapéutico de una cantidad seleccionada del agente antiviral adicional cuando se utiliza en una terapia de combinación para una enfermedad, donde la cantidad seleccionada del compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, no provee un beneficio terapéutico cuando se utiliza en una monoterapia para la enfermedad y (3) regímenes donde una cantidad seleccionada del compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y una cantidad seleccionada del agente antiviral adicional provee un beneficio terapéutico cuando se utiliza en una terapia de combinación para una enfermedad, donde cada una de las cantidades seleccionadas del compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y el agente antiviral adicional, respectivamente, no provee un beneficio terapéutico cuando se utiliza en una monoterapia para la enfermedad. Como se la utiliza en la presente documentación, una "cantidad sinérgicamente eficaz" de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y un agente antiviral adicional, y sus equivalentes gramáticos, incluye cualquier régimen abarcado por cualquiera de las opciones (1) a (3) de anteriores.

Fibrosis

[0108] En las realizaciones se proveen métodos para el tratamiento de la fibrosis hepática (incluyendo formas de fibrosis hepática que son el resultado o están asociadas con la infección de HCV), que generalmente incluyen la administración de una cantidad terapéutica de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales. Más adelante se exponen las cantidades eficaces de los compuestos de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, con y sin uno o más agentes antivirales adicionales, así como los regímenes de dosificación

[0109] La eficacia de un tratamiento con un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, para reducir la fibrosis hepática se determina con cualquiera de las diversas técnicas reconocidas para medir la fibrosis hepática y la función hepática. La reducción de la fibrosis hepática se determina analizando una biopsia de hígado. Un análisis de biopsia de hígado comprende evaluar dos componentes

principales: la necroinflamación, evaluada a través del "grado", como medida de la severidad y la actividad de la enfermedad en curso, y las lesiones de fibrosis y remodelación parenquimatosa o vascular, evaluadas como "estadio", que reflejan la progresión de la enfermedad a largo plazo. Ver, por ejemplo, Brunt (2000) *Hepatol.* 31:241-246; y METAVIR (1994) *Hepatology* 20:15-20. Se asigna una calificación sobre la base del examen de la biopsia de hígado. Hay una serie de sistemas de calificaciones estandarizados que proporcionan una evaluación cuantitativa del grado y la severidad de la fibrosis. Incluyen las escalas de calificación METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig, e Ishak.

[0110] La escala METAVIR se basa en el análisis de diversas características de una biopsia hepática, que incluyen la fibrosis (fibrosis portal, fibrosis centrolobular, y cirrosis); la necrosis (necrosis lobulillar y lobular, retracción acidófila y degeneración vacuolar); la inflamación (inflamación del tracto portal, acumulaciones linfoides portales y distribución de la inflamación portal); las alteraciones de los conductos biliares y el índice de Knodell (calificaciones de necrosis periportal, necrosis lobular, inflamación portal, fibrosis, y actividad global de la enfermedad). Las definiciones de cada estadio de la escala METAVIR son las siguientes: calificación: 0, sin fibrosis; calificación: 1, agrandamiento en estrella del tracto portal, pero sin la formación de tabiques; calificación: 2, agrandamiento del tracto portal con la formación de tabiques escasos; calificación: 3, numerosos tabiques sin cirrosis; y calificación: 4, cirrosis.

[0111] La escala de Knodell, llamada también Índice de Actividad de la Hepatitis, clasifica las muestras sobre la base de calificaciones en cuatro categorías histológicas: I. Necrosis periportal y/o necrosis anastomótica; II. Degeneración intralobular y necrosis focal; III. Inflamación portal; y IV. Fibrosis. En el sistema de estadios de Knodell, las calificaciones son las siguientes: calificación: 0, sin fibrosis; calificación: 1, fibrosis leve (expansión fibrosa portal); calificación: 2, fibrosis moderada; calificación: 3, fibrosis severa (fibrosis anastomótica); y calificación: 4, cirrosis. A mayor calificación, mayor severidad del daño tisular hepático. Knodell (1981) *Hepatol.* 1:431.

[0112] En la escala de Scheuer, las calificaciones son las siguientes: calificación: 0, sin fibrosis; calificación: 1, tractos portales agrandados, fibróticos;

calificación: 2, tabiques periportales o portales-portales, pero con arquitectura conservada; calificación: 3, fibrosis con alteración de la arquitectura, pero sin cirrosis evidente; calificación: 4, cirrosis probable o definida. Scheuer (1991) J. Hepatol. 13:372.

[0113]La escala de Ishak está descrita en Ishak (1995) J. Hepatol. 22:696-699. Estadio 0, sin fibrosis; Estadio 1, expansión fibrosa de algunas áreas portales, con o sin tabiques fibrosos cortos; Estadio 2, expansión fibrosa de la mayoría de las áreas portales, con o sin tabiques fibrosos cortos; Estadio 3, expansión fibrosa de la mayoría de las áreas portales con anastomosis ocasionales portales a portales (P-P); Estadio 4, expansión fibrosa de las áreas portales con marcadas anastomosis (P-P) así como portales-centrales (P-C); Estadio 5, anastomosis marcada (P-P y/o P-C) con nódulos ocasionales (cirrosis incompleta); Estadio 6, cirrosis, probable o definida.

[0114]El beneficio de la terapia antifibrótica también puede medirse usando la escala de Child-Pugh, que comprende un sistema de puntos de componentes múltiples basado en las anomalías en el nivel de bilirrubina en suero, el nivel de albúmina en suero, el tiempo de la protrombina, la presencia y la severidad de ascitis, y la presencia y la severidad de encefalopatía. Sobre la base de la presencia y la severidad de la anomalía de estos parámetros, los pacientes pueden clasificarse en una de tres categorías de severidad creciente de la enfermedad clínica: A, B o C.

[0115]En algunas realizaciones, una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que produce un cambio en una unidad o más en el estadio de fibrosis sobre la base de biopsias de hígado pre y post-terapia. En realizaciones particulares, una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, reduce la fibrosis hepática en al menos una unidad en la escala METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig, o Ishak.

[0116]También pueden usarse los índices secundarios o indirectos de la función hepática para evaluar la eficacia del tratamiento con un compuesto de

compuesto de Fórmula I o Fórmula II. Como indicador de la eficacia de un método de tratamiento de la invención también puede medirse la evaluación morfométrica semiautomatizada computarizada del grado cuantitativo de fibrosis hepática, sobre la base de la coloración específica del colágeno y/o los marcadores de fibrosis hepática en suero. Entre los índices secundarios de la función hepática se incluyen, sin limitaciones, los niveles de transaminasas, el tiempo de la protrombina, el bilirrubina, recuento de plaquetas, la presión portal, el nivel de albúmina y la evaluación del acalificación de Child-Pugh.

[0117] Una cantidad eficaz de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para aumentar un índice de función hepática al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75% o al menos aproximadamente 80%, o más, en comparación con el índice de función hepática en un individuo no tratado o un individuo tratado con placebo. Aquellos entrenados en la técnica podrán medir fácilmente dichos índices de la función hepática usando métodos de ensayo convencionales, muchos de los cuales están disponibles comercialmente y se utilizan comúnmente en el ámbito clínico.

[0118] También pueden medirse marcadores séricos de fibrosis hepática como un indicativo de la eficacia de un método de tratamiento de la invención. Entre los marcadores de fibrosis hepática se incluyen, sin limitaciones, el hialuronato, el extremo N del péptido procolágeno III, el dominio 7S del colágeno tipo IV, el extremo C del péptido procolágeno I y la laminina. Entre otros marcadores bioquímicos adicionales de fibrosis hepática se incluyen la α -2-macroglobulina, la haptoglobina, la gammaglobulina, la apolipoproteína A y la gamma glutamil transpeptidasa

[0119] Una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para reducir un nivel de un marcador de fibrosis hepática en suero en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o más, en comparación con el nivel del marcador en un individuo no tratado o un individuo tratado con placebo. Aquellos entrenados en la técnica podrán medir fácilmente dichos marcadores séricos de fibrosis hepática usando métodos de ensayo convencionales, muchos de los cuales están disponibles comercialmente y son utilizados comúnmente en el ámbito clínico. Entre los métodos para medir los marcadores séricos se incluyen métodos inmunológicos, por ejemplo, ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA), radioinmunoensayos y semejantes, usando un anticuerpo específico para un marcador sérico determinado.

[0120] También pueden usarse ensayos cuantitativos de la reserva funcional hepática para evaluar la eficacia del tratamiento con un agonista del receptor de interferón y pirfenidona (o un análogo de pirfenidona). Éstos incluyen la eliminación de verde de indocianina (ICG), la capacidad de eliminación de la galactosa (GEC), la prueba de la aminopirina en el aire espirado (ABT), la eliminación de antipirina, la eliminación de monoetilglicina-xilidida (MEG-X) y la eliminación de cafeína.

[0121] Como se la emplea en la presente documentación, una "complicación asociada con la cirrosis del hígado" hace referencia a un trastorno que es una secuela de una enfermedad hepática descompensada, que ocurre posteriormente y como resultado del desarrollo de una fibrosis hepática, e incluye, sin limitaciones, el desarrollo de ascitis, las hemorragias por várices esofágicas, la hipertensión portal, la ictericia, la insuficiencia hepática progresiva, la

encefalopatía, el carcinoma hepatocelular, la insuficiencia hepática que requiere un trasplante de hígado, y la mortalidad por causa hepática.

[0122]Una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es eficaz para reducir la incidencia (por ejemplo, la probabilidad de que un individuo lo desarrolle) de un trastorno asociado con la cirrosis hepática en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o más, en comparación con un individuo no tratado, o un individuo tratado con placebo.

[0123]Aquellos entrenados en la técnica pueden determinar fácilmente si el tratamiento con un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es eficaz para reducir la incidencia de un trastorno asociado con cirrosis hepática.

[0124]La reducción de la fibrosis hepática aumenta la función del hígado. De este modo, en las realizaciones se proveen métodos para aumentar la función hepática que generalmente comprenden la administración de una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales. Entre las funciones hepáticas se incluyen, sin limitaciones, la síntesis de proteínas, tales como proteínas séricas (por ejemplo, albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo, alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa, γ -glutamyltranspeptidasa, etcétera), la síntesis de bilirrubina, la síntesis colesterol y la síntesis de ácidos biliares; una función metabólica hepática que incluye, sin limitaciones, el metabolismo de carbohidratos, el metabolismo de aminoácidos y amoníaco, el metabolismo de hormonas y el metabolismo de lípidos; la detoxificación de drogas exógenas; una

función hemodinámica, que incluye hemodinamia esplénica y portal; y semejantes.

[0125] Aquellos entrenados en la técnica pueden evaluar fácilmente si una función hepática está o no aumentada usando pruebas bien establecidas de función hepática. Así, la síntesis de marcadores de la función hepática, tales como la albúmina, la fosfatasa alcalina, la alanina transaminasa, la aspartato transaminasa, la bilirrubina, etcétera, puede evaluarse midiendo el nivel de dichos marcadores en suero, usando ensayos inmunológicos y enzimáticos convencionales. La circulación esplénica y hemodinamia portal pueden medirse a través de la presión de enclavamiento y/o la resistencia hepática, usando métodos convencionales. Las funciones metabólicas pueden medirse determinando el nivel de amoníaco en suero.

[0126] Es posible determinar si las proteínas séricas secretadas normalmente por el hígado se encuentran en el rango normal midiendo los niveles de dichas proteínas con ensayos inmunológicos y enzimáticos convencionales. Aquellos entrenados en la técnica conocen los límites normales de dichas proteínas séricas. Los siguientes son ejemplos con carácter ilustrativo. El nivel normal de alanina transaminasa es de aproximadamente 45 UI por mililitro de suero. Los límites normales de aspartato transaminasa son de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40 unidades por litro de suero. La bilirrubina se dosifica usando métodos convencionales. Los niveles normales de bilirrubina son usualmente de menos de aproximadamente 1,2 mg/dl. Los niveles de albúmina sérica se dosifican usando métodos convencionales. Los niveles normales de albúmina sérica son de entre aproximadamente 35 y aproximadamente 55 g/l. La prolongación del tiempo de protrombina se mide usando los métodos convencionales. El tiempo de protrombina normal es de menos de aproximadamente 4 segundos más prolongado que el control.

[0127] Una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una que es eficaz para aumentar la función hepática en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos

aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, o más. Por ejemplo, una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad eficaz para reducir un nivel elevado de un marcador sérico de la función hepática en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, o más, o para reducir el nivel del marcador sérico de la función hepática a un rango normal. Una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, también es una cantidad eficaz para incrementar un nivel reducido de un marcador sérico de la función hepática en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, o más, o para aumentar el nivel de un marcador sérico de la función hepática a un rango normal.

Dosificaciones, Formulaciones, y Rutas de Administración

[0128] En los métodos de la invención, el o los agentes activos (por ejemplo, el compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales) pueden administrarse al huésped usando cualquier medio conveniente que permita producir el efecto terapéutico deseado. De este modo, el agente puede incorporarse en diferentes formulaciones para la administración terapéutica. Más particularmente, los agentes de las realizaciones pueden formularse en composiciones farmacéuticas combinándolos con vehículos o diluyentes aceptables apropiados, y pueden formularse en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles.

Formulaciones

[0129]El o los agentes mencionados con anterioridad pueden) formularse usando reactivos y métodos reconocidos. Las composiciones se proveen en formulación con uno o más excipientes aceptables para el uso farmacéutico. En la técnica se conoce una gran variedad de excipientes adecuados para el uso farmacéutico, por lo que no es necesario describirlos en detalle en la presente documentación. Los excipientes aceptables para el uso farmacéutico se han descrito ampliamente en una variedad de publicaciones, incluyendo, por ejemplo, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel y col., editores, 7ª edición, Lippincott, Williams, & Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe y col., editores, 3ª edición Amer. Pharmaceutical Assoc.

[0130]El público puede obtener fácilmente excipientes aceptables para el uso farmacéutico, tales como, por ejemplo, vehículos, coadyuvantes, transportes o diluyentes. Más aún, el público puede obtener fácilmente sustancias auxiliares aceptables para el uso farmacéutico, tales como, por ejemplo agentes para ajustar el pH y amortiguadores del pH, agentes para ajustar la tonicidad, estabilizadores, agentes humectantes, etcétera.

[0131]En algunas realizaciones, se formula un agente en una solución acuosa amortiguadora de pH. Entre las soluciones acuosas amortiguadoras adecuadas se incluyen, sin limitaciones, soluciones amortiguadoras con acetato, succinato, citrato y fosfato con una capacidad que varía entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 100 mM. En algunas realizaciones, la solución acuosa amortiguadora del pH incluye reactivos que proveen una solución isotónica. Dichos reactivos incluyen, sin limitaciones, cloruro de sodio y azúcares, por ejemplo, manitol, dextrosa, sacarosa, etcétera. En algunas realizaciones, la solución acuosa amortiguadora del pH incluye además un agente tensioactivo no iónico, tal como polisorbato 20 u 80. Opcionalmente, las formulaciones pueden incluir además un conservante. Los conservantes apropiados incluyen, sin limitaciones, un alcohol bencílico, fenol, clorobutanol, cloruro de benzalconio, etcétera. En muchos casos, la formulación se almacena a aproximadamente 4°C. Las formulaciones también pueden liofilizarse, en cuyo caso generalmente

incluyen crioprotectores, tales como sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, manitol, etcétera. Las formulaciones liofilizadas pueden almacenarse durante períodos de tiempo extendidos, incluso a temperatura ambiente.

[0132] Por consiguiente, la administración de los agentes puede llevarse a cabo de varias maneras, que incluyen la administración oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, subcutánea, intramuscular, transdérmica, intratraqueal, etcétera. En muchas realizaciones, la administración se realiza por inyección en bolo, por ejemplo, mediante la inyección subcutánea de un bolo, la inyección intramuscular de un bolo, etcétera.

[0133] Las composiciones farmacéuticas de las realizaciones pueden administrarse en forma oral, parenteral o a través de un depósito implantado. Se prefiere la administración oral o la administración por inyección.

[0134] La administración subcutánea de una composición farmacéutica de las realizaciones se realiza usando métodos y dispositivos convencionales, por ejemplo, aguja y jeringa, un sistema de administración por catéter para inyección subcutánea, etcétera. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos N° 3547119, 4755173, 4531937, 4311137 y 6017328. En la presente documentación, una combinación de un catéter para inyección subcutánea y un dispositivo para la administración de una composición farmacéutica de las realizaciones a un paciente a través del catéter se denomina "un sistema de administración por catéter para inyección subcutánea". En muchas realizaciones, la administración subcutánea se realiza mediante la administración de un bolo utilizando aguja y jeringa.

[0135] En las formas de dosificación farmacéutica, los agentes pueden administrarse en forma de sales aceptables para el uso farmacéutico, o también pueden utilizarse solos o en una asociación apropiada, así como en combinación con otros compuestos que tienen actividad farmacéutica. Los siguientes métodos y excipientes se proporcionan meramente a modo de ejemplo, y no constituyen una limitación.

[0136] Para las preparaciones orales, los agentes pueden utilizarse solos o en combinación con aditivos apropiados para hacer tabletas, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales, tales como lactosa, manitol,

almidón de maíz o almidón de papa; con aglutinantes, tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegradores, tales como almidón de maíz, almidón de papa o carboximetilcelulosa de sodio; con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio; y si se desea, con diluyentes, agentes amortiguadores, agentes humectantes, conservantes y agentes saborizantes.

[0137] Los agentes pueden formularse en preparaciones para inyección disolviendo, suspendiendo o emulsionándolos en un solvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales u otros aceites similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales, tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizadores y conservantes.

[0138] Además, los agentes pueden prepararse en supositorios mezclándolos con una variedad de bases, tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Los compuestos de las realizaciones pueden administrarse en forma rectal a través de un supositorio. El supositorio puede incluir vehículos tales como manteca de cacao, poliglicoles carbonera y polietilenglicoles, que se funden a la temperatura corporal, y no obstante son sólidos a temperatura ambiente.

[0139] Pueden proporcionarse formas de dosificación individuales para administración oral o rectal, tales como jarabes, elixires y suspensiones, donde cada unidad de dosificación, por ejemplo, cucharada de té, cucharada, tableta o supositorio, contiene una cantidad predeterminada de la composición que contiene uno o más inhibidores. De manera similar, las formas de unidades de dosificación para inyección o administración intravenosa pueden comprender el o los inhibidores en una composición, como una solución en agua estéril, solución salina normal u otro vehículo aceptable para el uso farmacéutico.

[0140] Tal se utiliza lo en la presente documentación, el término "forma de dosificación individual", hace referencia a unidades físicamente discretas, apropiadas como unidades de dosificación para sujetos humanos y animales, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de los compuestos de las realizaciones en una cantidad suficiente calculada para producir el efecto que

se desea, en asociación con un diluyente, un vehículo o un transporte aceptable para el uso farmacéutico. Las especificaciones para las formas de dosificación de unidades novedosas de las realizaciones dependen del compuesto particular utilizado y el efecto que se desea obtener, y de la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el huésped.

[0141]El público puede obtener fácilmente excipientes aceptables para el uso farmacéutico, tales como vehículos, coadyuvantes, excipientes o diluyentes. Más aún, el público puede obtener fácilmente sustancias auxiliares aceptables para el uso farmacéutico, tales como agentes para ajustar el pH y amortiguadores del pH, agentes para ajustar la tonicidad, estabilizadores, agentes humectantes etcétera.

Otros agentes antivirales o antifibróticos

[0142]Como se mencionó con anterioridad, en algunas realizaciones se llevará a cabo un método de la invención administrando un inhibidor de NS3 que es un compuesto de compuesto de Fórmula I o Fórmula II, y opcionalmente uno o más agente(s) antiviral adicional(es).

[0143]En algunas realizaciones, el método incluye además la administración de uno o más agonistas del receptor de interferón. En la presente se describen agonistas del receptor de interferón.

[0144]En otras realizaciones, el método incluye además la administración de pirfenidona o un análogo de pirfenidona. En la presente documentación se describe la pirfenidona y los análogos de pirfenidona.

[0145]Los agentes antivirales adicionales que son apropiados para utilizar en la terapia de combinación incluyen, sin limitaciones, análogos de nucleótidos y nucleósidos. Entre los ejemplos no limitativos se incluyen la azidotimidina (AZT) (zidovudina) y sus análogos y derivados; la 2',3'-didesoxiinosina (DDI) (didanosina) y sus análogos y derivados; la 2',3'-didesoxicitidina (DDC) (didesoxicitidina) y sus análogos y derivados; la 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxitimidina (D4T) (estavudina) y sus análogos y derivados; el combivir; el abacavir; el adefovir; el dipoxil; el cidofovir; la ribavirina; los análogos de ribavirina; etcétera.

[0146] En algunas realizaciones, el método incluye además la administración de ribavirina. En el Índice Merck, Decimoprimera Edición, se describe la ribavirina, 1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, compuesto N° 8199, disponible en ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif. Su fabricación y formulación se describe en la Patente de los EEUU N° 4211771. Algunas realizaciones también comprenden el uso de derivados de ribavirina (véase, por ejemplo, la Patente de los EEUU N° 6277830). La ribavirina puede administrarse en forma de cápsulas o tabletas, o en una forma de administración igual o diferente, y a través de una vía igual o diferente que el compuesto inhibidor de NS-3. Por supuesto, se contempla el uso de otros tipos de administración de ambos medicamentos a medida que se encuentren disponibles, tales como por rocío nasal, por vía transdérmica, intravenosa, a través de un supositorio, mediante una forma de dosificación de liberación sostenida, etcétera. Cualquier forma de administración servirá siempre y cuando se proporcionen las dosificaciones correctas, sin destruir el ingrediente activo.

[0147] En algunas realizaciones, el método incluye además la administración de ritonavir. El ritonavir, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)] éster 5-tiazolilmetílico de ácido 10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico, disponible en Abbott Laboratories, es un inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana y también de las enzimas hepáticas citocromo P450 3A y P450 2D6 frecuentemente involucradas en el metabolismo hepático de moléculas terapéuticas en el hombre. Debido a su fuerte poder de inhibición sobre el citocromo P450 3A y el efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 2D6, el ritonavir puede combinarse en dosis más bajas que las dosificaciones terapéuticas normales con otros inhibidores de proteasa para alcanzar niveles terapéuticos del segundo inhibidor de proteasa, mientras se reduce la cantidad de unidades de dosificación requeridas, la frecuencia de dosificación, o ambas.

[0148] También puede utilizarse la co-administración de dosis bajas de ritonavir para compensar las interacciones de drogas que tienden a disminuir los niveles de un inhibidor de proteasa que es metabolizado por CYP3A. Su estructura, síntesis, manufactura y formulación están descriptos en la Patente de

los EEUU N° 5.541.206 en la Patente de los EEUU N° 5635523, la patente de los EEUU N° 5648497, la patente de los EEUU N° 5846987 y la Patente de los EEUU N° 6232333. El ritonavir puede administrarse por vía oral, en forma de cápsulas o tabletas, como una solución oral, o una forma de administración igual o diferente y a través de una ruta igual o diferente a la del compuesto inhibidor de NS3. Por supuesto, se contempla el uso de otros tipos de administración de ambos medicamentos a medida que se encuentren disponibles, tales como por rocío nasal, por vía transdérmica, intravenosa, a través de un supositorio, mediante una forma de dosificación de liberación sostenida, etcétera. Cualquier forma de administración servirá siempre y cuando se proporcionen las dosificaciones correctas, sin destruir el ingrediente activo.

[0149]En algunas realizaciones, se administra un agente antiviral adicional durante todo el transcurso del tratamiento con compuesto inhibidor de NS3. En otras realizaciones, se administra un agente antiviral adicional durante un período de tiempo que se superpone con el del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3, por ejemplo, el tratamiento con el agente antiviral adicional puede comenzar antes de que comience el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3, y puede terminar antes de que termine el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con el agente antiviral adicional puede comenzar después de comenzar el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3, y puede terminar después de que termina el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con el agente antiviral adicional puede comenzar después que comienza el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3, y puede terminar antes de que termine el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; o el tratamiento con el agente antiviral adicional puede comenzar antes que comience el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3, y puede terminar después que termine el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

Métodos de Tratamiento

Monoterapias

[0150]Los compuestos inhibidores de NS3 que se describen en la presente pueden utilizarse en terapia aguda o crónica de la enfermedad por HCV. En muchas realizaciones, el compuesto inhibidor de NS3 se administra durante un

período de entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 7 días, o entre aproximadamente 1 semana y aproximadamente 2 semanas, o entre aproximadamente 2 semanas y aproximadamente 3 semanas, o entre aproximadamente 3 semanas y aproximadamente 4 semanas, o entre aproximadamente 1 mes y aproximadamente 2 meses, o entre aproximadamente 3 meses y aproximadamente 4 meses, o entre aproximadamente 4 meses y aproximadamente 6 meses, o entre aproximadamente 6 meses y aproximadamente 8 meses, o entre aproximadamente 8 meses y aproximadamente 12 meses, o durante al menos un año, y puede administrárselo durante periodos de tiempo más prolongados. El compuesto inhibidor de NS3 puede administrarse 5 veces por día, 4 veces por día, tres veces por día, dos veces por día, todos los días, día por medio, dos veces por semana, tres veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes. En otras realizaciones, el compuesto inhibidor de NS3 se administra como una infusión continua.

[0151]En muchas realizaciones, se administra un compuesto inhibidor de NS3 de las realizaciones por vía oral.

[0152]Con relación a los métodos que se describieron con anterioridad para el tratamiento de la enfermedad provocada por el HCV en un paciente, puede administrársele a un paciente un compuesto inhibidor de NS3 como se describe en la presente documentación en una dosificación de entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día, en entre 1 y 5 dosis divididas por día. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de NS3 se administra en una dosificación de de entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal del paciente por día, en entre 1 y 5 dosis divididas por día.

[0153]La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con materiales vehículo para producir una forma de dosificación puede variar de acuerdo con el huésped a tratar y la forma de administración particular. Una preparación farmacéutica típica puede contener entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de ingrediente activo (% en peso). En otras realizaciones,

la preparación farmacéutica puede contener entre aproximadamente 20% y aproximadamente 80% de ingrediente activo.

[0154] Aquellos entrenados en la técnica han de apreciar fácilmente que los niveles de dosificación pueden variar en función del compuesto inhibidor de NS3 específico, la severidad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos colaterales. Las dosificaciones preferidas de un compuesto inhibidor de NS3 dado pueden ser determinadas fácilmente por aquellos entrenados en la técnica empleando una variedad de medios. Un medio preferido consiste en medir la potencia fisiológica de un agonista del receptor de interferón dado.

[0155] En muchas realizaciones, se administran múltiples dosis de un compuesto inhibidor de NS3. Por ejemplo, se administra un compuesto inhibidor de NS3 una vez por mes, dos veces por mes, tres veces por mes, semana por medio (qow), una vez por semana (qw), dos veces por semana (biw), tres veces por semana (tiw), cuatro veces por semana, cinco veces por semana, seis veces por semana, día por medio (qod), cada día (qd), dos veces por día (qid), o tres veces por día (tid), durante un período de tiempo que varía entre aproximadamente un día y aproximadamente una semana, entre aproximadamente dos semanas y aproximadamente cuatro semanas, entre aproximadamente un mes y aproximadamente dos meses, entre aproximadamente dos meses y aproximadamente cuatro meses, entre aproximadamente cuatro meses y aproximadamente seis meses, entre aproximadamente seis meses y aproximadamente ocho meses, entre aproximadamente ocho meses y aproximadamente 1 año, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 2 años, o entre aproximadamente 2 años y aproximadamente 4 años, o más.

Terapias de combinación con ribavirina

[0156] En algunas realizaciones, los métodos comprenden terapias de combinación que comprenden la administración de un compuesto inhibidor de NS3 como se describió con anterioridad, y una cantidad efectiva de ribavirina. La ribavirina puede administrarse en dosificaciones de aproximadamente 400 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 1000 mg o aproximadamente 1200 mg por día.

[0157]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para incluir la co-administración al paciente de una cantidad efectiva para el uso terapéutico de ribavirina, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0158]En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para incluir la co-administración al paciente de entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 1200 mg de ribavirina por vía oral por día, durante el transcurso deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3. En otra realización, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad pueden ser modificados para incluir la co-administración al paciente de (a) 1000 mg de ribavirina por vía oral por día si el paciente tiene un peso corporal de menos de 75 kg o (b) 1200 mg de ribavirina por vía oral por día si el paciente tiene un peso corporal mayor que o igual a 75 kg, donde la dosis diaria de ribavirina se divide de forma opcional en 2 dosis durante el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con levovirina

[0159]En algunas realizaciones, los métodos comprenden una terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió con anterioridad, y una cantidad efectiva de levovirina. La levovirina generalmente se administra en una cantidad que varía entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 60 mg, entre aproximadamente 60 mg y aproximadamente 125 mg, entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 400 mg, entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 1200 mg, entre aproximadamente 600 mg y aproximadamente 1000 mg, o entre aproximadamente 700 y aproximadamente 900 mg por día, o aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, la levovirina se administra por vía oral en dosificaciones de aproximadamente 400, aproximadamente 800, aproximadamente 1000, o aproximadamente 1200 mg por día, durante el tratamiento deseado con el compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con viramidina

[0160] En algunas realizaciones, los métodos comprenden una terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió con anterioridad, y una cantidad efectiva de viramidina. La viramidina generalmente se administra en una cantidad que varía entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 60 mg, entre aproximadamente 60 mg y aproximadamente 125 mg, entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 400 mg, entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 1200 mg, entre aproximadamente 600 mg y aproximadamente 1000 mg, o entre aproximadamente 700 y aproximadamente 900 mg por día, o aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, la viramidina se administra por vía oral en dosificaciones de aproximadamente 800, o aproximadamente 1600 mg por día, durante el tratamiento deseado con el compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con ritonavir

[0161] En algunas realizaciones, los métodos comprenden una terapia de combinación que comprende la administración de un compuesto inhibidor de NS3 como se describió con anterioridad, y una cantidad eficaz de ritonavir. El ritonavir generalmente se administra en una cantidad que varía entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 400 mg, entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 500 mg, o entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 600 mg, dos veces por día. En algunas realizaciones, el ritonavir se administra por vía oral en dosificaciones de aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 600 mg dos veces por día durante el tratamiento deseado con el compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con inhibidores de alfa-glucosidasa

[0162] Los inhibidores de α -glucosidasa adecuados incluyen cualquiera de los imino azúcares descritos con anterioridad, que incluyen alquilos de cadena larga que se derivan de imino azúcares como se describen en la Publicación de

Patente de los EEUU N° 2004/0110795; inhibidores de α -glucosidasa asociada a retículo endoplasmático; inhibidores de α -glucosidasa unida a membrana; miglitol (Glyset®) y derivados activos y análogos de éstos; y acarbosa (Precose®) y derivados activos y análogos de ésta.

[0163]En varias realizaciones, los métodos comprenden una terapia de combinación que comprende la administración de un compuesto inhibidor de NS3 como se describió con anterioridad, y una cantidad eficaz de un inhibidor de α -glucosidasa, administrados por un período de entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 7 días, o entre aproximadamente 1 semana y aproximadamente 2 semanas, o entre aproximadamente 2 semanas y aproximadamente 3 semanas, o entre aproximadamente 3 semanas y aproximadamente 4 semanas, o entre aproximadamente 1 mes y aproximadamente 2 meses, o entre aproximadamente 3 meses y aproximadamente 4 meses, o entre aproximadamente 4 meses y aproximadamente 6 meses, o entre aproximadamente 6 meses y aproximadamente 8 meses, o entre aproximadamente 8 meses y aproximadamente 12 meses, o al menos un año, y puede administrarse por períodos de tiempo más largos.

[0164]Un inhibidor de α -glucosidasa puede administrarse cinco veces por día, 4 veces por día, tres veces por día, dos veces por día, cada día, día por medio, dos veces por semana, tres veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes. En otras realizaciones, se administra un inhibidor de α -glucosidasa como una infusión continua.

[0165]En muchas realizaciones, se administra en forma oral un inhibidor de la α -glucosidasa.

[0166]Con relación a los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de flavivirus, el tratamiento de una infección de HCV y el tratamiento de la fibrosis hepática que se produce como resultado de una infección de HCV, los métodos comprenden una terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió con anterioridad, y una cantidad efectiva de un inhibidor de α -glucosidasa, administrados a un paciente en una dosificación de entre aproximadamente 10 mg por día y aproximadamente

600 mg por día en dosis divididas, por ejemplo, entre aproximadamente 10 mg por día y aproximadamente 30 mg por día, entre aproximadamente 30 mg por día y aproximadamente 60 mg por día, entre aproximadamente 60 mg por día y aproximadamente 75 mg por día, entre aproximadamente 75 mg por día y aproximadamente 90 mg por día, entre aproximadamente 90 mg por día y aproximadamente 120 mg por día, entre aproximadamente 120 mg por día y aproximadamente 150 mg por día, entre aproximadamente 150 mg por día y aproximadamente 180 mg por día, entre aproximadamente 180 mg por día y aproximadamente 210 mg por día, entre aproximadamente 210 mg por día y aproximadamente 240 mg por día, entre aproximadamente 240 mg por día y aproximadamente 270 mg por día, entre aproximadamente 270 mg por día y aproximadamente 300 mg por día, entre aproximadamente 300 mg por día y aproximadamente 360 mg por día, entre aproximadamente 360 mg por día y aproximadamente 420 mg por día, entre aproximadamente 420 mg por día y aproximadamente 480 mg por día, o de entre aproximadamente 480 mg y aproximadamente 600 mg por día.

[0167] En algunas realizaciones, los métodos comprenden una terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió con anterioridad, y una cantidad efectiva de un inhibidor de α -glucosidasa administrados en una dosificación de alrededor de 10 mg tres veces por día. En algunas realizaciones, se administra un inhibidor de α -glucosidasa en una dosificación de aproximadamente 15 mg tres veces por día. En algunas realizaciones, se administra un inhibidor de α -glucosidasa en una dosificación de aproximadamente 20 mg tres veces por día. En algunas realizaciones, se administra un inhibidor de α -glucosidasa en una dosificación de aproximadamente 25 mg tres veces por día. En algunas realizaciones, se administra un inhibidor de α -glucosidasa en una dosificación de aproximadamente 30 mg tres veces por día. En algunas realizaciones, se administra un inhibidor de α -glucosidasa en una dosificación de aproximadamente 40 mg tres veces por día. En algunas realizaciones, se administra un inhibidor de α -glucosidasa en una dosificación de aproximadamente 50 mg tres veces por día. En algunas realizaciones, se administra un inhibidor de α -glucosidasa en una dosificación de aproximadamente

por administración sustancialmente continua o de manera continua, durante la duración de tratamiento deseada. En otras realizaciones, puede ponerse en práctica cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, donde la dosificación deseada de IFN- α Pegilado (PEG-IFN- α) se administra al paciente en forma subcutánea mediante una administración en bolo cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes, a lo largo de la duración deseada del tratamiento.

[0176]En otras realizaciones, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3 y un agonista del receptor de interferón Tipo II en los métodos de tratamiento de las realizaciones. Los agonistas del receptor de interferón Tipo II adecuados para uso en la presente incluyen cualquier interferón- γ (IFN- γ).

[0177]Las dosis efectivas de IFN- γ pueden variar entre aproximadamente 0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, generalmente entre aproximadamente 1,5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, dependiendo del tamaño del paciente. Esta actividad se basa en 10^6 unidades internacionales (U) cada 50 μg de proteína. El IFN- γ puede administrarse a diario, día por medio, tres veces por semana, o de manera sustancialmente continua o de manera continua.

[0178]En realizaciones específicas de interés, el IFN- γ se le administra a un individuo en una dosificación individual de entre aproximadamente 25 μg y aproximadamente 500 μg , entre aproximadamente 50 μg y aproximadamente 400 μg , o entre aproximadamente 100 μg y aproximadamente 300 μg . En realizaciones particulares de interés, la dosis aproximadamente 200 μg de IFN- γ . En muchas realizaciones de interés, se administra IFN- γ 1b.

[0179]Mientras que la dosificación de IFN- γ es de 200 μg por dosis, la cantidad de IFN- γ por peso corporal (asumiendo un rango de pesos corporales de entre aproximadamente 45 kg y aproximadamente 135 kg) está en el rango entre aproximadamente 4,4 μg de IFN- γ por kg de peso corporal y aproximadamente 1,48 μg de IFN- γ por kg de peso corporal.

[0180]La superficie corporal de los individuos de la invención generalmente varía entre aproximadamente 1,33 m^2 y aproximadamente 2,50 m^2 . De este modo, en varias realizaciones, las dosificaciones de IFN- γ varían entre aproximadamente 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. Por ejemplo, las dosificaciones de IFN- γ

varían entre aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, entre aproximadamente 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 40 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, entre aproximadamente 40 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, entre aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, entre aproximadamente 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 70 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, entre aproximadamente 70 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, entre aproximadamente 80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, entre aproximadamente 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, entre aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 110 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, entre aproximadamente 110 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, entre aproximadamente 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 130 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, entre aproximadamente 130 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 140 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, o entre aproximadamente 140 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. En algunas realizaciones, los grupos de dosificaciones varían entre aproximadamente 25 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. En otras realizaciones, los grupos de dosificación varían entre aproximadamente 25 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$.

[0181] En algunas realizaciones, un agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III se administra en un primer régimen de dosificación, seguido por un segundo régimen de dosificación. El primer régimen de dosificación de agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III (también se lo denomina "régimen de inducción") generalmente incluye la administración de una dosificación más grande del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. Por ejemplo, en el caso de IFN- α consenso de Infergen® (CIFN), el primer régimen de dosificación comprende la administración de aproximadamente 9 μg de CIFN, aproximadamente 15 μg , aproximadamente 18 μg , o aproximadamente 27 μg . El primer régimen de dosificación puede comprender un único acontecimiento de dosificación, o al menos dos o más acontecimientos de dosificación. El primer régimen de dosificación de agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III puede administrarse a diario, día por medio, tres veces por semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, de manera sustancialmente continua o de manera continua.

[0182]El primer régimen de dosificación de agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III se administra durante un primer período de tiempo, dicho período de tiempo puede ser de al menos aproximadamente 4 semanas, al menos aproximadamente 8 semanas, o al menos aproximadamente 12 semanas.

[0183]El segundo régimen de dosificación del agonista de Ireceptor de interferón Tipo I o Tipo III (también denominado "dosis de mantenimiento") generalmente incluye la administración de una cantidad más baja de agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. Por ejemplo, en el caso de C1FN, el segundo régimen de dosificación comprende la administración de C1FN en una dosis de al menos aproximadamente 3 µg, al menos aproximadamente 9 µg, al menos aproximadamente 15 µg, o al menos aproximadamente 18 µg. El segundo régimen de dosificación puede comprender un único acontecimiento de dosificación, o al menos dos o más acontecimientos de dosificación.

[0184]El segundo régimen de dosificación de agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III puede administrarse a diario, día por medio, tres veces por semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, de manera sustancialmente continua o de manera continua.

[0185]En algunas realizaciones, cuando se administra un régimen de dosificación de "inducción/mantenimiento" del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III, se incluye una dosis "de cebado" del agonista del receptor de interferón Tipo II (por ejemplo, IFN-γ). En estas realizaciones, se administra IFN-γ durante un período de tiempo entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 14 días, entre aproximadamente 2 días y aproximadamente 10 días, o entre aproximadamente 3 días y aproximadamente 7 días, antes del comienzo del tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. Este período de tiempo se conoce como fase "de cebado".

[0186]En algunas de estas realizaciones, se continúa el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo II durante el período de tratamiento completo con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. En otras realizaciones, el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo II se interrumpe antes de terminar el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. En estas realizaciones, el tiempo de tratamiento total

con el agonista del receptor de interferón Tipo II (incluyendo la fase "de cebado") es de entre aproximadamente 2 días y aproximadamente 30 días, entre aproximadamente 4 días y aproximadamente 25 días, entre aproximadamente 8 días y aproximadamente 20 días, entre aproximadamente 10 días y aproximadamente 18 días, o entre aproximadamente 12 días y aproximadamente 16 días. En aún otras realizaciones, el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo II se interrumpe una vez que comienza el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III.

[0187] En otras realizaciones, se administra el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III en un régimen de dosificación única. Por ejemplo, en el caso del C1FN, la dosis de C1FN se halla generalmente en un rango de entre aproximadamente 3 µg y aproximadamente 15 µg, o entre aproximadamente 9 µg y aproximadamente 15 µg. La dosis del agonista del receptor de interferón tipo I o Tipo III se administra generalmente a diario, día por medio, tres veces por semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o de manera sustancialmente continua. La dosis del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III se administra por un período de tiempo, dicho período puede ser, por ejemplo, entre al menos aproximadamente 24 semanas y al menos aproximadamente 48 semanas, o más.

[0188] En algunas realizaciones, cuando se administra un único régimen de dosificación de agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III, se incluye una dosis "de cebado" de agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III (por ejemplo, IFN-γ). En estas realizaciones, se administra IFN-γ durante un período de tiempo entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 14 días, entre aproximadamente 2 días y aproximadamente 10 días, o entre aproximadamente 3 días y aproximadamente 7 días, antes del comienzo del tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. Este período de tiempo se conoce como fase "de cebado". En algunas de estas realizaciones, se continúa el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo II durante el período de tratamiento completo con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. En otras realizaciones, el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo II se interrumpe antes de terminar el tratamiento con el agonista del receptor de

interferón Tipo I o Tipo III. En estas realizaciones, el tiempo total de tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo II (incluyendo la fase "de cebado") es de entre aproximadamente 2 días y aproximadamente 30 días, entre aproximadamente 4 días y aproximadamente 25 días, entre aproximadamente 8 días y aproximadamente 20 días, entre aproximadamente 10 días y aproximadamente 18 días, o entre aproximadamente 12 días y aproximadamente 16 días. En aún otras realizaciones, el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo II se interrumpe una vez que comienza el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III.

[0189]En realizaciones adicionales, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3, un agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III, y un agonista del receptor de interferón Tipo II durante los métodos de tratamiento deseados descritos en la presente documentación. En algunas realizaciones, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3, un interferón- α y un interferón- γ durante los métodos de tratamiento deseados descritos en la presente documentación.

[0190]En algunas realizaciones, en la invención se proveen métodos donde se utiliza una cantidad de un agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III, un agonista del receptor de interferón Tipo II, y un compuesto inhibidor de NS3, efectiva para el tratamiento de la infección de HCV en un paciente. En algunas realizaciones se provee métodos que utilizan una cantidad efectiva de un IFN- α , IFN- γ y un compuesto inhibidor de NS3 en el tratamiento de la infección de HCV en un paciente. En una realización se provee un método donde se utiliza una cantidad efectiva de un IFN- α consenso, IFN- γ y un compuesto inhibidor de NS3 en el tratamiento de la infección de HCV en un paciente.

[0191]En general, una cantidad efectiva de un interferón consenso (CIFN) e IFN- γ adecuada para la utilización en los métodos de la invención se provee con una relación de dosificación de 1 μ g de CIFN: 10 μ g de IFN- γ , donde el CIFN e el IFN- γ son especies no pegiladas y no glicosiladas.

[0192]En una realización, en la invención se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificados para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α e IFN- γ consenso de INFERGEN® en el tratamiento de una

infección de HCV en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 30 µg de droga por dosis de INFERGEN®, por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, en combinación con una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 300 µg de droga por dosis de IFN-γ, por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0193] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN-α consenso e IFN-γ de INFERGEN® en el tratamiento de la infección viral en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 9 µg de droga por dosis de INFERGEN®, por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, en combinación con una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 100 µg de droga por dosis de IFN-γ, por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0194] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN-α consenso e IFN-γ de INFERGEN® en el tratamiento de la infección viral en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosificación de INFERGEN®

que contiene una cantidad de aproximadamente 1 µg de droga por dosis de INFERGEN®, por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, en combinación con una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 50 µg de droga activa de IFN-γ, de forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0195] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN-α consenso e IFN-γ de INFERGEN® en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 9 µg de droga por dosis de INFERGEN®, por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, en combinación con una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 90 µg y aproximadamente 100 µg de droga por dosis de IFN-γ, de forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0196] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN-α consenso e IFN-γ de INFERGEN® en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 30 µg de droga por dosis de INFERGEN®, por vía subcutánea, una vez por día, día por

medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, en combinación con una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 200 μg y aproximadamente 300 μg de droga por dosis de IFN- γ , de forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0197] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α consenso pegilado e IFN- γ en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosificación de IFN- α consenso pegilado (PEG-CIFN) que contiene una cantidad de entre aproximadamente 4 μg y aproximadamente 60 μg de peso de aminoácidos CIFN por dosis de PEG-CIFN, en forma subcutánea, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación semanal total de IFN- γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 30 μg y aproximadamente 1.000 μg de droga por semana en dosis divididas administrado por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, o administrado de manera sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0198] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α consenso pegilado e IFN- γ en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosificación de IFN- α consenso pegilado (PEG-CIFN) que contiene una cantidad de entre aproximadamente 18 μg y aproximadamente 24 μg de peso de aminoácido CIFN por dosis de PEG-CIFN, en forma subcutánea, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación semanal total de IFN- γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 100 μg y aproximadamente 300 μg de droga por semana en dosis divididas administrado por vía subcutánea, una

vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, o de manera sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0199]En general, una cantidad efectiva de IFN- α 2a, 2b, 2c e IFN- γ apropiada para utilizar en los métodos de las realizaciones se provee por una relación de dosificación de 1 millón de Unidades (MU) de IFN- α 2a, 2b, 2c: 30 μ g IFN- γ , donde el IFN- α 2a, 2b, 2c, y el IFN- γ son especies no pegiladas y no glicosiladas.

[0200]En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2a, 2b, 2c e IFN- γ en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosificación de IFN- α 2a, 2b, 2c que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1 MU y aproximadamente 20 MU de droga por dosis de IFN- α 2a, 2b, 2c por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, en combinación con una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 30 μ g y aproximadamente 600 μ g de droga por dosis de IFN- γ , de forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0201]En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2a, 2b, 2c e IFN- γ en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosificación de IFN- α 2a, 2b, 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 3 MU de droga por dosis de IFN- α 2a, 2b, 2c de forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, en combinación con una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de aproximadamente 100 μ g de droga por dosis de IFN- γ , de forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, a

lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0202]En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2a, 2b, 2c e IFN- γ en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosificación de IFN- α 2a, 2b, 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 10 MU de droga por dosis de IFN- α 2a, 2b, 2c de forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, en combinación con una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de aproximadamente 300 μ g de droga por dosis de IFN- γ , de forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, o por día, de manera sustancialmente continua o de manera continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0203]En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2a Pegilado de PEGASYS® e IFN- γ en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosificación de PEGASYS® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 90 μ g y aproximadamente 360 μ g de droga por dosis de PEGASYS®, de forma subcutánea, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación semanal total de IFN- γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 30 μ g y aproximadamente 1.000 μ g de droga por semana administrado en dosis divididas de forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o administrado de manera sustancialmente continua o de manera continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0204]En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2a Pegilado de PEGASYS® e IFN- γ en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosificación de

PEGASYS® que contiene una cantidad de aproximadamente 180 µg de droga por dosis de PEGASYS®, de forma subcutánea, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 300 µg de droga por semana administrada en dosis dividida de forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o administrado de manera sustancialmente continua o de manera continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0205] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-α2b e IFN-γ PEGilados con PEG-INTRON® en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de PEG-INTRON® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,75 µg y aproximadamente 3,0 µg de droga por kilogramo de peso corporal por dosis de PEG-INTRON®, en forma subcutánea, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 1000 µg de droga por semana, que se administra en dosis divididas en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o que se administra en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0206] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-α2b e IFN-γ PEGilados con PEG-INTRON® en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de PEG-INTRON® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1,5 µg de droga por kilogramo de peso corporal por dosis de PEG-INTRON®, en forma subcutánea, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 300 µg de

droga por semana, que se administra en dosis divididas en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o que se administra en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0207] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que tiene una infección de HCV de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN® que se administra en forma subcutánea, diariamente o tres veces por semana, y ribavirina administrada en forma oral diariamente, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0208] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que tiene una infección de HCV de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN® que se administra en forma subcutánea, diariamente o tres veces por semana; 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune® que se administra en forma subcutánea tres veces por semana; y ribavirina administrada en forma oral diariamente, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0209] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que tiene una infección de HCV de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN® que se administra en forma subcutánea, diariamente o tres veces por semana; 100 µg de IFN-γ1b humano Actimmune® que se administra en forma subcutánea tres veces por semana; y ribavirina administrada en forma oral diariamente, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad

de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0210]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que tiene una infección de HCV de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN® que se administra en forma subcutánea, diariamente o tres veces por semana; y 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune® que se administra en forma subcutánea tres veces por semana, donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0211]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que tiene una infección de HCV de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN® que se administra en forma subcutánea, diariamente o tres veces por semana; y 100 µg de IFN-γ1b humano Actimmune® que se administra en forma subcutánea tres veces por semana, donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0212]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que tiene una infección de HCV de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN® que se administra en forma subcutánea, diariamente o tres veces por semana; 25 µg de IFN-γ1b humano Actimmune® que se administra en forma subcutánea tres veces por semana; y ribavirina administrada en forma oral diariamente, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0213]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que tiene una infección de HCV de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN® que se administra en forma subcutánea, diariamente o tres veces por semana; 200 µg de IFN-γ1b humano Actimmune® que se administra en forma subcutánea tres veces por semana; y

ribavirina administrada en forma oral diariamente, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0214]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que tiene una infección de HCV de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN® que se administra en forma subcutánea, diariamente o tres veces por semana; y 25 µg de IFN-γ1b humano Actimmune® que se administra en forma subcutánea tres veces por semana, donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0215]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que tiene una infección de HCV de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN® que se administra en forma subcutánea, diariamente o tres veces por semana; y 200 µg de IFN-γ1b humano Actimmune® que se administra en forma subcutánea tres veces por semana, donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0216]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que tiene una infección de HCV de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg de IFN-γ consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que se administra en forma subcutánea cada 10 días o semanalmente, y ribavirina administrada en forma oral diariamente, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0217]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV, de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o semanalmente; 50 µg de IFN-γ1b

humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tres veces por semana; y ribavirina, administrada por vía oral diariamente, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0218]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV, de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o semanalmente; 100 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tres veces por semana; y ribavirina, administrada por vía oral diariamente, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0219]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV, de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o semanalmente; 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tres veces por semana; donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0220]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV, de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o semanalmente; 100 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tres veces por semana; donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0221]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que tiene una infección de HCV de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y

un régimen de 150 µg de IFN-γ consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que se administra en forma subcutánea cada 10 días o semanalmente, y ribavirina administrada en forma oral diariamente, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0222] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV, de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o semanalmente; 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tres veces por semana; y ribavirina, administrada por vía oral diariamente, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0223] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV, de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o semanalmente; 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tres veces por semana; y ribavirina, administrada por vía oral diariamente, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0224] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV, de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o semanalmente; 50 µg de IFN-γ1b

humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tres veces por semana; donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0225]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV, de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o semanalmente; 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tres veces por semana; donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0226]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que tiene una infección de HCV de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200 µg de IFN-γ consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que se administra en forma subcutánea cada 10 días o semanalmente, y ribavirina administrada en forma oral diariamente, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0227]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV, de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o semanalmente; 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tres veces por semana; y ribavirina, administrada por vía oral diariamente, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0228]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV, de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado,

administrado por vía subcutánea cada 10 días o semanalmente; 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tres veces por semana; y ribavirina, administrada por vía oral diariamente, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0229]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV, de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o semanalmente; 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tres veces por semana; donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0230]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV, de una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o semanalmente; 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tres veces por semana; donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0231]Cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprende la administración de un inhibidor de NS3, un agonista del receptor de interferón Tipo I (por ejemplo, un IFN-α), y un agonista del receptor de interferón Tipo II (por ejemplo, un IFN-γ), puede incrementarse por medio de la administración de una cantidad eficaz de un antagonista de TNF-α (por ejemplo, un antagonista de TNF-α distinto de pirfenidona o un análogo de pirfenidona). Por ejemplo, entre los ejemplos no limitativos de antagonistas de TNF-α que son útiles para usar en dichas terapias de combinación se incluyen ENBREL®, REMICADE®, y HUMIRA™.

[0232]En una realización, se provee un método donde se usa una cantidad eficaz de ENBREL®, una cantidad eficaz de IFN-α, una cantidad eficaz de IFN-γ y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3 en el tratamiento d una infección de

HCV en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de ENBREL® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 23 mg por dosis, de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 1 µg de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 10 µg de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 100 µg de entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 1 mg, de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 mg, de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg, de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 15 mg, de entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 20 mg, o de entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 23 mg de ENBREL®, por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o una vez cada dos meses, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento.

[0233] En una realización, se provee un método donde se usa una cantidad eficaz de REMICADE®, una cantidad eficaz de IFN-α, una cantidad eficaz de IFN-γ y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de REMICADE® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 4,5 mg/kg, de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 0,5 mg/kg, de entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 1,0 mg/kg, de entre aproximadamente 1,0 mg/kg y aproximadamente 1,5 mg/kg, de entre aproximadamente 1,5 mg/kg y aproximadamente 2,0 mg/kg, de entre aproximadamente 2,0 mg/kg y aproximadamente 2,5 mg/kg, de entre aproximadamente 2,5 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg, de entre aproximadamente 3,0 mg/kg y aproximadamente 3,5 mg/kg, de entre aproximadamente 3,5 mg/kg y aproximadamente 4,0 mg/kg, o de entre aproximadamente 4,0 mg/kg y aproximadamente 4,5 mg/kg por dosis de REMICADE®, en forma intravenosa diaria, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o una vez cada

dos meses, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento.

[0234] En una realización, se provee un método donde se usa una cantidad eficaz de HUMIRA™, una cantidad eficaz de IFN- α , una cantidad eficaz de IFN- γ y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de HUMIRA™ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 35 mg, de entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 1 μ g de entre aproximadamente 1 μ g y aproximadamente 10 μ g de entre aproximadamente 10 μ g y aproximadamente 100 μ g de entre aproximadamente 100 μ g y aproximadamente 1 mg, de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 mg, de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg, de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 15 mg, de entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 20 mg, de entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 25 mg, de entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 30 mg, o de entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 35 mg por dosis de a HUMIRA™, por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o una vez cada dos meses, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento.

Terapias de combinación con pirfenidona

[0235] En muchas realizaciones, los métodos proporcionan una terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió con anterioridad, y una cantidad eficaz de pirfenidona o un análogo de pirfenidona. En algunas realizaciones, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3, uno o más agonistas de receptores de interferón, y pirfenidona o un análogo de pirfenidona en los métodos de tratamiento de las realizaciones. En determinadas realizaciones, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3, un agonista del receptor de interferón Tipo I, y pirfenidona (o un análogo de pirfenidona). En otras realizaciones, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3, un agonista del receptor de interferón Tipo I, un agonista del receptor de

interferón Tipo II, y pirfenidona (o un análogo de pirfenidona). Entre los agonistas de receptor de interferón Tipo I útiles para usar en la presente se incluyen cualquier IFN- α , tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfacon-1, e IFNs- α PEGilados, tales como interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2b pegilado, e interferones consenso PEGilados, tales como interferón consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado. Entre los agonistas de receptor de interferón Tipo II útiles para usar en la presente se incluyen cualquier interferón- γ .

[0236]La pirfenidona o un análogo de pirfenidona, puede administrarse una vez por mes, dos veces por mes, tres veces por mes, una vez por semana, dos veces por semana, tres veces por semana, cuatro veces por semana, cinco veces por semana, seis veces por semana, todos los días, o en dosis diarias divididas que están en el rango entre una vez diaria y 5 veces diarias, durante un periodo de tiempo que está en el rango de entre aproximadamente un día y aproximadamente una semana, de entre aproximadamente dos semanas y aproximadamente cuatro semanas, de entre aproximadamente un mes y aproximadamente dos meses, de entre aproximadamente dos meses y aproximadamente cuatro meses, de entre aproximadamente cuatro meses y aproximadamente seis meses, de entre aproximadamente seis meses y aproximadamente ocho meses, de entre aproximadamente ocho meses y aproximadamente 1 año, de entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 2 años, o de entre aproximadamente 2 años y aproximadamente 4 años, o más.

[0237]Las dosificaciones eficaces de pirfenidona o un análogo de pirfenidona específico incluyen una dosificación basada en peso en el rango de entre aproximadamente 5 mg/kg/día y aproximadamente 125 mg/kg/día, o una dosificación fija de entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 3600 mg por día, o entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 2400 mg por día, o entre aproximadamente 1000 mg y aproximadamente 1800 mg por día, o entre aproximadamente 1200 mg y aproximadamente 1600 mg por día, administrada por vía oral en entre una y cinco dosis divididas por día. Se describen otras dosis y formulaciones de pirfenidona y análogos de pirfenidona específicos apropiados para usar en el tratamiento de enfermedades fibróticas en las Patentes de los EEUU N° 5310562, 5518729, 5716632 y 6090822.

[0238]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para incluir una co-administración al paciente de una cantidad eficaz para el uso terapéutico de pirfenidona o un análogo de pirfenidona, mientras dura el curso de tratamiento deseado con el compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con antagonistas de TNF- α

[0239]En muchas realizaciones, los métodos comprenden terapias de combinación que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de NS3 como se describió con anterioridad, y una cantidad eficaz de antagonista de TNF- α , en terapia de combinación para el tratamiento de una infección de HCV.

[0240]Las dosificaciones eficaces de un antagonista de TNF- α están en el rango de entre 0,1 μ g y 40 mg por dosis, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 0,5 μ g por dosis, entre aproximadamente 0,5 μ g y aproximadamente 1,0 μ g por dosis, entre aproximadamente 1,0 μ g por dosis y aproximadamente 5,0 μ g por dosis, entre aproximadamente 5,0 μ g y aproximadamente 10 μ g por dosis, entre aproximadamente 10 μ g y aproximadamente 20 μ g por dosis, entre aproximadamente 20 μ g por dosis y aproximadamente 30 μ g por dosis, entre aproximadamente 30 μ g por dosis y aproximadamente 40 μ g por dosis, entre aproximadamente 40 μ g por dosis y aproximadamente 50 μ g por dosis, entre aproximadamente 50 μ g por dosis y aproximadamente 60 μ g por dosis, entre aproximadamente 60 μ g por dosis y aproximadamente 70 μ g por dosis, entre aproximadamente 70 μ g y aproximadamente 80 μ g por dosis, entre aproximadamente 80 μ g por dosis y aproximadamente 100 μ g por dosis, entre aproximadamente 100 μ g y aproximadamente 150 μ g por dosis, entre aproximadamente 150 μ g y aproximadamente 200 μ g por dosis, entre aproximadamente 200 μ g por dosis y aproximadamente 250 μ g por dosis, entre aproximadamente 250 μ g y aproximadamente 300 μ g por dosis, entre aproximadamente 300 μ g y aproximadamente 400 μ g por dosis, entre aproximadamente 400 μ g y aproximadamente 500 μ g por dosis, entre aproximadamente 500 μ g y aproximadamente 600 μ g por dosis, entre aproximadamente 600 μ g y

aproximadamente 700 μg por dosis, entre aproximadamente 700 μg y aproximadamente 800 μg por dosis, entre aproximadamente 800 μg y aproximadamente 900 μg por dosis, entre aproximadamente 900 μg y aproximadamente 1000 μg por dosis, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg por dosis, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 15 mg por dosis, entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 20 mg por dosis, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 25 mg por dosis, entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 30 mg por dosis, entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 35 mg por dosis, o de entre aproximadamente 35 mg y aproximadamente 40 mg por dosis.

[0241] En algunas realizaciones, las dosificaciones eficaces de un antagonista de TNF- α se expresan como mg/kg de peso corporal. En estas realizaciones, las dosificaciones eficaces de un antagonista de TNF- α son de entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal, entre aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal, entre aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal, entre aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal, entre aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal, o de entre aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal.

[0242] En muchas realizaciones, se administra un antagonista de TNF- α durante un periodo de entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 7 días, o entre aproximadamente 1 semana y aproximadamente 2 semanas, o entre aproximadamente 2 semanas y aproximadamente 3 semanas, o entre aproximadamente 3 semanas y aproximadamente 4 semanas, o entre aproximadamente 1 mes y aproximadamente 2 meses, o entre aproximadamente 3 meses y aproximadamente 4 meses, o entre aproximadamente 4 meses y aproximadamente 6 meses, o entre aproximadamente 6 meses y

aproximadamente 8 meses, o entre aproximadamente 8 meses y aproximadamente 12 meses, o al menos un año, y puede administrarse durante períodos de tiempo más largos. El antagonista de TNF- α puede administrarse tres veces por día, dos veces por día, cada día, día por medio, dos veces por semana, tres veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, en forma sustancialmente continua o en forma continua.

[0243] En muchas realizaciones, se administran múltiples dosis de un antagonista de TNF- α . Por ejemplo, se administra un antagonista de TNF- α una vez por mes, dos veces por mes, tres veces por mes, cada dos semanas (qow), una vez por semana (qw), dos veces por semana (biw), tres veces por semana (tiw), cuatro veces por semana, cinco veces por semana, seis veces por semana, cada dos días (qod), todos los días (qd), dos veces a día (bid), o tres veces a día (tid), en forma sustancialmente continua o en forma continua, durante un período de tiempo que está en el rango de entre aproximadamente un día y aproximadamente una semana, de entre aproximadamente dos semanas y aproximadamente cuatro semanas, de entre aproximadamente un mes y aproximadamente dos meses, de entre aproximadamente dos meses y aproximadamente cuatro meses, de entre aproximadamente cuatro meses y aproximadamente seis meses, de entre aproximadamente seis meses y aproximadamente ocho meses, de entre aproximadamente ocho meses y aproximadamente 1 año, de entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 2 años, o de entre aproximadamente 2 años y aproximadamente 4 años, o más.

[0244] Un antagonista de TNF- α y un inhibidor de NS3 por lo general se administran en formulaciones separadas. Un antagonista de TNF- α y un inhibidor de NS3 pueden administrarse en forma sustancialmente simultánea, o separados por aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 72 horas, aproximadamente 4 días, aproximadamente 7 días, o aproximadamente 2 semanas uno del otro.

[0245] En una realización, se provee un método donde se usa una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3

en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0246] En una realización, se provee un método donde se usa una cantidad eficaz de ENBREL® y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de ENBREL® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 23 mg por dosis, de entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 1 μ g de entre aproximadamente 1 μ g y aproximadamente 10 μ g de entre aproximadamente 10 μ g y aproximadamente 100 μ g de entre aproximadamente 100 μ g y aproximadamente 1 mg, de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 mg, de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg, de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 15 mg, de entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 20 mg, o de entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 23 mg de ENBREL®, por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o una vez cada dos meses, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0247] En una realización, se provee un método para usar una cantidad eficaz de REMICADE® y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de REMICADE® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 4,5 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 0,5 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 1,0 mg/kg, entre aproximadamente 1,0 mg/kg y aproximadamente 1,5 mg/kg, entre

aproximadamente 1,5 mg/kg y aproximadamente 2,0 mg/kg, entre aproximadamente 2,0 mg/kg y aproximadamente 2,5 mg/kg, entre aproximadamente 2,5 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg, entre aproximadamente 3,0 mg/kg y aproximadamente 3,5 mg/kg, entre aproximadamente 3,5 mg/kg y aproximadamente 4,0 mg/kg, o entre aproximadamente 4,0 mg/kg y aproximadamente 4,5 mg/kg por dosis de REMICADE®, por vía intravenosa diaria, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o una vez mes por medio, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0248] En una realización, se provee un método donde se usa una cantidad eficaz de HUMIRA™ y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de HUMIRA™ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 35 mg, de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 1 µg, entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 10 µg, entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 100 µg, entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 1 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 15 mg, entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 20 mg, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 25 mg, entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 30 mg, o de entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 35 mg por dosis de HUMIRA™, por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o una vez cada dos meses, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

a. Terapias de combinación con timosina-α

[0249] En muchas realizaciones, los métodos comprenden terapias de combinación que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto

inhibidor de NS3 como se describió con anterioridad, y una cantidad eficaz de timosina- α , en terapia de combinación para el tratamiento de una infección de HCV.

[0250] Las dosificaciones eficaces de timosina- α están en el rango de entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 mg, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1,0 mg, entre aproximadamente 1,0 mg y aproximadamente 1,5 mg, entre aproximadamente 1,5 mg y aproximadamente 2,0 mg, entre aproximadamente 2,0 mg y aproximadamente 2,5 mg, entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 3,0 mg, entre aproximadamente 3,0 mg y aproximadamente 3,5 mg, entre aproximadamente 3,5 mg y aproximadamente 4,0 mg, entre aproximadamente 4,0 mg y aproximadamente 4,5 mg, o de entre aproximadamente 4,5 mg y aproximadamente 5,0 mg. En realizaciones particulares, la timosina- α se administra en dosificaciones que contienen una cantidad de 1,0 mg o 1,6 mg.

[0251] En una realización, se provee un método donde se usa una cantidad eficaz de ZADAXIN™ timosina- α y una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de ZADAXIN™ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1,0 mg y aproximadamente 1,6 mg por dosis, en forma subcutánea dos veces por semana, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

b. Terapias de combinación con un antagonista de TNF- α y un interferón

[0252] En algunas realizaciones se provee un método para tratar una infección de HCV en un individuo que tiene una infección de HCV, donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de NS3, y una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α , y una cantidad eficaz de uno o más interferones.

[0253] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN- γ y una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de

IFN- γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 10 μg y aproximadamente 300 μg de droga por dosis de IFN- γ , por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o por día en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0254] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN- γ y una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente que comprende administrarle al paciente una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 10 μg y aproximadamente 100 μg de droga por dosis de IFN- γ , por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o por día en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0255] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN- γ y una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación semanal total de IFN- γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 30 μg y aproximadamente 1000 μg de droga por semana en dosis divididas que se

administra por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, o que se administra en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0256] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN- γ y una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación semanal total de IFN- γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 100 μg y aproximadamente 300 μg de droga por semana en dosis divididas que se administra por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, o que se administra en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0257] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de INFERGEN® consenso IFN- α y un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1 μg y aproximadamente 30 μg de droga por dosis de INFERGEN®, por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o por día en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de entre

aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0258] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de INFERGEN® consenso IFN-α y un antagonista de TNF-α en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 9 µg de droga por dosis de INFERGEN®, por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o por día en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0259] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-α consenso PEGilado y una cantidad eficaz de un antagonista de TNF-α en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de IFN-α consenso PEGilado (PEG-CIFN) que contiene una cantidad de entre aproximadamente 4 µg y aproximadamente 60 µg de peso de aminoácidos de CIFN por dosis de PEG-CIFN, en forma subcutánea, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF-α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF-α, en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma

sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0260] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN- α consenso PEGilado y una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección viral en un paciente que comprende administrarle al paciente una dosificación de IFN- α consenso PEGilado (PEG-CIFN) que contiene una cantidad de entre aproximadamente 18 μ g y aproximadamente 24 μ g de peso de aminoácidos CIFN por dosis de PEG-CIFN, en forma subcutánea, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0261] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN- α 2a, 2b o 2c y una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de IFN- α 2a, 2b o 2c que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1 MU y aproximadamente 20 MU de droga por dosis de IFN- α 2a, 2b o 2c por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0262] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN- α 2a, 2b o 2c y

una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de IFN- α 2a, 2b o 2c que contiene una cantidad de entre aproximadamente 3 MU de droga por dosis de IFN- α 2a, 2b o 2c por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0263] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN- α 2a, 2b o 2c y una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de IFN- α 2a, 2b o 2c que contiene una cantidad de entre aproximadamente 10 MU de droga por dosis de IFN- α 2a, 2b o 2c por vía subcutánea, una vez por día, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0264] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN- α 2a PEGilado PEGASYS® y una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección viral en un paciente que comprende administrarle al paciente una dosificación de PEGASYS® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 90 μ g y aproximadamente 360 μ g de droga por dosis de PEGASYS®, en forma

subcutánea, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0265] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN- α 2a PEGilado PEGASYS® y una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección viral en un paciente que comprende administrarle al paciente una dosificación de PEGASYS® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 180 μ g de droga por dosis de PEGASYS®, en forma subcutánea, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0266] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN- α 2b PEGilado PEG-INTRON® y una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de PEG-INTRON® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,75 μ g y aproximadamente 3,0 μ g de droga por kilogramo de peso corporal por dosis de PEG-INTRON®, en forma subcutánea, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o

continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0267] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN- α 2b PEGilado PEG-INTRON® y una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrarle al paciente una dosificación de PEG-INTRON® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1,5 μ g de droga por kilogramo de peso corporal por dosis de PEG-INTRON®, en forma subcutánea, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , en forma subcutánea, diariamente, día por medio, tres veces por semana o dos veces por semana, o por día en forma sustancialmente continua o continua, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

c. Terapias de combinación con otros agentes antivirales

[0268] Otros agentes, tales como los inhibidores de NS3 helicasa de HCV, también son drogas atractivas para las terapias de combinación, y se contemplan para usar en las terapias de combinación descritas en la presente documentación. Las ribozimas, tales como HeptazymeTM, y los oligonucleótidos de fosforotioato, que son complementarios con secuencias de proteínas del HCV y que inhiben la expresión de las proteínas nucleares virales, también son apropiados para usar en las terapias de combinación descritas en la presente documentación.

[0269] En algunas realizaciones, el o los agentes antivirales adicionales se administran durante todo el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 que se describe en la presente documentación, y el comienzo y el final de los periodos de tratamiento coinciden. En otras realizaciones, los agentes antivirales adicionales se administran durante un periodo de tiempo que se superpone con aquél del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3, por ejemplo, el tratamiento con el o los agentes antivirales adicionales comienza antes del inicio del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y termina antes de la finalización del tratamiento

con el compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con los agentes antivirales adicionales comienza después del inicio del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y termina después de la finalización del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con los agentes antivirales adicionales comienza después del inicio del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y termina antes de la finalización del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; o el tratamiento con los agentes antivirales adicionales comienza antes del inicio del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y termina después de la finalización del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

[0270]El compuesto inhibidor de NS3 puede administrarse en combinación (es decir, en forma simultánea en formulaciones separadas; en forma simultánea en la misma formulación; puede administrarse en formulaciones separadas y dentro de aproximadamente 48 horas, dentro de aproximadamente 36 horas, dentro de aproximadamente 24 horas, dentro de aproximadamente 16 horas, dentro de aproximadamente 12 horas, dentro de aproximadamente 8 horas, dentro de aproximadamente 4 horas, dentro de aproximadamente 2 horas, dentro de aproximadamente 1 hora, dentro de aproximadamente 30 minutos, o dentro de aproximadamente 15 minutos o menos) con uno o más agentes antivirales adicionales.

[0271]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que se caracteriza por un régimen con IFN- α puede modificarse para reemplazar el régimen con IFN- α mencionado por un régimen con IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, que comprende administrar una dosificación de IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, en forma subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0272]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que se caracteriza por régimen con IFN- α puede modificarse para reemplazar el régimen mencionado con IFN- α por un régimen con IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, que comprende administrar una dosificación de IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene

una cantidad de 150 µg de droga por dosis, en forma subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0273]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad que se caracteriza por régimen con IFN-α puede modificarse para reemplazar el régimen mencionado con IFN-α por un régimen con IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, que comprende administrar una dosificación de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 µg de droga por dosis, en forma subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0274]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad que se caracteriza por régimen con IFN-α puede modificarse para reemplazar el régimen mencionado con IFN-α por un régimen con interferón alfacon-1 INFERGEN®, que comprende administrar una dosificación de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 µg de droga por dosis, en forma subcutánea, una vez todos los días o tres veces por semana, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0275]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad que se caracteriza por régimen con IFN-α puede modificarse para reemplazar el régimen mencionado con IFN-α por un régimen con interferón alfacon-1 INFERGEN®, que comprende administrar una dosificación de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 µg de droga por dosis, en forma subcutánea, una vez todos los días o tres veces por semana, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0276]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad que se caracteriza por régimen con IFN-γ puede modificarse para reemplazar el régimen mencionado con IFN-γ por un régimen con IFN-γ, que comprende administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 µg de droga por dosis, en forma subcutánea tres veces por

semana, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0277]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad que se caracteriza por régimen con IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen mencionado con IFN- γ por un régimen con IFN- γ , que comprende administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μg de droga por dosis, en forma subcutánea tres veces por semana, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0278]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad que se caracteriza por régimen con IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen mencionado con IFN- γ por un régimen con IFN- γ , que comprende administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, en forma subcutánea tres veces por semana, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0279]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , para reemplazar el régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ por un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0280]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad que se caracteriza por régimen de antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen mencionado con un antagonista de TNF por un régimen de antagonista de TNF, que comprende administrar una dosificación de un antagonista de TNF que se selecciona del grupo que consiste en: (a) etanercept en una cantidad de 25 mg de droga por dosis, por vía

subcutánea, dos veces por semana, (b) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por dosis por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (c) adalimumab en una cantidad de 40 mg de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana o una vez cada 2 semanas; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0281]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , para reemplazar el régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ por un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0282]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , para reemplazar el régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ por un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0283]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , para reemplazar el régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ por un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, por vía

subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0284]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , para reemplazar el régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ por un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0285]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , para reemplazar el régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ por un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0286]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , para reemplazar el régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ por un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de

25 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0287]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0288]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0289]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 µg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0290]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con

IFN- α e IFN- γ por un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0291]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , para reemplazar el régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ por un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0292]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , para reemplazar el régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ por un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 25 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0293]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , para reemplazar el régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ por un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de

50 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0294]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0295]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 µg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0296]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ por un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 µg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0297]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación con IFN-α e IFN-γ, para reemplazar el régimen de combinación con

IFN- α e IFN- γ por un régimen de combinación con IFN- α e IFN- γ , que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0298]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0299]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de

droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0,2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0300]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0301]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 μ g de droga por dosis, por vía

subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0302]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0303]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que

comprende: (a) administrar una dosificación de un IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0304]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 25 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0305]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado

por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0306]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0307]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado

por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0310]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 25 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0311]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado

por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0312] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0313] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado

por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 25 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0314]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0315]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF mencionado

por un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de Interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; (b) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; y (c) administrar una dosificación de un antagonista de TNF seleccionado entre (i) etanercept en una cantidad de 25 mg por vía subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por vía subcutánea, una vez por semana o una vez semana por medio; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0316]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, en forma subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de un antagonista de TNF que se selecciona de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg en forma subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal en forma intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg en forma subcutánea, una vez por semana o una vez cada dos semanas; a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0317]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar

una dosificación de IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 μ g de droga por dosis, en forma subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de un antagonista de TNF que se selecciona de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg en forma subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal en forma intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg en forma subcutánea, una vez por semana o una vez cada dos semanas; a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0318]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 μ g de droga por dosis, en forma subcutánea, una vez por semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosificación de un antagonista de TNF que se selecciona de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg en forma subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal en forma intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg en forma subcutánea, una vez por semana o una vez cada dos semanas; a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0319]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μ g de droga por dosis, en forma subcutánea, una vez todos los días o tres

veces por semana; y (b) administrar una dosificación de un antagonista de TNF que se selecciona de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg en forma subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal en forma intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg en forma subcutánea, una vez por semana o una vez cada dos semanas; a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0320]A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad que comprenden un régimen de combinación de IFN- α y un antagonista de TNF, para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α y un antagonista de TNF mencionado por un régimen de combinación de IFN- α y un antagonista de TNF, que comprende: (a) administrar una dosificación de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de droga por dosis, en forma subcutánea, una vez todos los días o tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de un antagonista de TNF que se selecciona de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg en forma subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal en forma intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg en forma subcutánea, una vez por semana o una vez cada dos semanas; a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0321]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad que se caracteriza por régimen de combinación de IFN- γ y un antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de la invención de IFN- γ y un antagonista de TNF por un régimen de combinación de IFN- γ y un antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 25 μ g de droga por dosis, en forma subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de un antagonista de TNF que se selecciona de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg en forma subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal en forma intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante o (iii) adalimumab en una

cantidad de 40 mg en forma subcutánea, una vez por semana o una vez cada dos semanas;, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0322]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que se caracteriza por régimen de combinación de IFN- γ y un antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de la invención de IFN- γ y un antagonista de TNF por un régimen de combinación de IFN- γ y un antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de droga por dosis, en forma subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de un antagonista de TNF que se selecciona de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg en forma subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal en forma intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg en forma subcutánea, una vez por semana o una vez cada dos semanas;, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0323]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que se caracteriza por régimen de combinación de IFN- γ y un antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de la invención de IFN- γ y un antagonista de TNF por un régimen de combinación de IFN- γ y un antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de droga por dosis, en forma subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosificación de un antagonista de TNF que se selecciona de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg en forma subcutánea dos veces por semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal en forma intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas de allí en adelante o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg en forma subcutánea, una vez por semana o una vez cada dos semanas;, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0324]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que incluye un régimen con IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado por un régimen con interferón alfa-2^a pegilado, que comprende administrar una dosificación de interferón alfa-2^a pegilado que contiene una cantidad de 180 μ g de droga por dosis, en forma subcutánea, una vez por semana, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0325]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que incluye un régimen con IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado por un régimen con interferón alfa-2b pegilado, que comprende administrar una dosificación de interferón alfa-2b pegilado que contiene una cantidad de entre 1,0 μ g y 1,5 μ g de droga por kilogramo de peso corporal por dosis, en forma subcutánea, una vez o dos veces a la semana, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0326]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad puede modificarse para incluir la administración de una dosificación de ribavirina que contiene una cantidad de 400 mg, 800 mg, 1000 mg o 1200 mg de droga por vía oral por día, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0327]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad puede modificarse para incluir la administración de una dosificación de ribavirina que contiene (i) una cantidad de 1000 mg de droga por vía oral por día para pacientes que tienen un peso corporal de menos de 75 kg o (ii) una cantidad de 1200 mg de droga por vía oral por día para pacientes que tienen un peso corporal mayor o igual a 75 kg, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0328]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad puede modificarse para reemplazar el régimen con inhibidor de NS3 de la invención por un régimen con inhibidor de NS3, que comprende administrar una dosificación de entre 0,01 mg y 0,1 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral todos los días, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

[0329]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad puede modificarse para reemplazar el régimen con inhibidor de NS3 de la invención por un régimen con inhibidor de NS3, que comprende administrar una dosificación de entre 0,1 mg y 1 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral todos los días, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

[0330]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad puede modificarse para reemplazar el régimen con inhibidor de NS3 de la invención por un régimen con inhibidor de NS3, que comprende administrar una dosificación de entre 1 mg y 10 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral todos los días, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

[0331]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad puede modificarse para reemplazar el régimen con inhibidor de NS3 de la invención por un régimen con inhibidor de NS3, que comprende administrar una dosificación de entre 10 mg y 100 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral todos los días, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

[0332]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que se caracteriza por régimen con inhibidor de NSB5 puede modificarse para reemplazar el régimen con inhibidor de NSB5 de la invención por un régimen con inhibidor de NSB5, que comprende administrar una

dosificación de entre 0,01 mg y 0,1 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral todos los días, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0333]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que se caracteriza por régimen con inhibidor de NSB5 puede modificarse para reemplazar el régimen con inhibidor de NSB5 de la invención por un régimen con inhibidor de NSB5, que comprende administrar una dosificación de entre 0,1 mg y 1 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral todos los días, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0334]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que se caracteriza por régimen con inhibidor de NSB5 puede modificarse para reemplazar el régimen con inhibidor de NSB5 de la invención por un régimen con inhibidor de NSB5, que comprende administrar una dosificación de entre 1 mg y 10 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral todos los días, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0335]A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descritos con anterioridad que se caracteriza por régimen con inhibidor de NSB5 puede modificarse para reemplazar el régimen con inhibidor de NSB5 de la invención por un régimen con inhibidor de NSB5, que comprende administrar una dosificación de entre 10 mg y 100 mg de droga por kilogramo de peso corporal por vía oral todos los días, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, a lo largo de la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Identificación del Paciente

[0336]En determinadas realizaciones, el régimen específico de terapia con drogas utilizado en el tratamiento del paciente con HCV se selecciona de acuerdo con ciertos parámetros de la enfermedad exhibidos por el paciente, tales como la carga viral inicial, el genotipo de la infección de HCV en el paciente, la histología hepática y/o la etapa de la fibrosis hepática en el paciente.

[0337]De esta manera, en algunas realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de la infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para tratar un paciente con falla de tratamiento durante 48 semanas.

[0338]En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el HCV, donde el método mencionado se modifica para tratar un paciente que no responde al tratamiento, donde el paciente recibe una terapia durante el transcurso de 48 semanas.

[0339]En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de la infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para tratar un paciente con una recaída, donde el paciente recibe una terapia durante el transcurso de 48 semanas.

[0340]En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de la infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para tratar un paciente sin tratar, que está infectado con el genotipo 1 del HCV, donde el paciente recibe una terapia durante el transcurso de 48 semanas.

[0341]En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de la infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para tratar un paciente sin tratar, que está infectado con el genotipo 4 del HCV, donde el paciente recibe una terapia durante el transcurso de 48 semanas.

[0342]En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de la infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para tratar un paciente sin tratar, que está infectado con el genotipo 1 del HCV, donde el paciente tiene una carga viral alta (HVL), donde "HVL" hace referencia a una carga viral de HCV mayor que 2×10^6 copias de genoma de HCV por mililitro de suero, y donde el paciente recibe una terapia durante el transcurso de 48 semanas.

[0343]En una realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método de la invención se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que

tiene fibrosis hepática en etapa avanzada o severa, medida con una calificación en la escala de Knodell de 3 o 4 y luego (2) administrarle al paciente la terapia con drogas del método de la invención durante un período de tiempo de entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 60 semanas, o entre aproximadamente 30 semanas y aproximadamente un año, o entre aproximadamente 36 semanas y aproximadamente 50 semanas, o entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 24 semanas, o al menos aproximadamente 30 semanas, o al menos aproximadamente 36 semanas, o al menos aproximadamente 40 semanas, o al menos aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 60 semanas.

[0344]En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que posee una etapa avanzada o grave de fibrosis hepática, medida con una calificación en la escala de Knodell de 3 ó 4 y luego (2) administrarle al paciente la terapia con drogas del método mencionado durante un período de tiempo de entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 50 semanas, o aproximadamente 48 semanas.

[0345]En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que posee una infección con el genotipo 1 del HCV y una carga viral inicial mayor que 2 millones de copias de genoma viral por mililitro de suero del paciente y luego (2) administrarle al paciente la terapia con drogas del método mencionado durante un período de tiempo de entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 60 semanas, o entre aproximadamente 30 semanas y aproximadamente un año, o entre aproximadamente 36 semanas y aproximadamente 50 semanas, o entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 24 semanas, o al menos aproximadamente 30 semanas, o al menos aproximadamente 36

semanas, o al menos aproximadamente 40 semanas, o al menos aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 60 semanas.

[0346]En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que posee una infección con el genotipo 1 del HCV y una carga viral inicial mayor que 2 millones de copias de genoma viral por mililitro de suero del paciente y luego (2) administrarle al paciente la terapia con drogas del método mencionado durante un período de tiempo de entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 50 semanas, o aproximadamente 48 semanas.

[0347]En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que posee una infección con el genotipo 1 del HCV y una carga viral inicial mayor que 2 millones de copias de genoma viral por mililitro de suero del paciente y una etapa de fibrosis hepática temprana o ausente, de 0, 1, ó 2, medida de acuerdo con la escala Knodell, y luego (2) administrarle al paciente la terapia con drogas del método mencionado durante un período de tiempo de entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 60 semanas, o entre aproximadamente 30 semanas y aproximadamente un año, o entre aproximadamente 36 semanas y aproximadamente 50 semanas, o entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 24 semanas, o al menos aproximadamente 30 semanas, o al menos aproximadamente 36 semanas, o al menos aproximadamente 40 semanas, o al menos aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 60 semanas.

[0348]En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que posee una infección con el genotipo 1 del HCV y una carga viral inicial mayor que 2 millones de copias de genoma viral por mililitro de suero del paciente y una etapa de fibrosis hepática temprana o ausente, de 0, 1, ó 2,

medida de acuerdo con la escala Knodell, y luego (2) administrarle al paciente la terapia con drogas del método mencionado durante un período de tiempo de entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 50 semanas, o aproximadamente 48 semanas.

[0349]En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que posee una infección con el genotipo 1 del HCV y una carga viral inicial menor o igual que 2 millones de copias de genoma viral por mililitro de suero del paciente y luego (2) administrarle al paciente la terapia con drogas del método mencionado durante un período de tiempo de entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 50 semanas, o entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 48 semanas, o entre aproximadamente 30 semanas y aproximadamente 40 semanas, o hasta aproximadamente 20 semanas, o hasta aproximadamente 24 semanas, o hasta aproximadamente 30 semanas, o hasta aproximadamente 36 semanas, o hasta aproximadamente 48 semanas.

[0350]En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método de la invención se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que tiene una infección con genotipo I de HCV y una carga viral inicial menor o igual a 2 millones de copias de genoma viral por ml de suero del paciente y luego (2) administrarle al paciente la terapia con drogas del método de la invención durante un período de tiempo de entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 24 semanas.

[0351]En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que posee una infección con el genotipo 1 del HCV y una carga viral inicial menor o igual que 2 millones de copias de genoma viral por mililitro de suero del paciente y luego (2) administrarle al paciente la terapia con drogas del método mencionado durante un período de tiempo de entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 48 semanas.

[0352]En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que posee una infección con los genotipos 2 ó 3 de HCV y luego (2) administrarle al paciente la terapia con drogas del método mencionado durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 60 semanas, o entre aproximadamente 30 semanas y aproximadamente un año, o entre aproximadamente 36 semanas y aproximadamente 50 semanas, o entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 24 semanas, o al menos aproximadamente 30 semanas, o al menos aproximadamente 36 semanas, o al menos aproximadamente 40 semanas, o al menos aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 60 semanas.

[0353]En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que posee una infección con los genotipos 2 ó 3 de HCV y luego (2) administrarle al paciente la terapia con drogas del método mencionado durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 50 semanas, o entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 48 semanas, o entre aproximadamente 30 semanas y aproximadamente 40 semanas, o hasta aproximadamente 20 semanas, o hasta aproximadamente 24 semanas, o hasta aproximadamente 30 semanas, o hasta aproximadamente 36 semanas, o hasta aproximadamente 48 semanas.

[0354]En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que posee una infección con los genotipos 2 ó 3 de HCV y luego (2) administrarle al paciente la terapia con drogas del método mencionado durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 24 semanas.

[0355]En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que posee una infección con los genotipos 2 ó 3 de HCV y luego (2) administrarle al paciente la terapia con drogas del método mencionado durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 24 semanas.

[0356]En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que posee una infección con los genotipos 1 ó 4 de HCV y luego (2) administrarle al paciente la terapia con drogas del método mencionado durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 24 semanas y aproximadamente 60 semanas, o entre aproximadamente 30 semanas y aproximadamente un año, o entre aproximadamente 36 semanas y aproximadamente 50 semanas, o entre aproximadamente 40 semanas y aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 24 semanas, o al menos aproximadamente 30 semanas, o al menos aproximadamente 36 semanas, o al menos aproximadamente 40 semanas, o al menos aproximadamente 48 semanas, o al menos aproximadamente 60 semanas.

[0357]En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que posee una infección de HCV caracterizada por cualquiera de los genotipos 5, 6, 7, 8 y 9 de HCV y luego (2) administrarle al paciente la terapia con drogas del método mencionado durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 50 semanas.

[0358]En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descritos con anterioridad para el tratamiento de una infección de HCV, donde el método mencionado se modifica para incluir los pasos de (1) identificar un paciente que posee una infección de HCV caracterizada por cualquiera de los genotipos 5, 6, 7, 8 y 9 de HCV y luego (2) administrarle al paciente la terapia con

drogas del método mencionado durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 24 semanas y hasta aproximadamente 48 semanas.

a. Sujetos Aptos para el Tratamiento

[0359]Cualquiera de los regímenes de tratamiento mencionados con anterioridad puede administrarse a individuos a los que se les ha diagnosticado una infección de HCV. Cualquiera de los regímenes de tratamiento mencionados con anterioridad puede administrarse a individuos que no han respondido al tratamiento previo para una infección de HCV ("pacientes con falla en el tratamiento", incluyendo los que no responden al tratamiento y los que sufren recaída).

[0360]Los individuos a quienes se les ha diagnosticado una infección de HCV son de particular interés en muchas realizaciones. Los individuos que están infectados con HCV se identifican por poseer ARN de HCV en su sangre, y/o por poseer un anticuerpo anti-HCV en suero. Dichos individuos incluyen individuos positivos en un ELISA anti-HCV, e individuos con un ensayo de inmunotransferencia recombinante (RIBA) positivo. Dichos individuos también pueden, aunque no necesariamente, tener elevados niveles de ALT en suero.

[0361]Los individuos que se diagnostican clínicamente como infectados con HCV incluyen individuos vírgenes (es decir, individuos que no han recibido un tratamiento previo para el HCV, en particular, aquellos que no han recibido terapia a base de IFN- α y/o a base de ribavirina con anterioridad), e individuos en los cuales ha fallado el tratamiento previo contra el HCV (pacientes con "falla en el tratamiento"). Entre los pacientes con falla en el tratamiento se incluyen los que no presentan respuesta (es decir, individuos en los que la titulación de HCV no se ha reducido en forma significativa o suficiente con de un tratamiento previo para el HCV, por ejemplo, una monoterapia previa con IFN- α , una terapia previa con una combinación de IFN- α y ribavirina, o una terapia de combinación previa con IFN- α pegilado y ribavirina) y aquellos con recaída (es decir, individuos que recibieron un tratamiento previo para el HCV, por ejemplo, aquellos que recibieron una monoterapia previa con IFN- α , una terapia previa de combinación con IFN- α y ribavirina, o una terapia previa de combinación con IFN- α pegilado y ribavirina, cuya titulación de HCV disminuyó y luego aumentó).

[0362] En realizaciones de interés particulares, los individuos tienen una titulación de HCV de al menos aproximadamente 10^5 , al menos aproximadamente 5×10^5 , al menos aproximadamente 10^6 o al menos aproximadamente 2×10^6 copias de genoma del HCV por mililitro de suero. El paciente puede estar infectado con cualquier genotipo de HCV (genotipo 1, incluyendo 1a y 1b, 2, 3, 4, 6, etcétera, y los subtipos (por ejemplo, 2a, 2b, 3a, etcétera)), en particular, con un genotipo difícil de tratar, tal como el genotipo de HCV 1, y subtipos y cuasiespecies de HCV particulares.

[0363] También son de interés los individuos positivos a HCV (como se describió con anterioridad) que presentan fibrosis severa o cirrosis temprana (no descompensados, Child's-Pugh clase A o menor), o cirrosis más avanzada (descompensados, Child's-Pugh clase B o C), debido a una infección crónica de HCV, y aquellos que se hallan virémicos a pesar de un tratamiento antiviral previo con terapias a base de IFN- α , los que no pueden tolerar las terapias a base de IFN- α o que tienen una contraindicación a dichas terapias. En realizaciones particulares de interés, los individuos positivos para HCV con etapa 3 o 4 de fibrosis hepática de acuerdo al sistema de escala METAVIR son apropiados para el tratamiento con los métodos que se describen en la presente documentación. En otras realizaciones, los individuos aptos para el tratamiento con los métodos de las realizaciones son pacientes con cirrosis descompensada con manifestaciones clínicas, incluyendo pacientes con una cirrosis hepática muy avanzada, incluyendo aquellos que esperan un trasplante de hígado. En aún otras realizaciones, los individuos aptos para el tratamiento con los métodos que se describen en la presente incluyen a pacientes con grados más leves de fibrosis incluyendo a aquellos con fibrosis temprana (etapas 1 y 2 en los sistemas de escala METAVIR, Ludwig, y Scheuer; o etapas 1, 2, o 3 en el sistema de escala Ishak).

Preparación de los inhibidores de NS3

Metodología

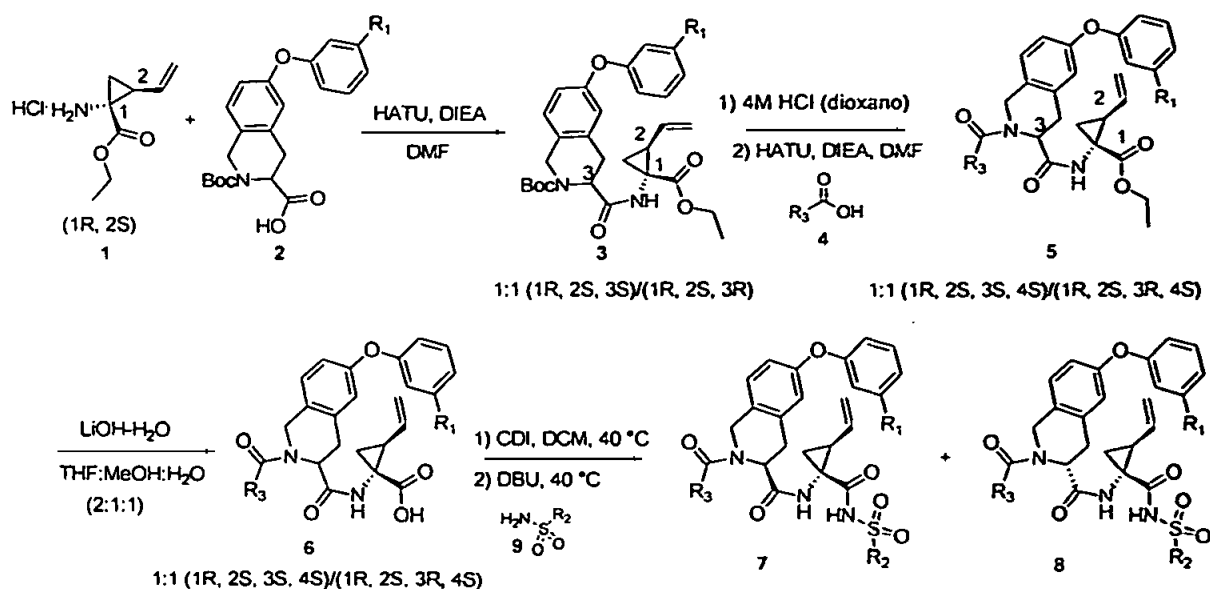
[0364] Los inhibidores de la proteasa del HCV en las siguientes secciones pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos y los esquemas indicados en cada sección. Las numeraciones en cada una de las siguientes secciones de preparación de inhibidores de NS3 se aplican solamente a cada

sección específica, y no han de interpretarse o confundirse con la misma numeración en otras secciones.

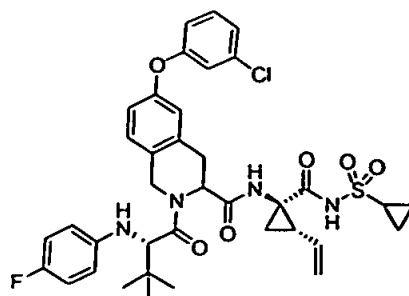
Preparación de inhibidores de NS3: sección I

[0365] En un método usado en la preparación de los compuestos de fórmula general I se utilizaron los intermediarios 1, 2, 4 y 9. El intermediario 1 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la Solicitud Internacional PCT/CA00/00353 (Publicación N° WO 00/59929), que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad. El intermediario 4 se sintetizó usando el procedimiento de Ma, D.; Zhang, Y.; Yao, J.; Wu, S.; Tao, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12459-12467, que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad. El intermediario 9 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en 1. Khan et al, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 1997, *7* (23), 3017-3022, y 2. la Solicitud Internacional PCT/US02/39926, WO 03/053349, ambas incorporadas en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad. El intermediario 2 se sintetizó usando el procedimiento de McKenna, J. M. *Tetrahedron Letters* **2001** *42*, 5795-5800 y Ullman Chemistry, ambos incorporados en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad, todos los cuales se describirán a continuación.

Método:

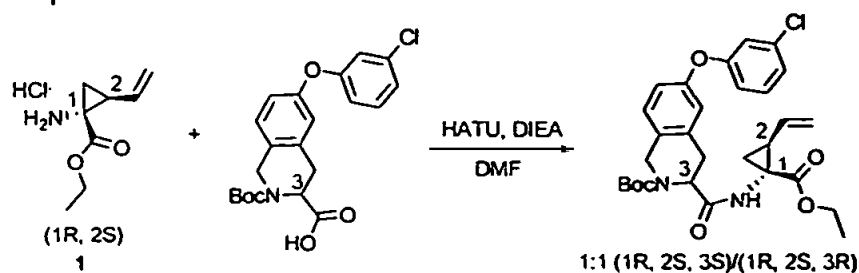


Ejemplo 1-1:



Compuesto 10

6-(3-clorofenoxi)-N-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoyl)-2-vinilciclopropil)-2-((S)-2-(4-fluorofenilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida.

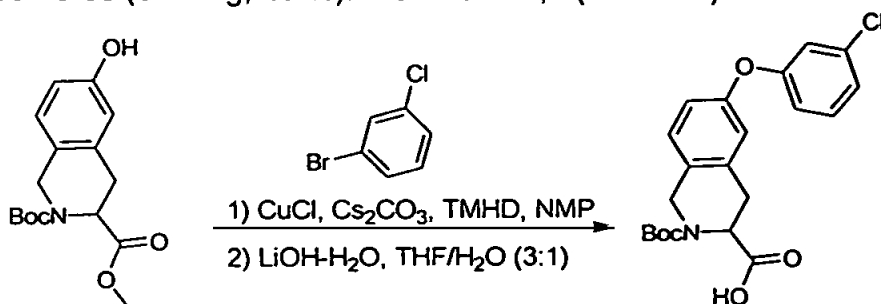


Paso 1: Síntesis de 3-(((1R,2S)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropil)carbamoyl)-6-(3-clorofenoxi)-3, 4-dihidroisoquinolin-2 (1H)-carboxilato de *tert*-butilo.

[0366] A un recipiente cargado con carboxilato de etil-(1R,2S)-1-amino-2-vinilciclopropilo (**1**, 1,0 g, 5,2 mmol), ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-6-(3-clorofenoxi)-1, 2, 3, 4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (2,31 g, 1,1 equiv), y hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (2,7 g, 1,1 equiv) se agregaron 30 mL de DMF para hacer una solución. Se enfrió a 0 °C en un baño de hielo-agua, seguido por la lenta adición de una solución de N,N-Diisopropiletilamina (DIEA) (4,4 mL, 4 equiv) en DMF (15 mL) mientras se agitaba. La reacción se dejó subir la temperatura hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche

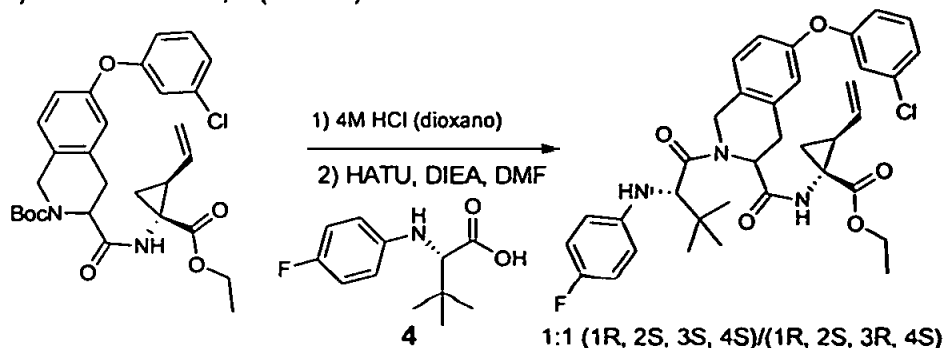
[0367] Luego de 16 h, la reacción se completó según lo indicó el monitoreo por HPLC. Se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (3 x 40 mL), NaHCO₃ saturado (2 x 40 mL), y salmuera (2 x 40 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite color cobre oscuro. El producto crudo se purificó en el instrumento Horizon Biotage usando una columna C-18 (eluyente: acetonitrilo/agua; gradiente de 20 % Acetonitrilo a 80 % Acetonitrilo sobre

fracciones de 168 – 6 mL), para dar producto 3 puro como una mezcla de diastereoisómeros (647 mg, 23 %). MS m/e 442,1 (M^+ - Boc).



Paso 1a: Síntesis de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonil)-6-(3-clorofenoxi)-1, 2, 3, 4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico.

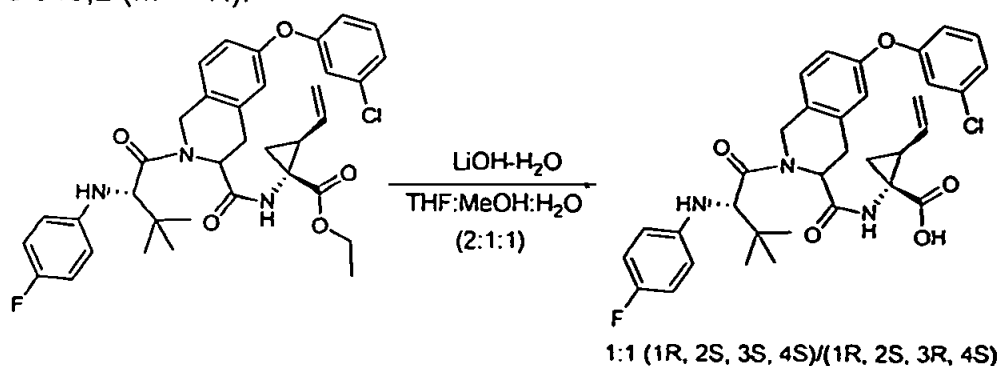
[0368] Se mezclaron 6-hidroxí-3,4-dihidroisoquinolin-2,3(1H)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo y 3-metilo (200 mg, 0,65 mmol), bromuro de *m*-clorofenilo (103 mg, 0,54 mmol), 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona (TMHD, 10 mg, 0,054 mmol), Cs_2CO_3 (326 mg, 1,00 mmol), y CuCl (27 mg, 0,27 mmol) en NMP (1 mL) y se calentó a 120 °C durante 6 h. La reacción luego se diluyó con *tert*-butilmetiléter (MTBE) y se filtró sobre celite. El filtrado se lavó con HCl 1 N, NaOH 1 N, y salmuera. El producto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró antes de cargarlo en una columna de sílice Biotage (12m) y eluyendo con 10 % Acetona/Hexanos para dar 6-(3-clorofenoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2,3 (1H)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo y 3-metilo como un aceite amarillo pálido (113 mg, 50 %). Este material luego se colocó en 1 mL de una mezcla de THF/ H_2O (3:1) y se agregó LiOH (70 mg, 1,62 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, antes de concentrarse y detenerse con HCl 1 N. El producto luego se extrajo con con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar una espuma amarilla pálida (100 mg, 92 %). MS m/e 402,9 (M^- - H).



Paso 2: Síntesis de 1-(6-(3-clorofenoxi)-2-((S)-2-(4-fluorofenilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo.

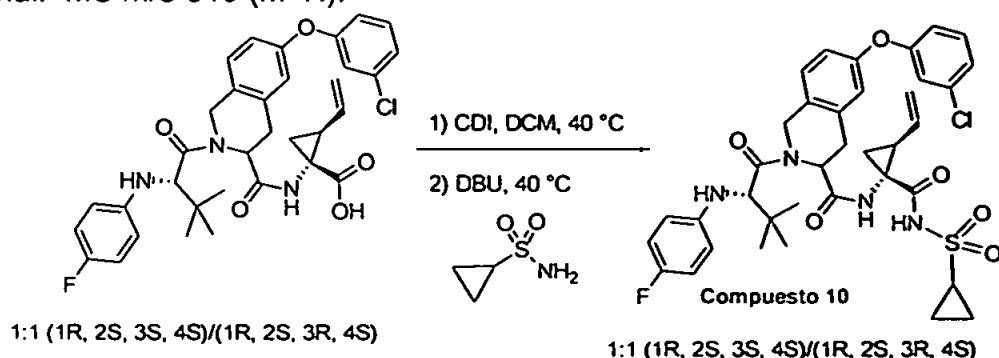
[0369] Se disolvió 3-(((1R,2S)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropil) carbamoil)-6-(3-clorofenoxi)-3, 4-dihidroisoquinolin-2 (1*H*)-carboxilato de *Tert*-butilo (647 mg, 1,20 mmol) en HCl 4 N (dioxano, 8 mL) y se dejó a temperatura ambiente por 90 min para eliminar el grpo protector *tert*-butiloxicarbonilo (Boc). Lugo se concentró, se colocó en acetonitrilo y se concentró nuevamente dos veces. A este aceite amarillo se agregó 4 (297 mg, 1,1 equiv) y HATU (502 mg, 1,1 equiv), seguido por DMF (5 mL). La reacción se enfrió en un baño de hielo-agua por 15 min, después de lo cual se agregó DIEA (0,84 mL, 4 equiv) a la reacción lentamente mientras se agitaba. El baño de hielo se dejó elevar lentamente a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. Después de 24h, la reacción tenía un color parduzco oscuro y su alícuota de TLC mostró la formación del producto. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (3 x 120 mL), NaHCO₃ saturado (2 x 120 mL), salmuera (120 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar 1-(6-(3-clorofenoxi)-2-((S)-2-(4-fluorofenilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1*R*,2*S*)-etilo como un aceite anaranjado (500 mg). El producto crudo se purificó en el instrumento Horizon Biotage usando una columna C-18 (eluyente: acetonitrilo/agua; gradiente de 0 % Acetonitrilo a 100 % Acetonitrilo sobre fracciones de 40 – 6 mL), para dar 1-(6-(3-clorofenoxi)-2-((S)-2-(4-fluorofenilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1*R*,2*S*)-etilo puro como una espuma blanca (622 mg, 80 %).

MS m/e 649,2 (M⁺ + H).



Paso 3: Síntesis de ácido (1*R*,2*S*)-1-(6-(3-clorofenoxi)-2-((*S*)-2-(4-fluorofenilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxílico.

[0370] El 1-(6-(3-clorofenoxi)-2-((*S*)-2-(4-fluorofenilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1*R*,2*S*)-etilo crudo (130 mg, 0,20 mmol) se disolvió en 1,0 mL de una mezcla de THF:MeOH:H₂O (2:1:1). Se agregó Hidróxido de litio monohidratado (0,050 g, 1,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción luego se concentró bajo vacío y se detuvo con 5 mL de HCl 1 N. El producto precipitó y se pudo retirar por filtración para dar un polvo blanco opaco (110 mg). Se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. MS m/e 619 (M⁺-H).

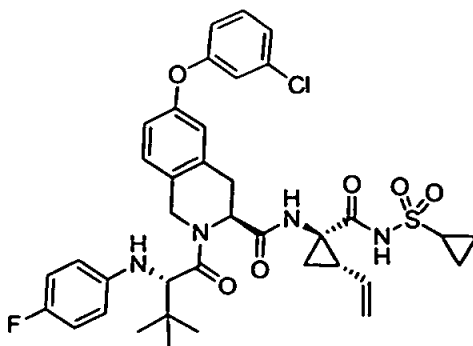


Paso 4: Síntesis de 6-(3-clorofenoxi)-N-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)-2-((*S*)-2-(4-fluorofenilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida.

[0371] El ácido (1*R*,2*S*)-1-(6-(3-clorofenoxi)-2-((*S*)-2-(4-fluorofenilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxílico crudo (112 mg, 0,180 mmol) se disolvió en 1,0 mL de 1,2-dicloroetano (DCE) y se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 88 mg, 0,54 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante 4 h. La TLC corrida en 10 % MeOH/CHCl₃ mostró la conversión a un punto de R_f más alto. Se agregó ciclopropilsulfonamida (65 mg, 0,54 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 81 µL, 0,54 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante la noche. La reacción se concentró a un volumen de 400 µL y se cargó en un Samplet Biotage tamaño 12, C-18 para la purificación usando el Horizon LC (12 m, columna C-18) eluyendo con un gradiente de 0 % acetonitrilo/agua a 100 % acetonitrilo/agua sobre fracciones de 40 – 6 mL. Luego de la concentración el

producto es un sólido blanco. Compuesto 10 (26 mg, 20 %) ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 9,72 (br s, 1H), 7,32-7,22 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 2H), 7,02-6,68 (m, 7H), 6,58 (br s, 1H), 5,85-5,49 (m, 2H), 5,31-5,03 (m, 2H), 4,83-4,67 (m, 2H), 4,54-4,42 (m, 1H), 4,32 (br s, 1H), 4,18 (br s, 1H), 3,24-2,76 (m, 3H), 1,94 (br s, 1H), 1,86-1,18 (m, 5H), 1,17-0,95 (m, 10H); MS m/e 722 (M^+-H).

Ejemplo 1-2:



Compuesto 11

(S)-6-(3-clorofenoxi)-N-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)-2-((S)-2-(4-fluorofenilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida

[0372] El Compuesto 11 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 1-1 y se separó como un diastereómero, (2,3 mg, 4 %) MS m/e 722 (M^+-H), usando las siguientes condiciones de HPLC preparativa (Sistema Biotage SP4 usando software SPX; versión 2:

Columna: Biotage, KP-C18-HS, 12+M1296-1, tamaño de partícula de 35-70 micrones, tamaño de poros de 90-angstrom

Gradiente de fase móvil: 0 - 95% B en fracciones de 40 – 6 mL

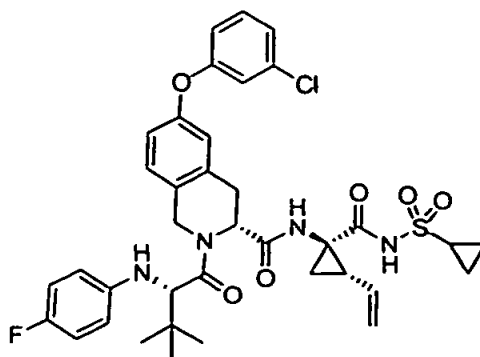
A: agua

B: MeCN

Velocidad de flujo: 15 mL / min

Temperatura: 25 C

Longitud de onda: 220 nm

Ejemplo 1-3:**Compuesto 12**

(R)-6-(3-clorofenoxy)-N-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoyl)-2-vinilciclopropil)-2-((S)-2-(4-fluorofenilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida

[0373] El Compuesto 12 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 1-1 y se separó como un diastereómero, (3,2 mg, 6 %) MS m/e 722 (M⁺-H), usando las siguientes condiciones de HPLC preparativa (Sistema Biotage SP4 usando software SPX; versión 2:

Columna: Biotage, KP-C18-HS, 12+M1296-1, tamaño de partícula de 35-70 micrones, tamaño de poros de 90-angstrom

Gradiente de fase móvil: 0 - 95% B en fracciones de 40 - 6 mL

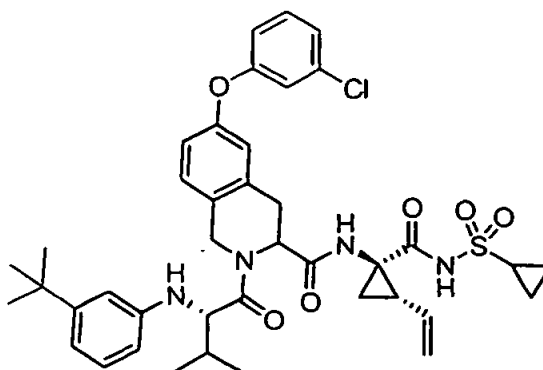
A: agua

B: MeCN

Velocidad de flujo: 15 mL / min

Temperatura: 25 C

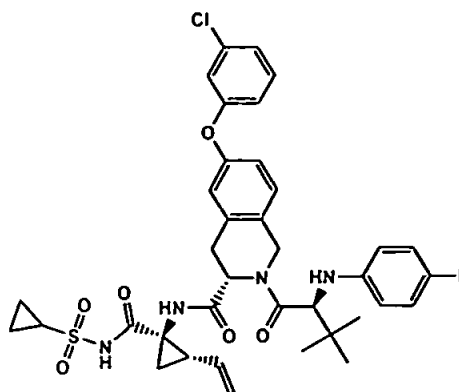
Longitud de onda: 220 nm

Ejemplo 1-4:**Compuesto 13**

2-((S)-2-(3-tert-butilfenilamino)-3-metilbutanoil)-6-(3-clorofenoxi)-N-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida

[0374] Compuesto 13 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 1-1. Purificación cargando el material crudo en un Biotage SP4 usando un Samplet C-18 tamaño 12 y columna para la purificación. Eluyendo con un gradiente de 5 % acetonitrilo/agua a 100 % acetonitrilo/agua sobre fracciones de 40 – 6 mL. El producto fue un sólido blanco luego de la concentración. MS m/e 747 (M⁺).

Ejemplo 1-5:



Compuesto 14

(S)-6-(3-clorofenoxi)-N-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)-2-((S)-2-(4-fluorofenilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida

[0375] El Compuesto 14 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 1-1 y se separó como un diastereómero, (2,5 mg, 5 %) MS m/e 729 (M⁺), usando las siguientes condiciones de HPLC preparativa (Sistema Biotage SP4 usando software SPX; versión 2:

Columna: Biotage, KP-C18-HS, 12+M1296-1, tamaño de partícula de 35-70 micrones, tamaño de poros de 90-angstrom

Gradiente de fase móvil: 0 - 95% B en fracciones de 40 – 6 mL

A: agua

B: MeCN

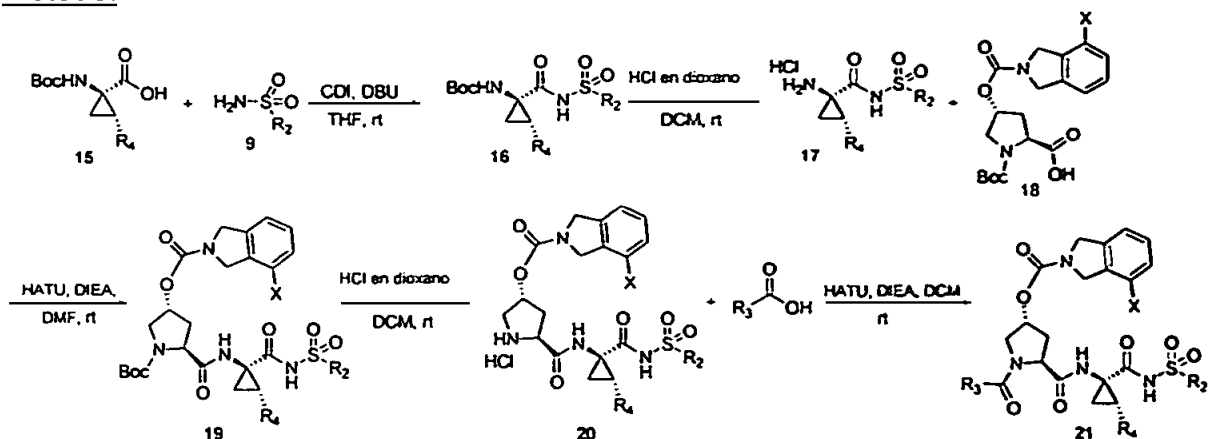
Velocidad de flujo: 15 mL / min

Temperatura: 25 C

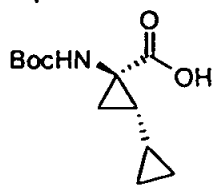
Longitud de onda: 220 nm

[0376] A continuación se muestra otro método usado en la preparación de compuestos con la fórmula general I.

Método:



Los siguientes intermediarios se prepararon como se describe aquí:

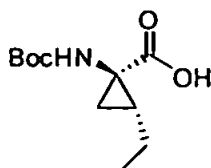


Compuesto 22

Ácido (1R,2S)-1-(tert-butoxycarbonylamino)-2-ciclopropilciclopropanocarboxílico

[0377] Una solución de 30 mL en éter de 1-(tert-butoxycarbonylamino)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo (1,0 g, 3,9 mmol, preparado como se describe en WO2005037214) en un balón de 500 mL equipado con una barra de agitación primero se enfrió en un baño de acetona-hielo a aproximadamente -15 °C, luego se agregó una solución en éter de diazometano (33 ml, 20 mmol) en una porción a la solución precedente. Mientras se agitaba con fuerza y se mantenía la reacción abierta al aire, se agregó Pd(OAc)₂ (0,088 g, 0,39 mmol) en una porción a la reacción a -15 °C. Después de que la efervescencia activa bajase, la reacción se dejó en agitación por otros 5 min a -15 °C y se concentró para dar el producto crudo bastante límpido. El producto crudo se pudo purificar más con cromatografía flash sobre sílice (eluyente = hexanos/EtOAc 5:1), para dar el compuesto del título como un aceite incoloro espeso (1,0 g, 95 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ5,10 (br s, 1 H), 4,18 – 4,24 (m, 2 H), 1,60 – 1,64 (m, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 1,27 (t, 3 H), 1,05 – 1,11 (m, 1 H), 0,83 – 0,89 (m, 1H), 0,47 – 0,58 (m, 2 H), 0,30 – 0,34 (m, 2 H). LCMS (APCI+) 170,0 (MH⁺-Boc).

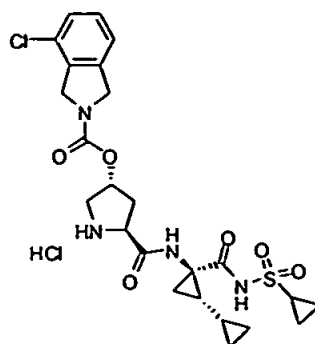
[0378] Se disolvió 1-(tert-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropilciclopropanocarboxilato de (1*R*,2*S*)-etilo (0,578 g, 2,15 mmol), en 10 mL de una mezcla de solventes de THF:MeOH:agua (2:2:1 v/v), seguido por la adición de LiOH-H₂O (0,270 g, 6,44 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después de la eliminación de casi todo el solvente, el residuo sólido blanco de la reacción se colocó en agua (30 mL) y se lavó con éter (30 mL). La capa acuosa luego se acidificó con HCl 1N hasta que el pH alcanzó 2. Luego se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL), y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, para dar el ácido, ácido (1*R*,2*S*)-1-(tert-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropilciclopropanocarboxílico, como un sólido esponjoso blanco (0,48 g, 93 %).



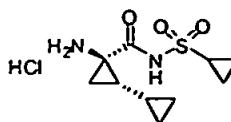
Compuesto 23 Ácido (1*R*,2*R*)-1-(tert-butoxicarbonilamino)-2-etilciclopropanocarboxílico

[0379] Se disolvió ácido (1*R*,2*S*)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-vinilciclopropanocarboxílico (10,0 g, 44,0 mmol, preparado como se describe en WO2005037214) en MTBE (250 mL) y se hidrogenó (1 atm H₂) sobre Pd(OH)₂/C (1,24 g, 8,80 mmol) por 5 h a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo, se filtró y se concentró a 30 mL, seguido por la adición de 300 mL de hexanos mientras se agitaba con fuerza. Después de 60 min, el precipitado blanco fino se filtró, para dar el compuesto del título como un polvo fino blanco opaco (4,2 g, 42 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, d⁶DMSO-*d*₆) δ 12,2 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 1,29 – 1,54 (m, 3 H), 1,36 (s, 9 H), 1,18 – 1,21 (m, 1 H), 0,96 – 0,98 (m, 1 H), 0,90 (t, 3 H).

Ejemplo 2-1:

**Compuesto 24**

Clorhidrato de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*, 5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-ciclopropilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]

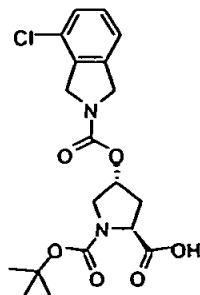
**Compuesto 25**

Paso 1: Síntesis de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-1-amino-N-(ciclopropilsulfonil) 2-ciclopropilciclopropanocarboxamida (Compuesto 25)

[0380] Se disolvió ácido (1*R*,2*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropilciclopropanocarboxílico (484 mg, 2,01 mmol), en 20 mL THF, seguido por la adición de CDI (390 mg, 2,41 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La reacción se agitó en un baño de arena a 60 °C por 4 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó ciclopropanosulfonamida (292 mg, 2,41 mmol) y DBU (366 mg, 2,41 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por durante la noche. La reacción luego se diluyó con 300 mL de EtOAc y se lavó con HCl 1 N (2 × 15 mL), agua, salmuera (10 mL cada uno), y se secó (Na₂SO₄), para dar un sólido blanco después de la eliminación del solvente (0,63 g, 91% de rendimiento). Se determinó que este producto crudo era bastante limpio mediante ¹H-RMN y LCMS (APCI+, 245,0, MH⁺-Boc), por lo que se usó directamente para el siguiente paso de desprotección sin purificación adicional.

[0381] El producto acilsulfonamida N-protégido del paso anterior, ácido (1*R*,2*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropilciclopropanocarboxílico (0,63 g, 1,8 mmol), se disolvió en 20 mL de HCl 4 N (dioxano) y se agitó a temperatura ambiente por 150 min. La eliminación del solvente dio el producto como un sólido

espumoso blanco. Se usó directamente en el paso siguiente de acoplamiento sin purificación adicional.

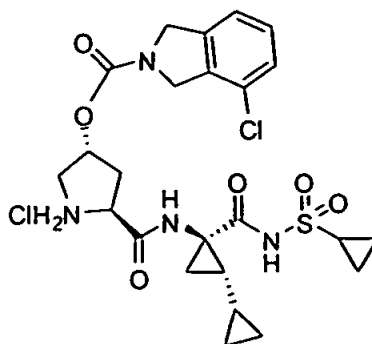


Compuesto 26

Paso 2: Síntesis de ácido (2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)pirrolidina-2-carboxílico

[0382] A una solución de 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-tert-butilo y 2-metilo (500 mg, 2,04 mmol) en THF seco (6 mL) se agregó CDI (430 mg, 2,65 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 h. La amina, clorhidrato de 4-cloroisoindolina (0,89 g, 4,7 mmol) luego se agregó en porciones, seguido por la adición lenta de DIEA (1,07 mL, 6,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por durante la noche. La reacción se diluyó con 120 mL de EtOAc, se lavó con HCl 1N (2 × 50 mL), agua y salmuera (50 mL de cada uno), y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite parduzco. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice (eluyente = hexanos/EtOAc 2:1), para dar el producto éster, 4-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-tert-butilo y 2-metilo, como un sólido espumoso rosáceo claro (0,79 g, 91 % de rendimiento).

[0383] Este producto estérico, 4-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-tert-butilo y 2-metilo (0,78 g, 1,8 mmol) luego se disolvió en una mezcla de solvente THF:MeOH:agua 2:2:1 (v/v) (5,4 mL), seguido por la adición de LiOH-H₂O (0,15 g, 3,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por durante la noche, la reacción se concentró casi a sequedad. El residuo sólido resultante se redisolvió en agua (40 mL) y se lavó con éter (2 × 30 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 1N a pH ~ 2 y los extractos de EtOAc combinados (3 × 30 mL) se lavaron con salmuera y se secó (Na₂SO₄), para dar el producto del título como un sólido espumoso blanco después de la evaporación del solvente.

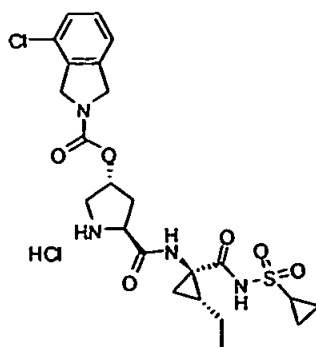
**Compuesto 27**

Paso 3: Síntesis de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato clorhidrato de (3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-ciclopropilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]

[0384] Se disolvió ácido (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)pirrolidina-2-carboxílico **26** (0,35 g, 0,852 mmol), clorhidrato de (1*R*,2*S*)-1-amino-2-ciclopropil-N-(ciclopropilsulfonil)ciclopropanocarboxamida **25** (0,287 g, 1,02 mmol) y HATU (0,389 g, 1,02 mmol) en DriSolve DMF (8,5 mL), y se enfrió en un baño de hielo. Luego se agregó DIEA (d 0,742) (0,445 ml, 2,56 mmol) a la reacción por goteo. La reacción se dejó subir la temperatura hasta la temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche. Después de completarse, la reacción se diluyó con agua (120 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 150 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con 0,5 N HCl (200 mL), salmuera (150 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente dio el producto crudo como un sólido espumoso amarillento claro, que se purificó por cromatografía de fase inversa (eluyente: 5 a 95% MeCN/agua), para dar el producto deseado puro como un sólido blanco (0,40 g, 70 % de rendimiento). LCMS (APCI⁺): 537,2 (MH⁺-Boc).

[0385] Este producto luego se trató con HCl 4N (dioxano) por 6 h a temperatura ambiente para eliminar el grupo protector Boc y dar el compuesto del título, **4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-ciclopropilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]**, como su sal clorhidrato.

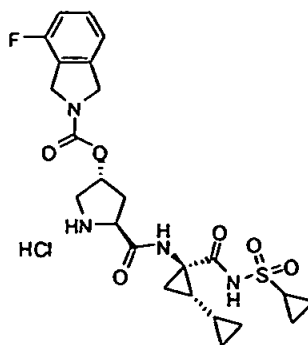
Ejemplo 2-2:

**Compuesto 28**

Clorhidrato de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de [(3*R*, 5*S*)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]

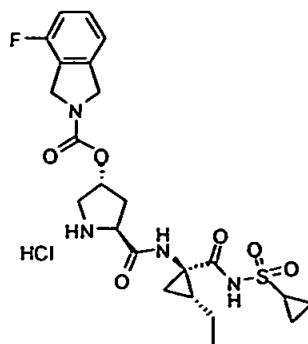
[0386] El Compuesto 28 se preparó en una forma similar a la descrita para el compuesto clorhidrato de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-2-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-ciclopropilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo] 27 en otras partes de esta solicitud, excepto que se usó el intermediario P1 ácido (1*R*,2*R*)-1-(tert-butoxicarbonilamino)-2-etilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido (1*R*,2*S*)-1-(tert-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropilciclopropanocarboxílico.

Ejemplo 2-3:

**Compuesto 29**

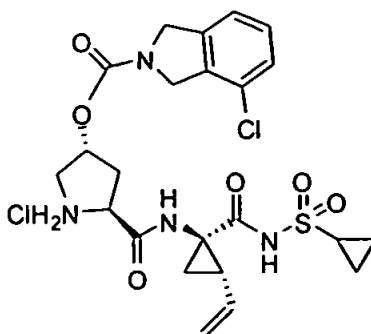
Clorhidrato de 4-fluoroisindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-ciclopropilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]

[0387] El Compuesto 29 se preparó en una forma similar a la descrita para el compuesto clorhidrato de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-ciclopropilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo] 27 en otras partes de esta solicitud, excepto que se usó el intermediario P2 clorhidrato de 4-fluoroisindolina en lugar de clorhidrato de 4-cloroisindolina en el paso de acoplamiento con 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-tert-butilo y 2-metilo.

Ejemplo 2-4:**Compuesto 30**

clorhidrato de 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-((1R,2R)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]

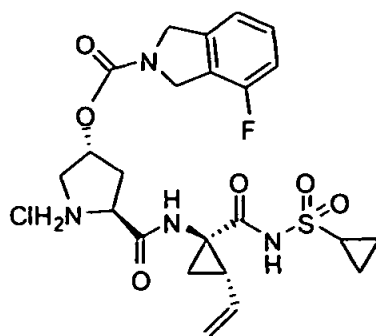
[0388] El Compuesto 30 se preparó en una forma similar a la descrita para el compuesto clorhidrato de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-((1R,2R)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo] 28 en otras partes de esta solicitud, excepto que se usó el intermediario P2 clorhidrato de 4-fluoroisoindolina en lugar de clorhidrato de 4-cloroisoindolina en el paso de acoplamiento con 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-tert-butilo y 2-metilo.

Ejemplo 2-5:**Compuesto 31**

Clorhidrato de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-il]

[0389] El Compuesto 31 se preparó en una forma similar a la descrita para el compuesto clorhidrato de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-ciclopropilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo] 27 en otras partes de esta solicitud, excepto que se usó el intermediario P1 ácido (1R,2S)-1-(tert-butoxicarbonilamino)-2-vinilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido (1R,2S)-1-(tert-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropilciclopropanocarboxílico.

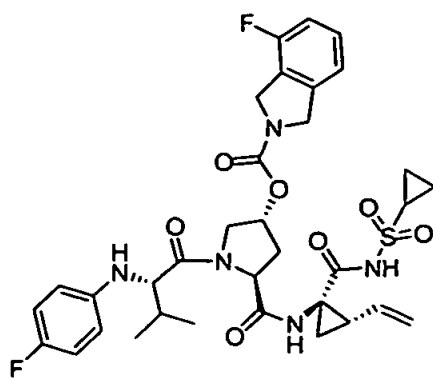
Ejemplo 2-6:

**Compuesto 32**

clorhidrato de 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]

[0390] El Compuesto 32 se preparó en una forma similar a la descrita para el compuesto. clorhidrato de **4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]** 31 en otras partes de esta solicitud, excepto que se usó el intermediario P2 clorhidrato de 4-fluoroisoindolina en lugar de clorhidrato de 4-cloroisoindolina en el paso de acoplamiento con 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butilo y 2-metilo.

Ejemplo 2-7:

**Compuesto 33**

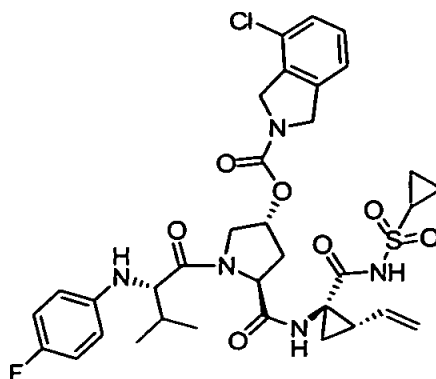
4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-2-(4-fluorofenilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-3-ilo

[0391] A clorhidrato de 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo] (0,050 g, 0,092 mmol), ácido (*S*)-2-(4-fluorofenilamino)-3-metilbutanoico (0,021 g, 0,10 mmol) y HATU (0,042 g, 0,11 mmol) en DCM (3 mL) se agregó DIEA (0,048 mL, 0,28 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 hr. Se agregó H₂O (5 mL) y solución saturada de KHSO₄ (3 mL). La mezcla se extrajo con éter

(15 mL), se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente, el residuo se purificó por cromatografía (hexano:acetato de etilo=1:2) para dar el 4-fluoroisoinдолin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-2-(4-fluorofenilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-3-ilo (0,042 g, 65%) como sólido blanco. MS: Calculado: 699; Hallado: $[M+H]^+$ 700. ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,91, 10,85 & 10,58 (s, 1H), 9,16, 9,05 & 8,84 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,04-7,21 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 5,10-5,17 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 4,41-4,60 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,00-2,18 (m, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,20-1,31 (m, 2H), 0,87-1,10 (m, 9H).

Ejemplo 2-8:

[0392] Los Compuestos 34-60 se prepararon en una forma similar a la descrita para el compuesto 4-fluoroisoinдолin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-2-(4-fluorofenilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-3-ilo] 33 en otras partes de esta solicitud.

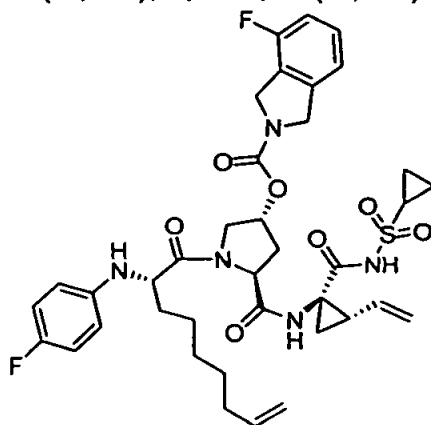


Compuesto 34

4-cloroisoinдолin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-2-(4-fluorofenilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-3-ilo]

[0393] 39% de rendimiento; MS: Calculado: 715; Hallado: $[M+H]^+$ 716. ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,88, 10,83 & 10,58 (s, 1H), 9,17, 9,08 & 8,83 (s, 1H), 7,21-7,40 (m, 3H), 6,72 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 5,60 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,20-5,28 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,41-4,62 (m, 3H), 4,30 (m, 1H),

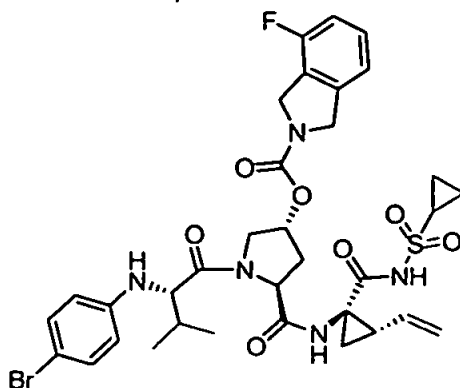
4,12 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,25 (m 1H), 2,00-2,20 (m, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,20-1,35 (m, 2H), 0,87-1,10 (m, 9H).



Compuesto 35

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-2-(4-fluorofenilamino)non-8-enoil)pirrolidin-3-ilo]

[0394] 39% de rendimiento; MS: Calculado: 753; Hallado: $[M+H]^+$ 754.

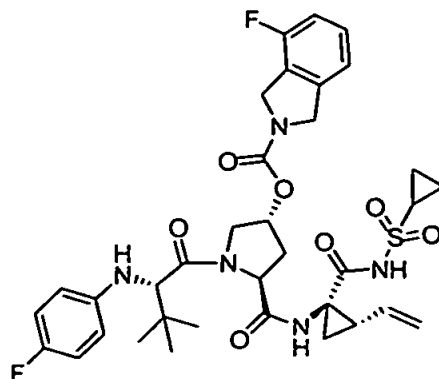


Compuesto 36

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-2-(4-bromofenilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-3-ilo]

[0395] 72% de rendimiento; MS: Calculado: 761; Hallado: $[M+H]^+$ 762.

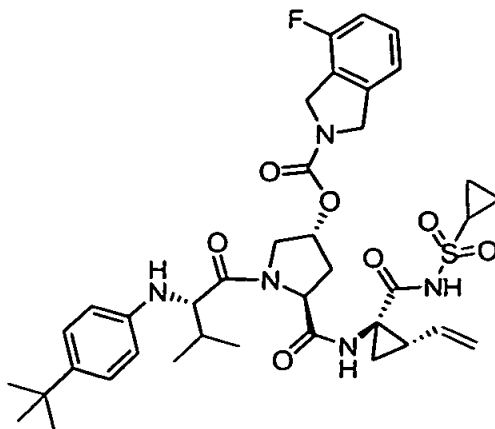
^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,83, 10,80 & 10,52 (s, 1H), 9,04, 9,00 & 8,80 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,52 (m, 2H), 5,60 (m, 2H), 5,28 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,40-4,60 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,23 (m 1H), 2,00-2,18 (m, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,21-1,31 (m, 2H), 0,93-1,10 (m, 9H).



Compuesto 37

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoyl)-2-vinilciclopropilcarbamoyl)-1-((S)-2-(4-fluorofenilamino)-3,3-metilbutanoil)pirrolidin-3-ilo]

[0396] 38% de rendimiento; MS: Calculado: 713; Hallado: $[M+H]^+$ 714. ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,98, 10,96 & 10,57 (s, 1H), 8,94, 8,85 & 8,75 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,04-7,21 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 5,60 (m, 1H), 5,20-5,33 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,2-4,36 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 0,98-1,08 (m, 12H).

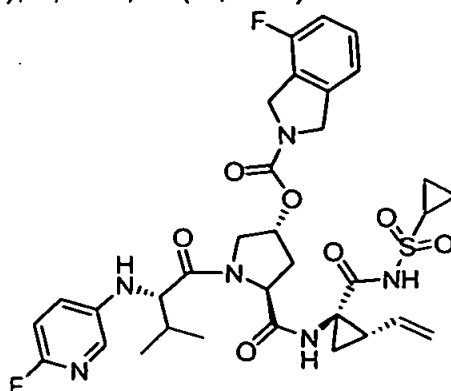


Compuesto 38

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-1-((S)-2-(4-tert-butilfenilamino)-3-metilbutanoil)-5-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoyl)-2-vinilciclopropilcarbamoyl)pirrolidin-3-ilo]

[0397] 46% de rendimiento; MS: Calculado: 737; Hallado: $[M+H]^+$ 738. ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,92, 10,84 & 10,58 (s, 1H), 9,17, 9,08 & 8,86 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,45 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 5,08-5,27 (m, 3H), 4,62-4,67 (m, 3H), 4,47 (m, 1H), 4,36 (m, 1H),

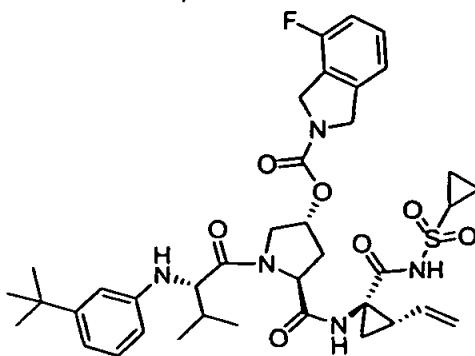
4,17 (m, 1H), 3,80-3,93 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,25 (m 1H), 1,96-2,18 (m, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 0,98-1,13 (m, 19H).



Compuesto 39

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-1-(S)-2-(6-fluoropiridin-3-ilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-3-ilo]

[0398] 49% de rendimiento; MS: Calculado: 700; Hallado: $[M+H]^+$ 701.

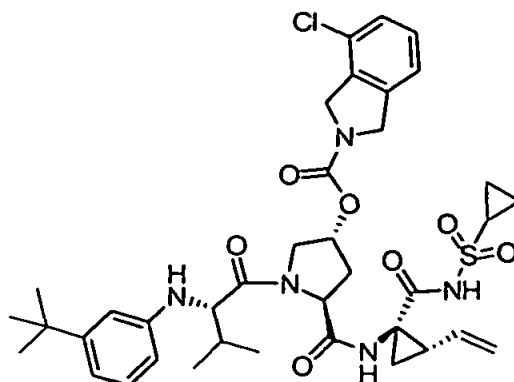


Compuesto 40

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-1-((S)-2-(3-tert-butilfenilamino)-3-metilbutanoil)-5-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]

[0399] 61% de rendimiento; MS: Calculado: 737; Hallado: $[M+H]^+$ 738.

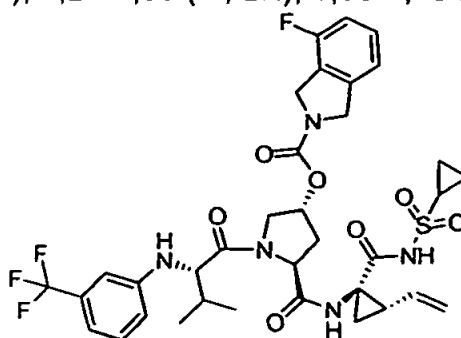
^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,94, 10,85 & 10,60 (s, 1H), 9,18, 9,09 & 8,88 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,08-7,24 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,33-6,46 (m, 2H), 5,64 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,12 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,02-4,16 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,24 (m 1H), 2,02-2,17 (m, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 0,95-1,15 (m, 19H).



Compuesto 41

4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-1-((S)-2-(3-*tert*-butilfenilamino)-3-metilbutanoil)-5-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]

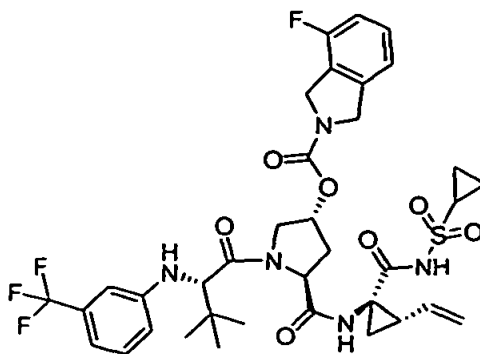
[0400] 55% de rendimiento; MS: Calculado: 753; Hallado: $[M+H]^+$ 754. ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,92, 10,84 & 10,60 (s, 1H), 9,18, 9,10 & 8,90 (s, 1H), 7,22-7,38 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,29-6,46 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,15 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,40-4,62 (m, 3H), 4,33 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,00-2,19 (m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,20-1,36 (m, 2H), 0,93-1,18 (m, 18H).



Compuesto 42

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-1-((S)-3-metil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)pirrolidin-3-ilo]

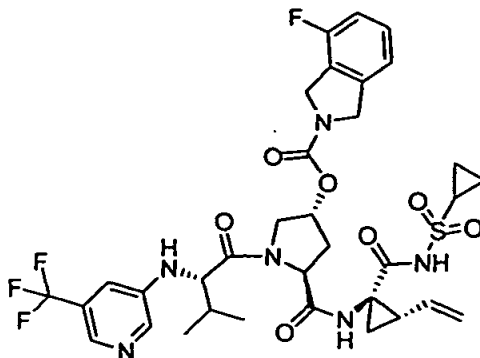
[0401] 58% de rendimiento; MS: Calculado: 749; Hallado: $[M+H]^+$ 750. ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,94, 10,88 & 10,58 (s, 1H), 9,09, 9,04 & 8,83 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,06-7,23 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,60-6,68 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,40-4,62 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,03-2,18 (m, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 0,93-1,18 (m, 10H).



Compuesto 43

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-3,3-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)pirrolidin-3-ilo]

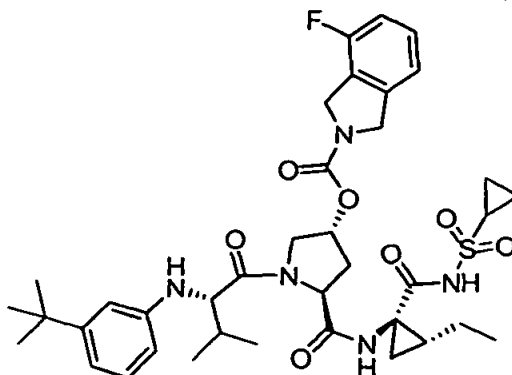
[0402] 33% de rendimiento; MS: Calculado: 763; Hallado: $[M+H]^+$ 764.



Compuesto 44

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-3-metil-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)butanoil)pirrolidin-3-ilo]

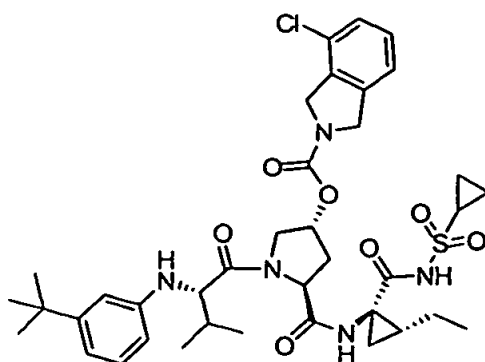
[0403] 66% de rendimiento; MS: Calculado: 750; Hallado: $[M+H]^+$ 751.



Compuesto 45

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-1-((*S*)-2-(3-*tert*-butilfenilamino)-3-metilbutanoil)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]

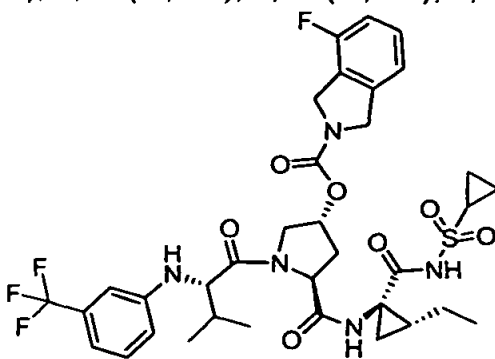
[0404] 66% de rendimiento; MS: Calculado: 739; Hallado: $[M+H]^+$ 740.
 ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,55 (s, 1H), 9,08 & 9,00 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,06-7,23 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,30-6,44 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 0,96-1,40 (m, 26H).



Compuesto 46

4-cloroisindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-1-((*S*)-2-(3-*tert*-butilfenilamin)-3-metilbutanoil)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]

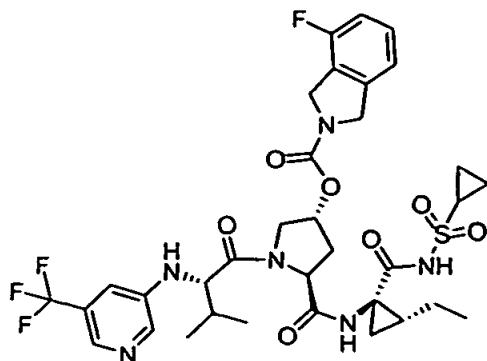
[0405] 61% de rendimiento; MS: Calculado: 755; Hallado: $[M+H]^+$ 756.
 ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,57 (s, 1H), 9,08 & 9,01 (s, 1H), 7,21-7,38 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,34-6,44 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,38-4,62 (m, 3H), 4,31 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 0,94-1,42 (m, 26H).



Compuesto 47

4-fluoroisindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-3-metil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)pirrolidin-3-ilo]

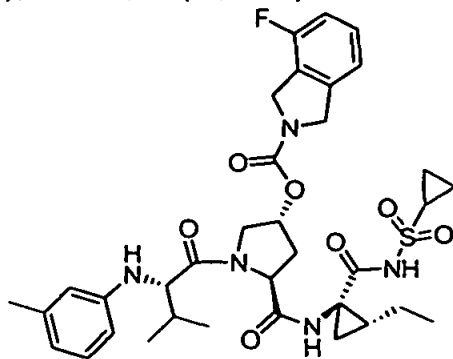
[0406] 50% de rendimiento; MS: Calculado: 751; Hallado: $[M+H]^+$ 752.



Compuesto 48

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoyl)-2-etilciclopropilcarbamoyl)-1-((*S*)-3-metil-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)butanoil)pirrolidin-3-ilo]

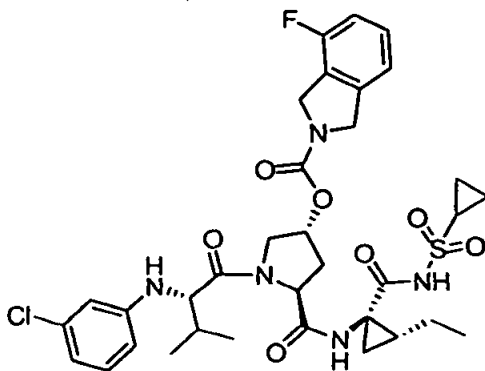
[0407] 66% de rendimiento; MS: Calculado: 752; Hallado: $[M+H]^+$ 753. ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,42 (s, 1H), 8,99 & 8,96 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,82 & 7,92 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,12-7,21 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,48-4,60 (m, 2H), 4,22-4,37 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 0,94-1,55 (m, 18H).



Compuesto 49

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoyl)-2-etilciclopropilcarbamoyl)-1-((*S*)-3-metil-2-(*m*-tolilamino)butanoil)pirrolidin-3-ilo]

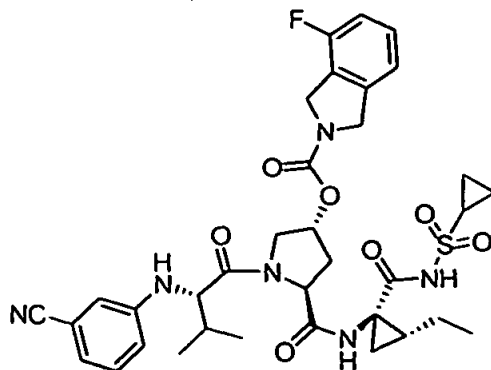
[0408] 52% de rendimiento; MS: Calculado: 697; Hallado: $[M+H]^+$ 698.



Compuest 50

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-1-((S)-2-(3-clorofenilamino)-3-metilbutanoil)-5-((1R,2R)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]

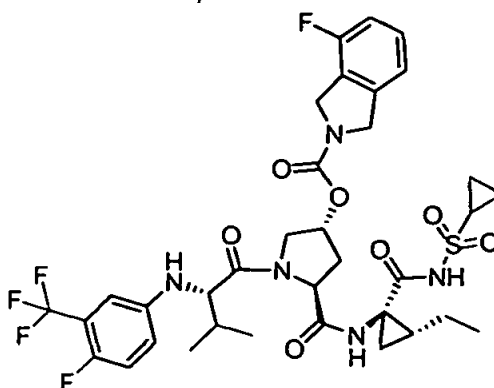
[0409] 56% de rendimiento; MS: Calculado: 717; Hallado: $[M+H]^+$ 718.



Compuesto 51

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-1-((S)-2-(3-cianofenilamino)-3-metilbutanoil)-5-((1R,2R)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]

[0410] 59% de rendimiento; MS: Calculado: 708; Hallado: $[M+H]^+$ 709

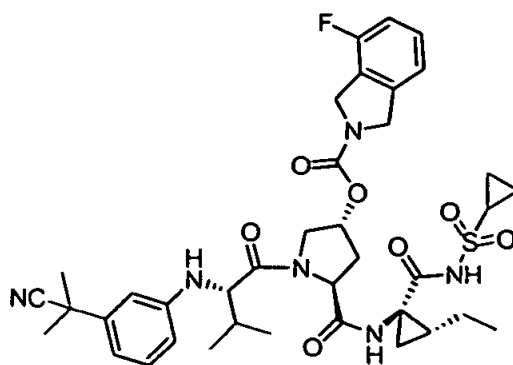


Compuesto 52

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-((1R,2R)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)-1-((S)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-3-ilo]

[0411] 64% de rendimiento; MS: Calculado: 769; Hallado: $[M+H]^+$ 770.

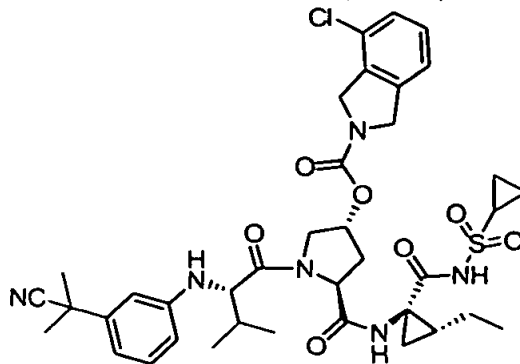
^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,49 (s, 1H), 8,99 & 8,95 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,07-7,37 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 0,82-1,42 (m, 17H).



Compuesto 53

4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-1-((*S*)-2-(3-(2-cianopropan-2-il)fenilamino)-3-metilbutanoil)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoyl)-2-etilciclopropilcarbamoyl)-pirrolidin-3-ilo]

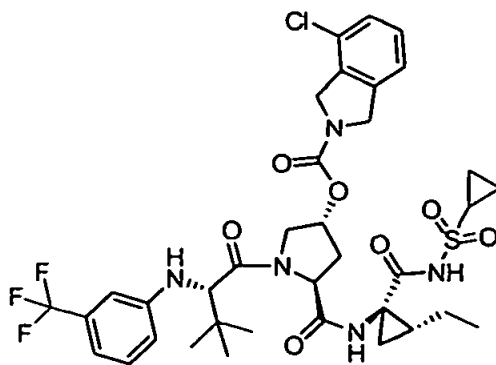
[0412] 65% de rendimiento; MS: Calculado: 750; Hallado: $[M+H]^+$ 751. ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,51 (s, 1H), 9,02 & 8,98 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,10-7,24 (m, 2H), 6,87-6,93 (m, 2H), 6,46-6,56 (m, 2H), 5,47 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,05-4,15 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 0,82-1,56 (m, 24H).



Compuesto 54

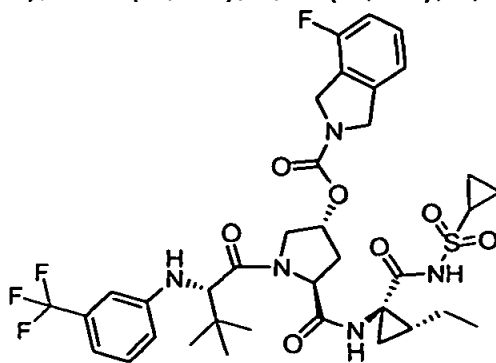
4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-1-((*S*)-2-(3-(2-cianopropan-2-il)fenilamino)-3-metilbutanoil)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoyl)-2-etilciclopropilcarbamoyl)-pirrolidin-3-ilo]

[0413] 61% de rendimiento; MS: Calculado: 766; Hallado: $[M+H]^+$ 767. ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,51 (s, 1H), 9,04 & 8,98 (s, 1H), 7,38 & 6,98 (m, 3H), 6,56-6,91 (m, 2H), 6,47-6,56 (m, 2H), 5,49 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,41-4,63 (m, 3H), 4,32 (m, 1H), 4,03-4,15 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 0,83-1,55 (m, 24H).

**Compuesto 55**

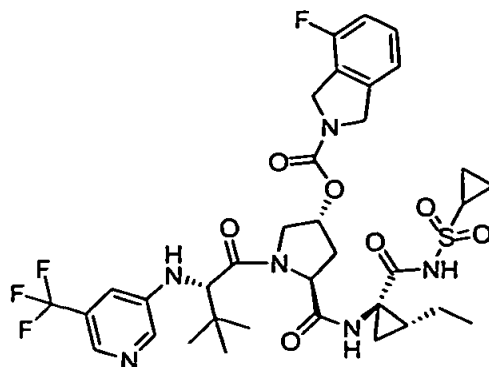
4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoyl)-2-etilciclopropilcarbamoyl)-1-((*S*)-3,3-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)pirrolidin-3-ilo]

[0414] 59% de rendimiento; MS: Calculado: 781; Hallado: $[M+H]^+$ 782. ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,43 (s, 1H), 8,84 & 8,77 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,56 & 6,45 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,71 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,46-4,60 (m, 2H), 4,32 (m 1H), 4,10-4,22 (m, 3H), 3,83 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 0,88-1,53 (m, 21H).

**Compuesto 56**

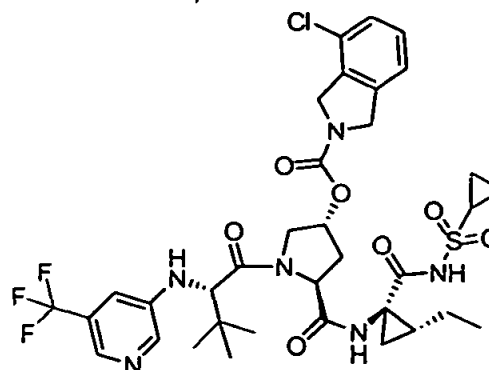
4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoyl)-2-etilciclopropilcarbamoyl)-1-((*S*)-3,3-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)pirrolidin-3-ilo]

[0415] 62% de rendimiento; MS: Calculado: 765; Hallado: $[M+H]^+$ 766. ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,43 (s, 1H), 8,82 & 8,78 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,00-7,23 (m, 4H), 6,86 (m, 1H), 6,56 & 6,45 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,13-4,26 (m, 3H), 3,83 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 0,88-1,52 (m, 21H).

**Compuesto 57**

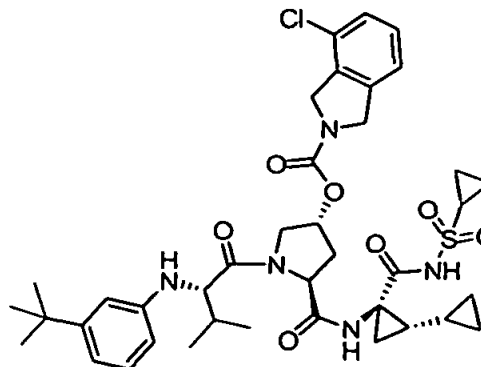
4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-3, 3-dimetil-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)butanoil)pirrolidin-3-ilo]

[0416] 59% de rendimiento; MS: Calculado: 766; Hallado: [M+H]⁺ 767.

**Compuesto 58**

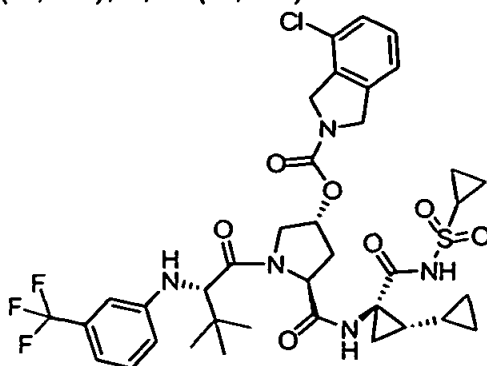
4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-3, 3-dimetil-2-(5-(trifluorometil)piridin-3-ilamino)butanoil)pirrolidin-3-ilo]

[0417] 50% de rendimiento; MS: Calculado: 782; Hallado: [M+H]⁺ 783.

**Compuesto 59**

4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-1-((*S*)-2-(3-*tert*-butilfenilamin)-3-metilbutanoil)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-ciclopropilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo]

[0418] 75% de rendimiento; MS: Calculado: 767; Hallado: $[M+H]^+$ 768.
 ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,57 (s, 1H), 8,96 y 8,90 (s, 1H), 7,37 & 7,24 (m, 3H), 6,79 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,33-6,46 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,37-4,62 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 0,83-1,26 (m, 21H), 0,71 (m, 1H), 0,45-0,52 (m, 2H), 0,26 (m, 2H).



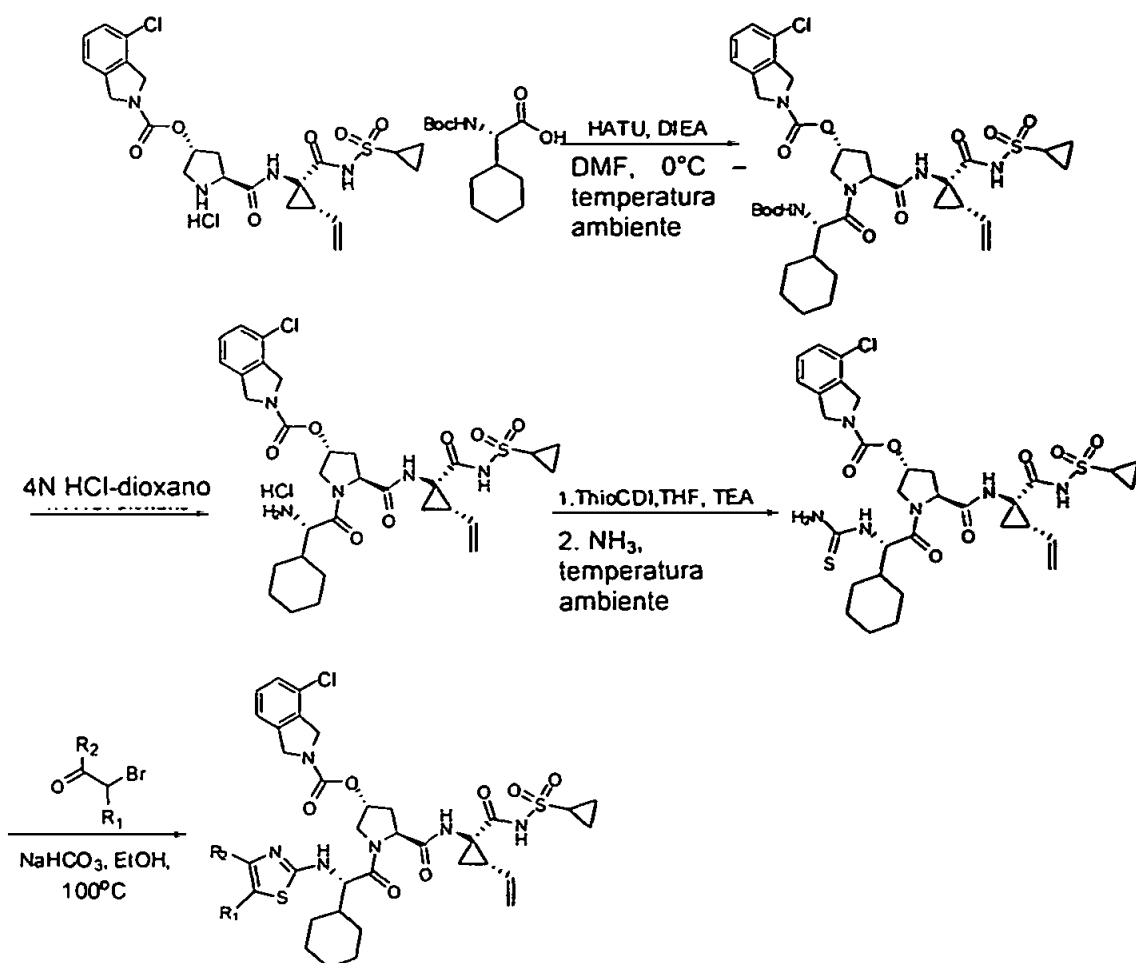
Compuesto 60

4-cloroisoinol-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-ciclopropilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-3,3-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)-butanoil)pirrolidin-3-ilo]

[0419] 43% de rendimiento; MS: Calculado: 793; Hallado: $[M+H]^+$ 794.
 ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10,53 (s, 1H), 8,79 y 8,73 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,54 & 6,44 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,45-4,60 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,01-1,13 (m, 15H), 0,74 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,29 (m, 2H).

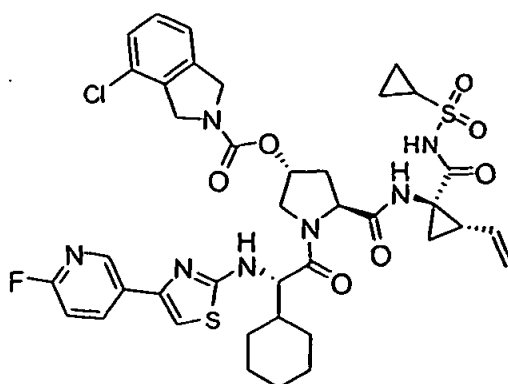
[0420] A continuación se muestra otro método usado en la preparación de compuestos con la fórmula general I.

Método:



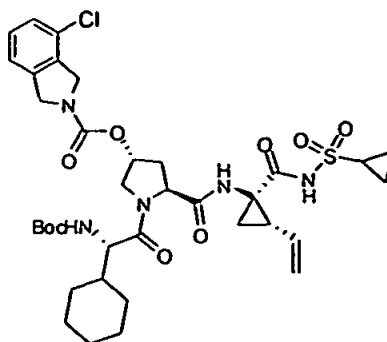
[0421] Los siguientes tripéptidos se prepararon usando el método precedente:

Ejemplo 3-1:



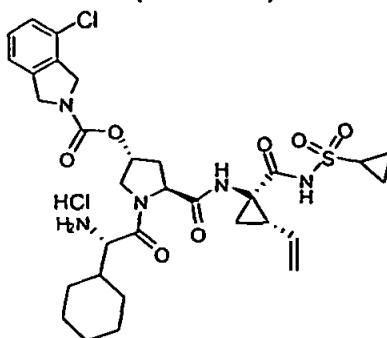
Compuesto 61

4-cloroisindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-(((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoyl)-2-vinilciclopropil)carbamoyl)-1-((S)-2-ciclohexil-2-(4-(6-fluoropiridin-3-il)tiazol-2-ilamino)acetil)pirrolidin-3-ilo]



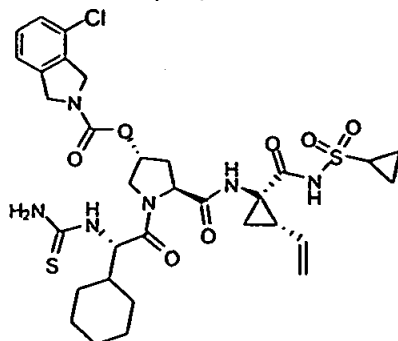
Paso 1: Síntesis de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-(((1R,2S)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-1-((S)-2-(tert-butoxicarbonil)-2-ciclohexilacetil)pirrolidin-3-ilo]

[0422] Un balón de 25 mL se cargó con clorhidrato de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de (3R,5S)-5-(((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)pirrolidin-3-ilo (0,500 g, 0,894 mmol), ácido (S)-2-(tert-butoxicarbonil)-2-ciclohexilacético (276 mg, 1,07 mmol) y HATU (408 mg, 1,07 mmol) en DMF seco (9 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo-agua y se trató con DIEA (0,467 mL, 2,68 mmol) mediante adición por goteo. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, luego se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y el pH se ajustó a 3 con HCl 1N, la mezcla se extrajo con Et₂O (3 X 20 mL). Los extractos orgánicos combinados luego se lavaron con HCl 1N (3 X 20 mL), agua (3 X 20 mL) y salmuera (3 X 20 mL). El extracto orgánico luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material crudo luego se purificó por cromatografía (Biotage) eluyendo con 1 - 3% MeOH-CH₂Cl₂ para dar el producto como una espuma blanca, (394 mg, 59%). MS m/e 662 (M⁺ - Boc).



Paso 2: Síntesis de clorhidrato de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-(((1R,2S)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-1-((S)-2-amino-2-ciclohexilacetil)pirrolidin-3-ilo]

[0423] Un balón de 25 mL se cargó con 4-cloroisindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-5-(((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-1-((*S*)-2-(tert-butoxicarbonil)-2-ciclohexilacetil)pirrolidin-3-ilo (267 mg, 0,350 mmol), a lo que se agregó 4*N* HCl-dioxano (4 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción luego se concentró y el producto se trituró con Et₂O para dar la sal clorhidrato como una espuma color crema, (245 mg, 100%). MS *m/e* 662 (*M*⁺).



Paso 3: Síntesis de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-(((1*R*,2*S*)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-1-((*S*)-2-ciclohexil-2-tioureaacetil)pirrolidin-3-ilo]

[0424] Un balón de 10 mL se cargó con clorhidrato de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-(((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-1-((*S*)-2-amino-2-ciclohexilacetil)pirrolidin-3-ilo] (268 mg, 0,383 mmol) y se agitó en THF seco (2,0 mL). A esta solución se agregó TEA (0,267 mL, 1,91 mmol) con agitación fuerte para evitar la formación de grumos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se agregó di(1*H*-imidazol-1-il)metanotona (102 mg, 0,574 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. HPLC de la mezcla de reacción indicó el consumo de la sal clorhidrato inicial. Luego se burbujeó amoníaco en la mezcla de reacción por 8 minutos, y la mezcla resultante luego se agitó a temperatura ambiente durante otra 1 h. HPLC indicó la formación de la tiourea inicial. La mezcla de reacción se concentró para dar una espuma color anaranjado y se purificó usando las siguientes condiciones de HPLC preparativa (Sistema Biotage SP4 usando software SPX; versión 2:

Columna: Biotage, KP-C18-HS 25+M2436-1, tamaño de partícula de 35-70 micrones, tamaño de poros de 90-angstrom

Gradiente de fase móvil: 0 - 95% B en fracciones de 40 - 6 mL

A: agua

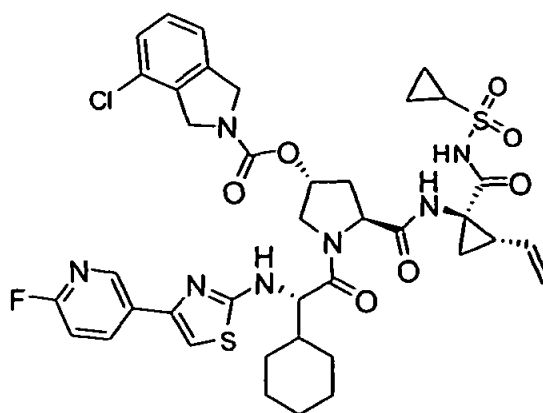
B: MeCN

Velocidad de flujo: 15 mL / min

Temperatura: 25 C

Longitud de onda: 220 nm

para dar la tiourea como una espuma color crema, (174 mg, 63%). MS m/e 719 (M⁺ - 2H).



Paso 4: Síntesis de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-(((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-1-((S)-2-ciclohexil-2-(4-(6-fluoropiridin-3-il)tiazol-2-ilamino)acetil)pirrolidin-3-ilo]

[0425] Un balón de 10 mL se cargó con 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-(((1R,2S)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-1-((S)-2-ciclohexil-2-tioureidoacetil)pirrolidin-3-ilo] (56 mg, 0,078 mmol) y se agitó en etanol (1,0 mL). A esta solución se agregó 2-bromo-1-(6-fluoropiridin-3-il)etanona (31 mg, 0,14 mmol) y bicarbonato de sodio (66 mg, 0,78 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C. Después de 25 minutos el calentamiento se interrumpió y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por condiciones de HPLC preparativa (Sistema Biotage SP4 usando software SPX; versión 2)

Columna: Biotage, KP-C18-HS, 25+M2436-1, tamaño de partícula de 35-70 micrones, tamaño de poros de 90-angstrom

Gradiente de fase móvil: 0 - 95% B en fracciones de 40 – 6 mL

A: agua

B: MeCN

Velocidad de flujo: 15 mL / min

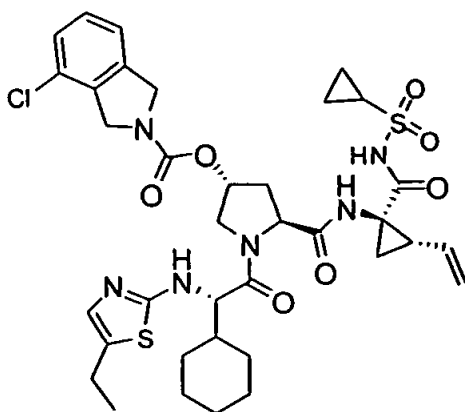
Temperatura: 25 C

Longitud de onda: 220 nm

para dar el producto como un sólido color crema, (14 mg, 21%). MS m/e 838 ($M^+ - 2H$).

Ejemplo 3-2:

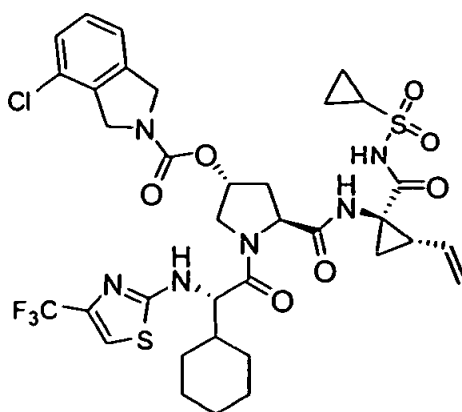
[0426] Los Compuestos **62** y **63** se prepararon en una forma similar a la descrita para el compuesto 4-cloroisindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-(((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-1-((*S*)-2-ciclohexil-2-(4-(6-fluoropiridin-3-il)tiazol-2-ilamino)acetil)pirrolidin-3-ilo] **61** en otras partes de esta solicitud.



Compuesto 62

4-cloroisindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-(((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2 -vinilciclopropil)carbamoil)-1-((*S*)-2-ciclohexil-2-(5-etiltiazol-2-ilamino)acetil)pirrolidin-3-ilo]

[0427] 18% de rendimiento. MS m/e 773 (M^+).

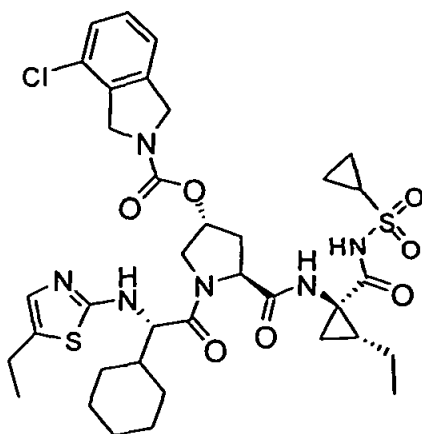


Compuesto 63

4-cloroisoidolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-(((1R,2S)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-1-((S)-2-ciclohexil-2-(4-(trifluorometil)tiazol-2-ilamino)acetil)pirrolidin-3-ilo]

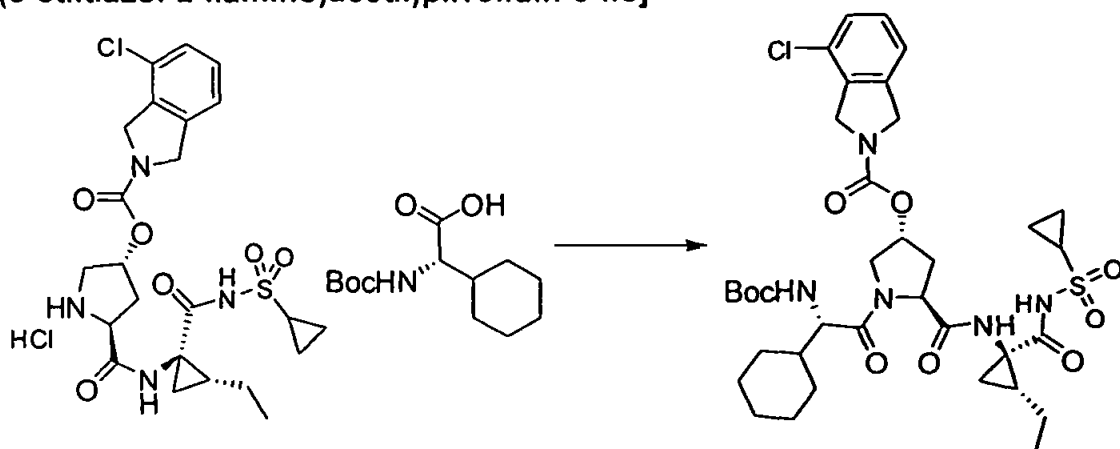
[0428] 7,5% de rendimiento. MS m/e 811 ($M^+ - 2H$).

Ejemplo 3-3:



Compuesto 64

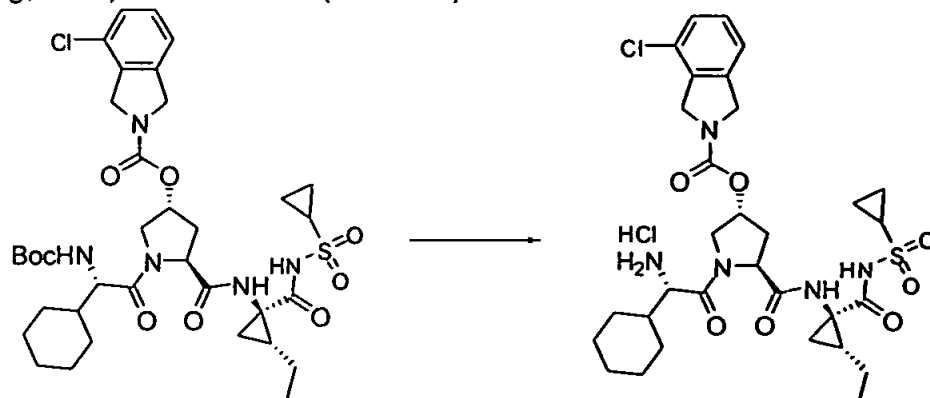
4-cloroisoidolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-(((1R,2R)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropil)carbamoil)-1-((S)-2-ciclohexil-2-(5-etiltiazol-2-ilamino)acetil)pirrolidin-3-ilo]



Paso 1: Síntesis de 4-cloroisoidolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-(((1R,2R)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropil)carbamoil)-1-((S)-2-(tert-butoxicarbonil)-2-ciclohexilacetil)pirrolidin-3-ilo]

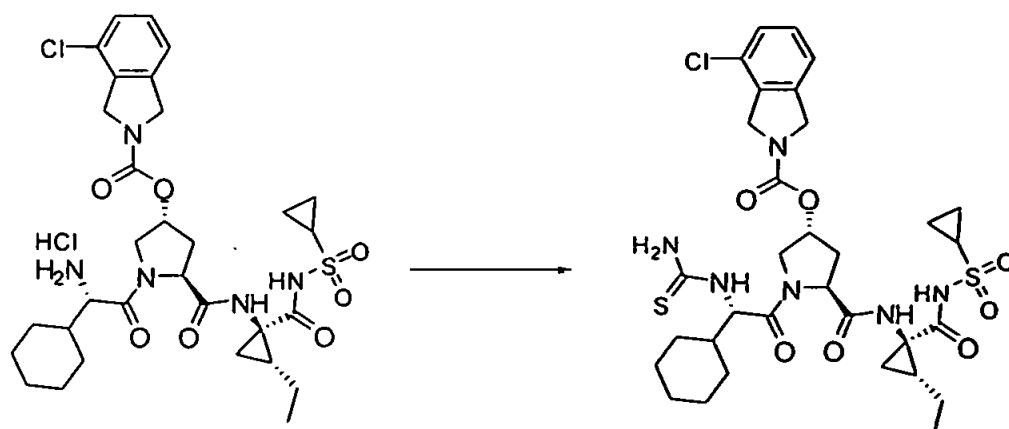
[0429] Un balón de 10 mL se cargó con clorhidrato de 4-cloroisoidolin-2-carboxilato de (3R,5S)-5-(((1R,2R)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropil)carbamoil)pirrolidin-3-ilo (0,150 g, 0,267 mmol), ácido (S)-2-(tert-butoxicarbonil)-2-ciclohexilacético (82 mg, 0,32 mmol) y HATU (122 mg, 0,321 mmol) y se agitó en DMF seco (1,5 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo-agua y luego se trató con DIEA (0,140 mL, 0,802 mmol) mediante adición por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se dejó calentar y se agitó

a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5,0 mL) para dar la separación de un precipitado. Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar un sólido color crema, (195 mg, 95%). MS m/e 664 (M^+ - Boc).



Paso 2: Síntesis de clorhidrato de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-(((1*R*,2*R*)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropil)carbamoil)-1-((*S*)-2-amino-2-ciclohexilacetil)pirrolidin-3-ilo]

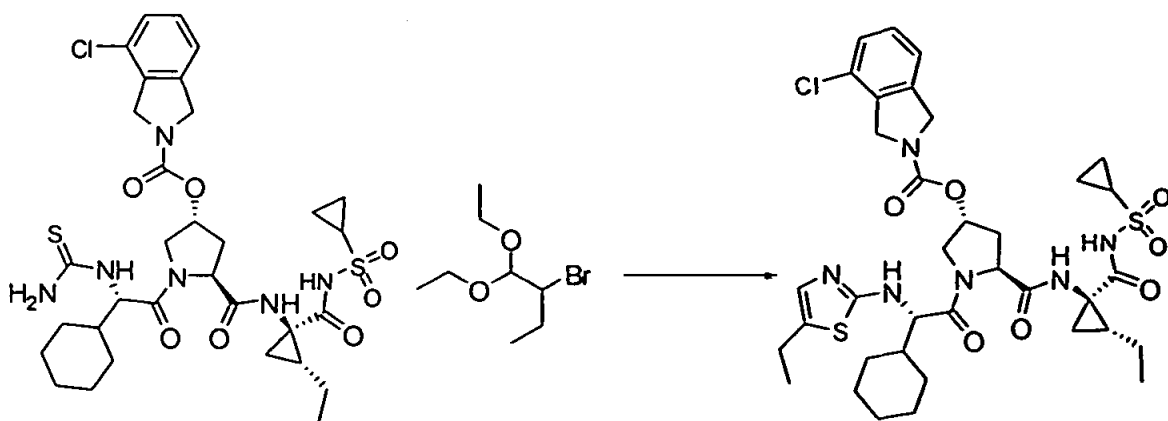
[0430] Se agitó 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-(((1*R*,2*R*)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropil)carbamoil)-1-((*S*)-2-(tert-butoxicarbonil)-2-ciclohexilacetil)pirrolidin-3-ilo] (205 mg, 0,268 mmol) en HCl 4M-dioxano (3 mL) a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción luego se concentró y el producto se trituroó con 40% Et₂O-hexanos para dar la sal clorhidrato como un polvo color crema, 189 mg. MS m/e 664 (M^+).



Paso 3: Síntesis de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-(((1R,2R)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropil)carbamoil)-1-((S)-2-ciclohexil-2-tioureidoacetil)pirrolidin-3-ilo]

[0431] El intermediario tiourea se preparó de acuerdo con el procedimiento incluido en La Solicitud Internacional de Patente PCT/US04/022599 (Publicación N° WO 05/007601).

[0432] Un balón de 10 mL se cargó con clorhidrato de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-(((1R,2R)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropil)carbamoil)-1-((S)-2-amino-2-ciclohexilacetil)pirrolidin-3-ilo] (189 mg, 0,270 mmol) y se agitó en THF seco (1,0 mL). A esta suspensión se agregó TEA (0,094 mL, 0,67 mmol) con agitación fuerte para evitar la formación de grumos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agregó di(1H-imidazol-1-il)metanotiona (74 mg, 0,41 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 1 h. Luego se agregó solución 2M de amoníaco en metanol (0,539 mL, 1,08 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente luego se evaporó y el producto crudo de tiourea se purificó por cromatografía (Biotage) eluyendo con 0,5-1,5% MeOH-CH₂Cl₂ para dar el producto como una espuma amarillo claro, 52,6 mg, 27%. MS m/e 721 (M⁺ - 2H).



Paso 4: Síntesis de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-(((1R,2R)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropil)carbamoil)-1-((S)-2-ciclohexil-2-(5-etiltiazol-2-ilamino)acetil)pirrolidin-3-ilo]

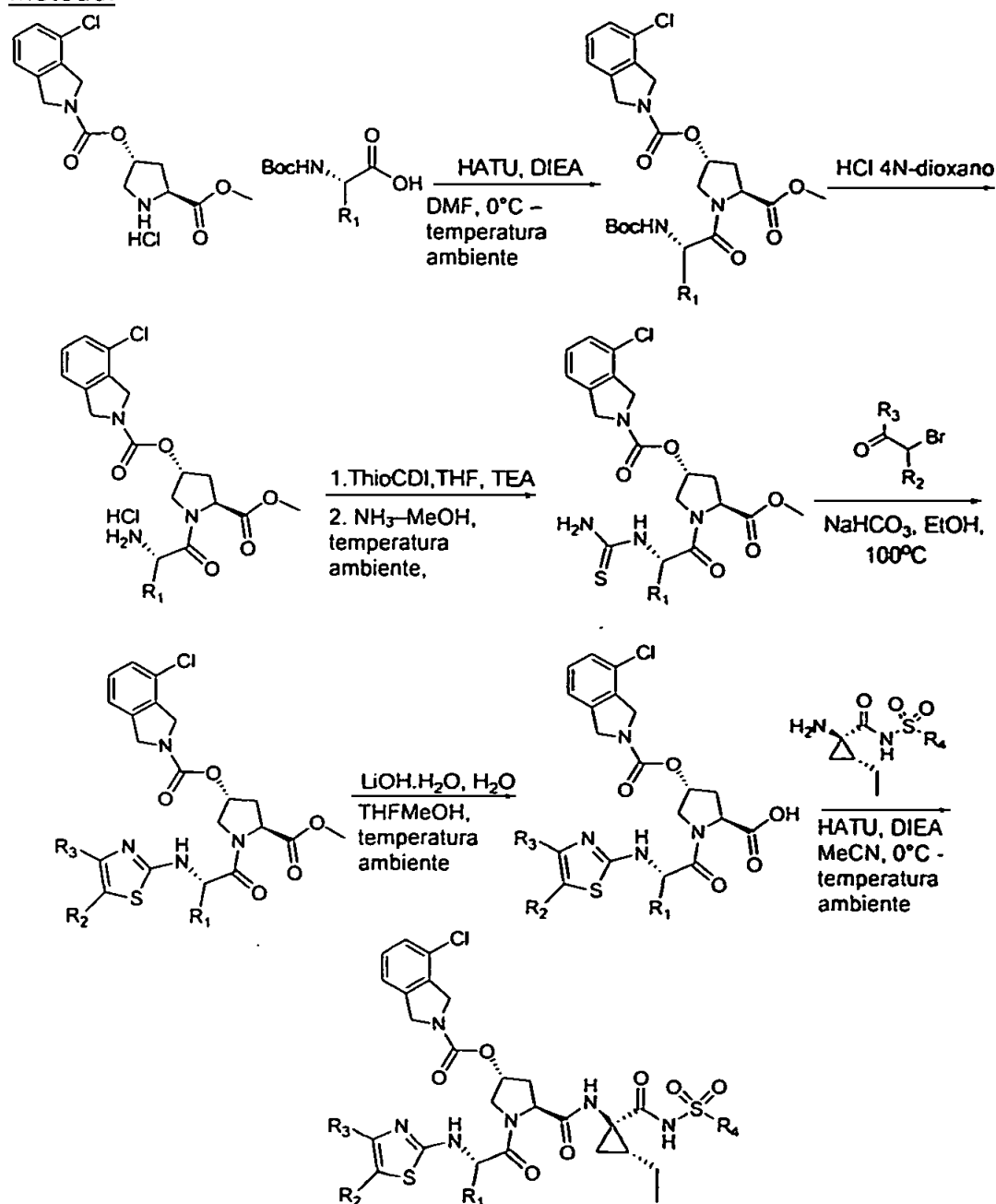
[0433] Un balón de 10 mL se cargó con 4-cloroisindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-(((1R,2R)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropil)carbamoil)-1-((S)-2-ciclohexil-2-tioureidoacetil)pirrolidin-3-ilo] (41 mg, 0,057 mmol) y se agitó en etanol (1,0 mL). A esta solución se agregó 2-bromo-1,1-dietoxibutano (0,129

MS

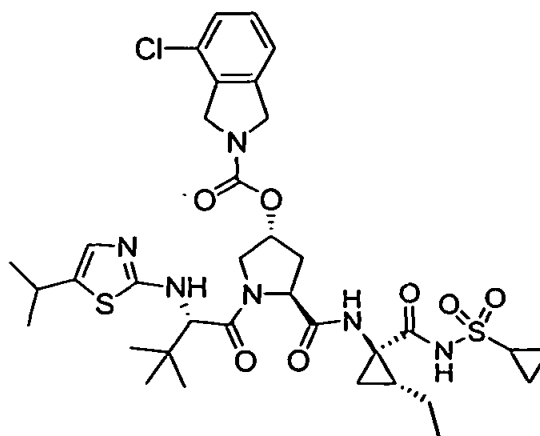
mL, 0,571 mmol) y bicarbonato de sodio (48 mg, 0,57 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó y el residuo se suspendió en EtOAc (10 mL) y se lavó con agua. La acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por columna cromatografía (Gel de sílice) eluyendo con 2,5% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ para dar el producto como un polvo color crema, 4,6 mg, 10%. MS m/e 775 (M^+).

[0434] A continuación se muestra otro método usado en la preparación de compuestos con la fórmula general I.

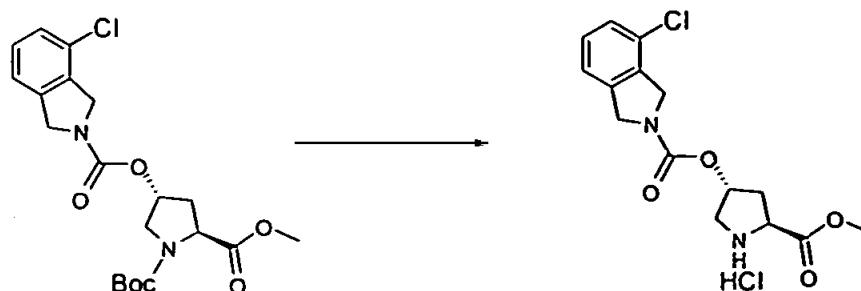
Método:



[0435] Los siguientes tripéptidos se prepararon usando el método precedente:

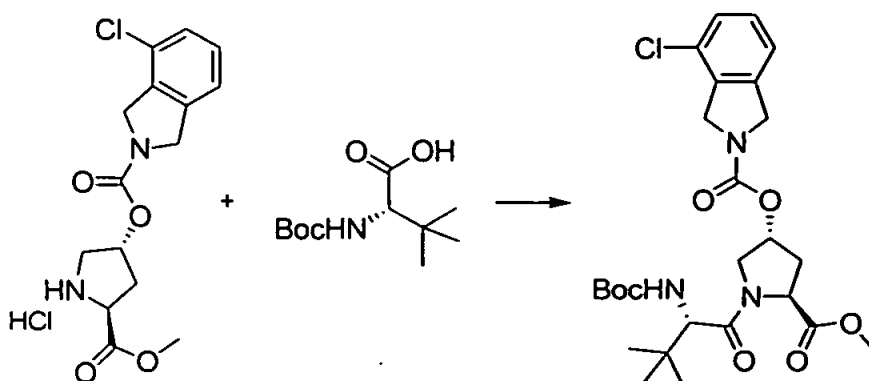
Ejemplo 4-1:**Compuesto 65**

4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-(((1R,2R)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropil)carbamoil)-1-((S)-2-(5-isopropiltiazol-2-ilamino)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-3-ilo]



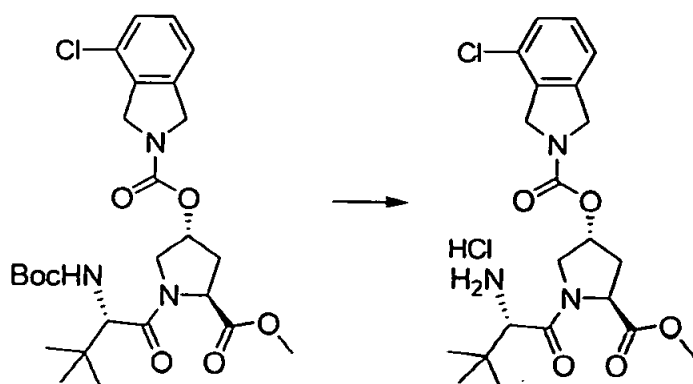
Paso 1: Síntesis de clorhidrato de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (3R,5S)-5-(Metoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo

[0436] Se agitó 4-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-tert-butilo y 2-metilo (4,95 g, 11,7 mmol) a temperatura ambiente en HCl 4M-dioxano (50 mL) por 5 h. La mezcla de reacción luego se concentró a sequedad y el polvo resultante se trituró con 50% EtOAc-hexanos para dar la sal clorhidrato como un polvo blanco 4,2 g, 99%. MS m/e 325 (M^+). ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 7,27 – 7,42 (m, 3H), 5,30 (m, 1H), 4,8 – 4,92 (m, 5H), 3,79 (d, 3H), 3,54 – 3,62 (m, 1H), 3,30 – 3,45 (m, 2H), 2,43 – 2,49 (m, 1H), 2,31 – 2,40 (m, 1H).



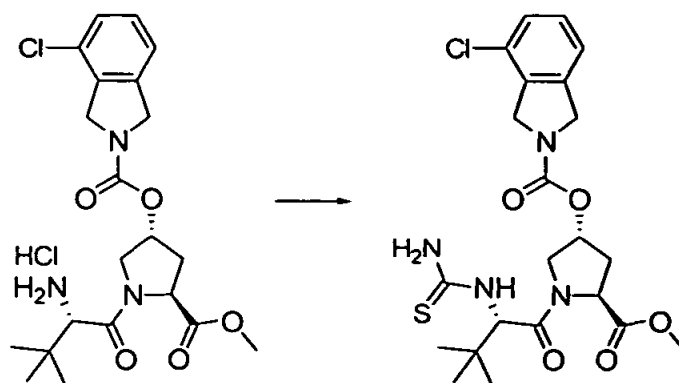
Paso 2: Síntesis de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de (3R,5S)-1-((S)-2-(*tert*-Butoxicarbonil)-3,3-dimetilbutanoil)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo

[0437] Un balón de 200 mL se cargó con clorhidrato de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de (3R,5S)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo (1,20 g, 3,32 mmol), ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3,3-dimetilbutanoico (807 mg, 3,49 mmol) y HATU (1,90 g, 4,98 mmol) en MeCN seco (30 mL). La solución luego se enfrió en un baño de etanol-hielo y se trató con DIEA (1,74 mL, 9,97 mmol) mediante adición por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla luego se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con ácido cítrico helado al 5% (ac.) (3 X 30 mL), NaOH 1M (3 X 30 mL), agua (3 X 30 mL) y salmuera (3 X 30 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía (Biotage) eluyendo con 35% EtOAc-hexanos para dar el producto como una espuma blanca, 1,27 g, 71%. MS m/e 438 (M + H)⁺ - Boc. ¹H RMN (400 MHz, *d*⁶-DMSO) δ 7,3 – 7,4 (m, 3H), 6,7 – 6,76 (m, 1H), 5,24 (bs, 1H), 4,4 – 4,76 (m, 4H), 4,12 – 4,2 (m, 1H), 3,96 – 4,3 (m, 1H), 3,7 – 3,78 (m, 1H), 3,64 (d, 3H), 2,38 – 2,48 (m, 1H), 2,07 – 2,16 (m, 1H), 1,14 (d, 9H), 0,98 (s, 9H).



Paso 3: Síntesis de clorhidrato de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (3R,5S)-1-((S)-2-Amino-3,3-dimetilbutanoil)-5-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-ilo

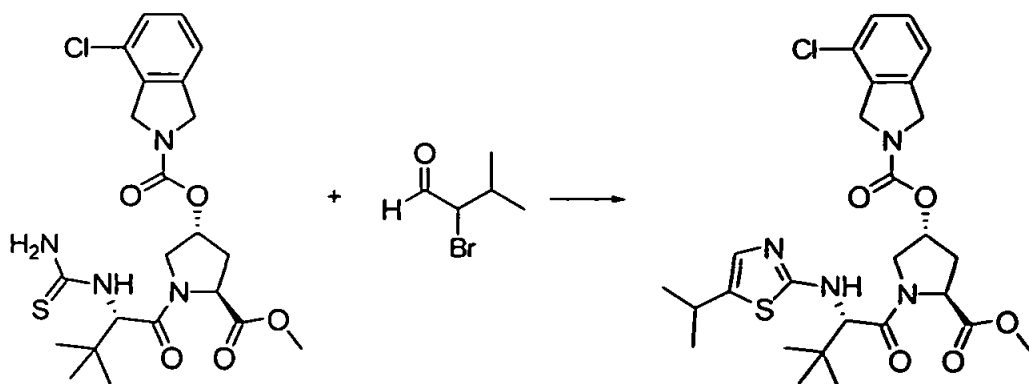
[0438] Se agitó 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (3R,5S)-1-((S)-2-(tert-butoxicarbonil)-3,3-dimetilbutanoil)-5-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-ilo (2,93 g, 5,45 mmol) se agitó a temperatura ambiente en HCl 4M-dioxano (25 mL) por 5 h. La mezcla de reacción luego se concentró a sequedad y el sólido resultante se trituró con 50% EtOAc-hexanos para dar la sal clorhidrato como un polvo blanco, 2,43g, 94%. MS m/e 438 (M^+). ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 8,16 (bs, 2H), 7,28 – 7,4 (m, 3H), 5,30 (m, 1H), 4,48 – 4,80 (m, 4H), 3,95 – 4,12 (m, 2H), 3,76 – 3,86 (m, 1H), 3,75 (d, 3H), 2,4 – 2,48 (m, 1H), 2,12 – 2,24 (m, 1H), 1,04 (d, 9H).



Paso 4: 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (3R,5S)-1-((S)-3,3-Dimetil-2-tioureidobutanoil)-5-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-ilo

[0439] Un balón de 200 mL se cargó con clorhidrato de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-5-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-ilo] (2,43 g, 5,12 mmol) y se agitó en THF seco (25 mL). A esta suspensión se agregó TEA (1,75 mL, 12,8 mmol) con agitación fuerte para evitar la formación de grumos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agregó di(1H-imidazol-1-il)metanotiona (1,41 g, 7,68 mmol) y la suspensión amarilla-anaranjada resultante se agitó por 1 h. Luego se agregó solución 2M de amoníaco en metanol (10,2 mL, 20,5 mmol) luego y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente luego se evaporó y el residuo se resuspendió en EtOAc (50 mL) y se agitó con agua (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 15 mL).

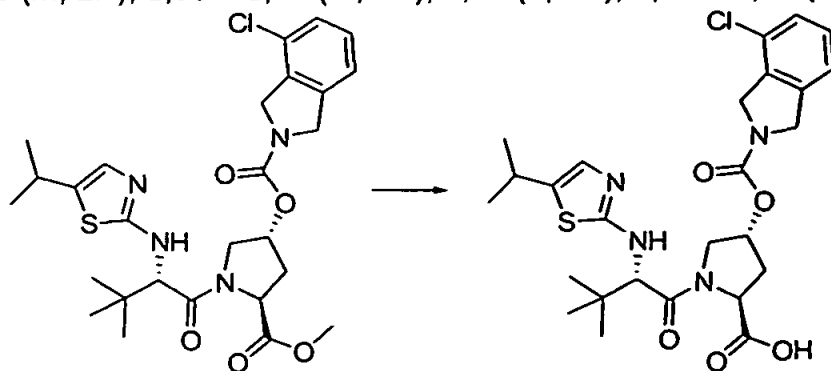
Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo-anaranjado. El producto crudo tiourea se purificó por cromatografía (Biotage) eluyendo con un gradiente de 0,5 - 1,5% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ para dar el producto como una espuma color amarillo claro, 2,29 g, 90%. MS m/e 495 ($\text{M}^+ - 2\text{H}$). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,16 – 7,25 (m, 3H), 7,08 – 7,14 (m, 1H), 6,17 (d, 2H), 5,42 (bs, 1H), 5,12 – 5,21 (m, 1H), 4,5 – 4,81 (m, 6H), 3,89 – 3,91 (m, 1H), 3,75 (d, 3H), 2,51 – 2,59 (m, 1H), 2,17 – 2,26 (m, 1H), 1,08 (d, 9H).



Paso 5: Síntesis de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-1-((S)-2-(5-isopropiltiazol-2-ilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-5-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-ilo]

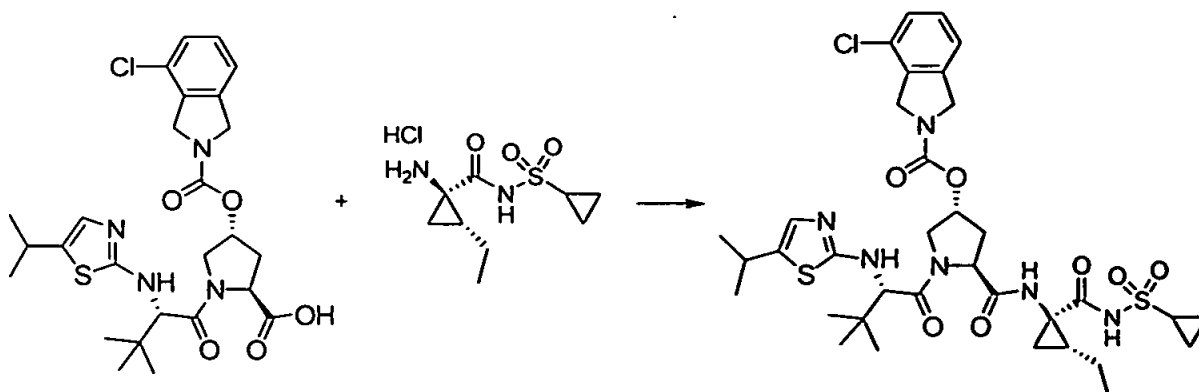
[0440] A una solución de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-1-((S)-3,3-dimetil-2-tioureidobutanoil)-5-(metoxycarbonil)pirrolidin-3-ilo] (1,0 g, 2,0 mmol) en etanol (8 mL) se agregó 2-bromo-3-metilbutanal (1,66 mL, 10,1 mmol) y bicarbonato de sodio (1,69 g, 20,1 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 100 °C. Después de 30 minutos LC-MS de la mezcla de reacción mostró aproximadamente 50% de consumo de la tiourea. Se agregó más (1,66 mL, 10,1 mmol) 2-bromo-3-metilbutanal y se continuó el calentamiento con agitación. El calentamiento se detuvo después de 1,5 h, la mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se agitó en EtOAc (25 mL) y se trató con agua (10 mL). Las capas luego se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con agua (3 X 15 mL) y salmuera (3 X 15 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar un aceite rojizo-marrón. El aceite luego se purificó por cromatografía (Biotage) eluyendo con 10 - 40%

EtOAc-hexanos para dar el producto como una espuma blanca, 893 mg, 79%. MS m/e 563 (M^+). ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 7,44 – 7,49 (m, 1H), 7,30 – 7,40 (m, 3H), 6,16 (bs, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,24 – 4,80 (m, 6H), 3,75 – 3,85 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,35 – 2,48 (m, 2H), 2,05 – 2,17 (m, 1H), 1,03 (d, 9H), 0,77 – 0,85 (m, 6H).



Paso 6: ácido (2S,4R)-4-(4-Cloroisindolin-2-carboniloxi)-1-((S)-2-(5-isopropiltiazol-2-ilamino)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico

[0441] Un balón de 25 mL se cargó con 4-cloroisindolin-2-carboxilato de (3R,5S)-1-((S)-2-(5-isopropiltiazol-2-ilamino)-3,3-dimetilbutanoil)-5-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo (0,40 g, 0,71 mmol) y se agitó en una mezcla de THF (3 mL) y MeOH (2 mL). A la solución se agregó una solución de LiOH-H₂O (91 mg, 2,1 mmol) en agua (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 75 minutos LC-MS de la mezcla de reacción mostró el consumo completo del éster de partida, con el único pico consistente con el de ácido deseado. La reacción se detuvo después de 105 minutos y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se agitó con HCl 1N (5 mL) por 20 minutos. Las capas luego se separaron y la capa acuosa ácida se extrajo con EtOAc (10 mL). Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con agua (3 X 15 mL) y salmuera (3 X 15 mL), luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar una espuma blanca, 380 mg, 97%. MS m/e 549 (M^+).

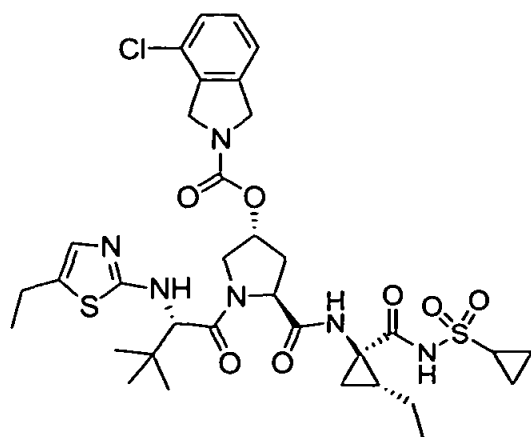


Paso 7: 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-(((1R,2R)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropil)carbamoil)-1-((S)-2-(5-isopropiltiazol-2-ilamino)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-3-ilo]

[0442] Una solución de ácido (2S,4R)-4-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)-1-((S)-2-(5-isopropiltiazol-2-ilamino)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico (0,080 g, 0,15 mmol), clorhidrato de (1R,2R)-1-amino-N-(ciclopropilsulfonil)-2-etilciclopropanocarboxamida (42,2 mg, 0,157 mmol) y HATU (85,3 mg, 0,224 mmol) en MeCN seco (1 mL) se agitó bajo nitrógeno, se enfrió en un baño de etanol-hielo. La solución se trató con DIEA (0,078 mL, 0,449 mmol) mediante adición por goteo y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (10 mL), se lavó con HCl 1N (3 X 5 mL) agua (3 X 5 mL) y salmuera (3 X 5 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía (Biotage) eluyendo con 0,5 - 1,5% MeOH-CH₂Cl₂ para dar el producto como un sólido blanco, 74 mg, 67%. MS m/e 763 (M⁺).

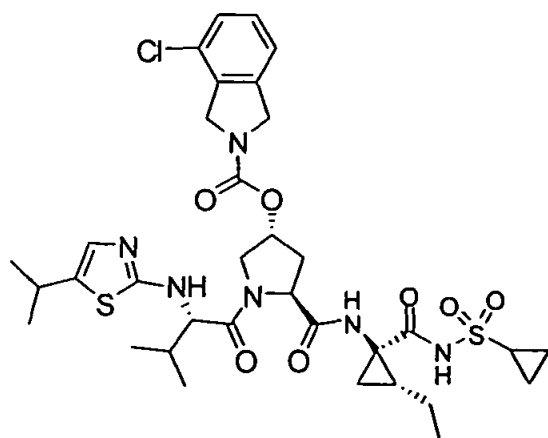
Ejemplo 4-2:

[0443] Los Compuestos 66 y 67 se prepararon en una forma similar a la descrita para el compuesto 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3R,5S)-5-(((1R,2R)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropil)carbamoil)-1-((S)-2-(5-isopropiltiazol-2-ilamino)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-3-ilo] 65 en otras partes de esta solicitud.

**Compuesto 66**

4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-(((1*R*,2*R*)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropil)carbamoil)-1-((*S*)-2-(5-etiltiazol-2-ilamino)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-3-ilo]

[0444] El Compuesto 66 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para compuesto 65 y se purificó por cromatografía (Biotage) eluyendo con un gradiente de 0,5 – 1,5% MeOH-CH₂Cl₂ para dar el producto como un polvo blanco, 63 mg, 57%. MS m/e 749 (M⁺).

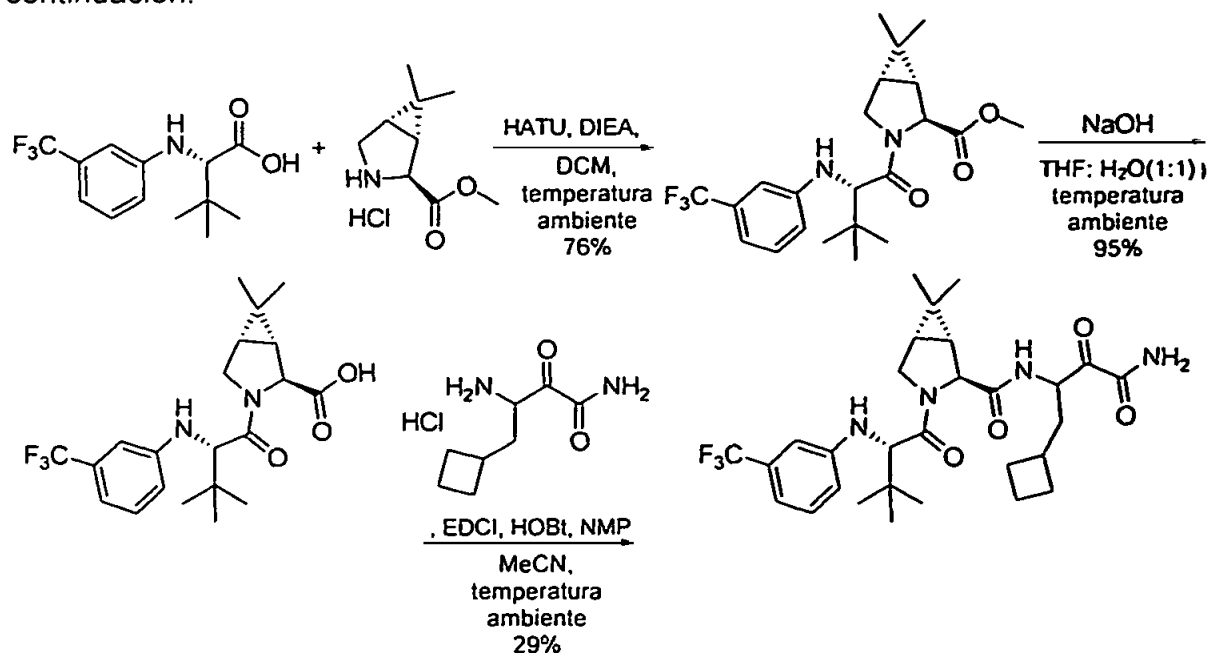
**Compuesto 67**

4-cloroisoindolin-2-carboxilato de [(3*R*,5*S*)-5-(((1*R*,2*R*)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropil)carbamoil)-1-((*S*)-2-(5-isopropiltiazol-2-ilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-3-ilo]

[0445] El Compuesto 67 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para compuesto 65 y se purificó por cromatografía (Biotage) eluyendo con un gradiente de 0,5 – 1,5% MeOH-CH₂Cl₂ para dar el producto como un polvo blanco, 75 mg, 63%. MS m/e 749 (M⁺).

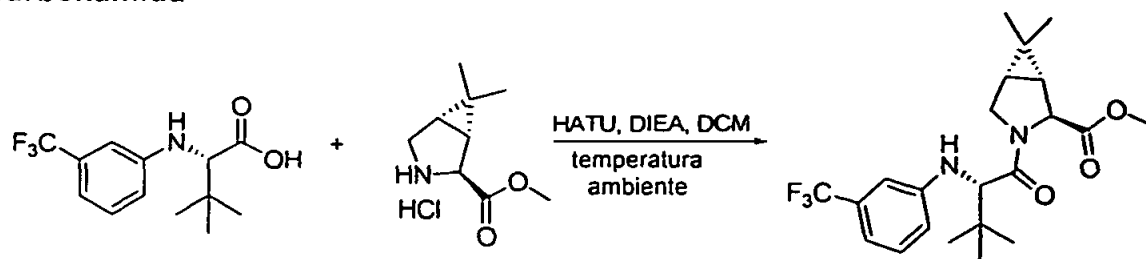
Ejemplo 5:

[0446] El siguiente tripéptido se preparó como se describe a continuación:



Compuesto 68

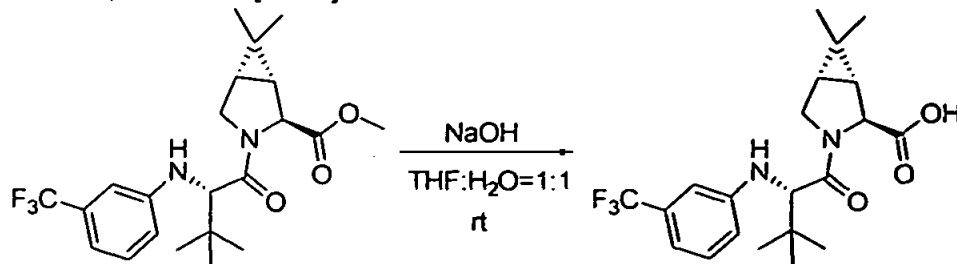
(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-(4-amino-1-ciclobutil-3, 4-dioxobutan-2-il)-3-((*S*)-3, 3-dimetil-2-(3-trifluorometil)fenilamino)butanoil)-6, 6-dimetil-3-azabicciclo[3,1,0]hexan -2-carboxamida



Paso 1: Síntesis de 3-((*S*)-3,3-dimetil-2-(3-trifluorometil)fenilamino)butanoil)-6,6-dimetil-3-azabicciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*S*)-metilo .

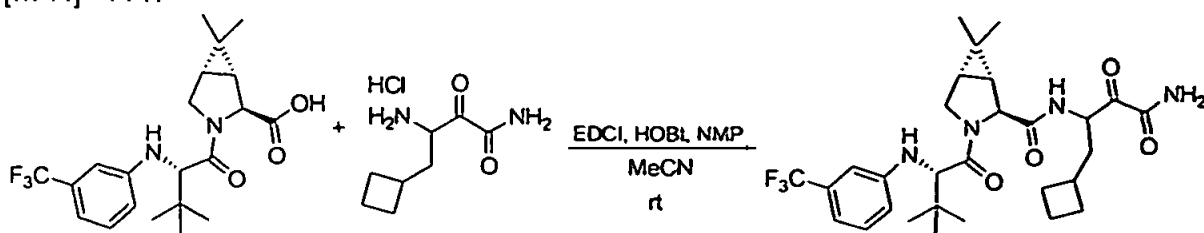
[0447] A clorhidrato de 6,6-dimetil-3-azabicciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*S*)-metilo (0,030 g, 0,15 mmol), ácido (*S*)-3,3-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)butanoico (0,044 g, 0,16 mmol) y HATU (0,067 g, 0,18 mmol) en DCM (5 mL) se agregó DIEA (d 0,742) (0,080 mL, 0,44 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 hr. Se agregó H₂O (5 mL) y la mezcla se extrajo con éter (10 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente, el residuo se purificó por cromatografía (Hexano:acetato de etilo=1:5) para dar el 3-((*S*)-3,3-dimetil-2-(3-trifluorometil)fenilamino)butanoil)-6,6-dimetil-3-azabicciclo[3,1,0]hexano-2-

carboxilato de (1*R*,2*S*,5*S*)-metilo (0,047 g, 76%) como un sólido blanco. MS: Calculado: 426; Hallado: $[M+H]^+$ 427.



Paso 2: Síntesis de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-((*S*)-3,3-dimetil-2-(3-trifluorometil)fenilamino)butanoil)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico.

[0448] A 3-((*S*)-3,3-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)-6,6-dimetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxilato de (1*R*,2*S*,5*S*)-metilo (0,047 g, 0,11 mmol) en THF (1 mL) se agregó solución 0,4 N de NaOH (0,69 mL, 0,28 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 hrs. THF se eliminó y se acidificó con KHSO₄ saturado hasta PH=3~4. La mezcla se extrajo con éter (15 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente, dio el ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-((*S*)-3,3-dimetil-2-(3-trifluorometil)fenilamino)butanoil)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (0,043 g, 95%) como un sólido blanco. MS: Calculado: 412; Hallado: $[M-H]^+$ 411.



Paso 3: Síntesis de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-(4-amino-1-ciclobutil-3, 4-dioxobutan-2-il)-3-((*S*)-3,3-dimetil-2-(3-trifluorometil)fenilamino)butanoil)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida.

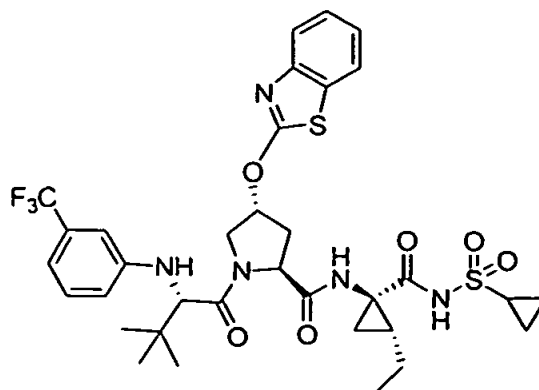
[0449] A ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-((*S*)-3,3-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)butanoil)-6,6-dimetil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (0,043 g, 0,10 mmol), 3-(cloroamino)-4-ciclobutil-2-oxobutanamida (0,031 g, 0,14mmol), clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDCI, 0,030 g, 0,16 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt-H₂O, 0,005 g,

0,03 mmol) en MeCN (3 mL) se agregó N-Metilmorfolina ($d=0,920$) (0,015 mL, 0,14 mmol) en MeCN (1 mL) por goteo durante 40 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs y se agregó KHSO_4 saturado (3 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente, el residuo se purificó por cromatografía (Hexano:acetato de etilo=1:1) para dar la (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-(4-amino-1-ciclobutil-3,4-dioxobutan-2-il)-3-((*S*)-3,3-dimetil-2-(3-trifluorometil)fenilamino)butanoil)-6,6-dimetil-3-

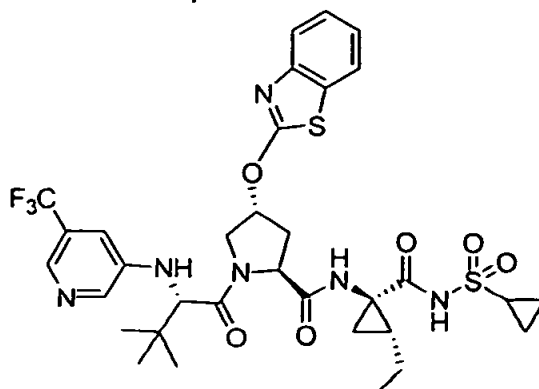
azabicciclo[3,1,0]hexano-2-carboxamida (0,017 g, 29%) como un sólido blanco. MS: Calculado: 564; Hallado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 565. ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 8,23 (m, 1H), 7,96 & 7,89 (s, 1H), 7,71 & 7,67 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,67 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 4,93 & 4,75 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 0,92-1,00 (m, 14H), 0,61 (s, 1H), 0,57 (s, 1H).

Ejemplo 6:

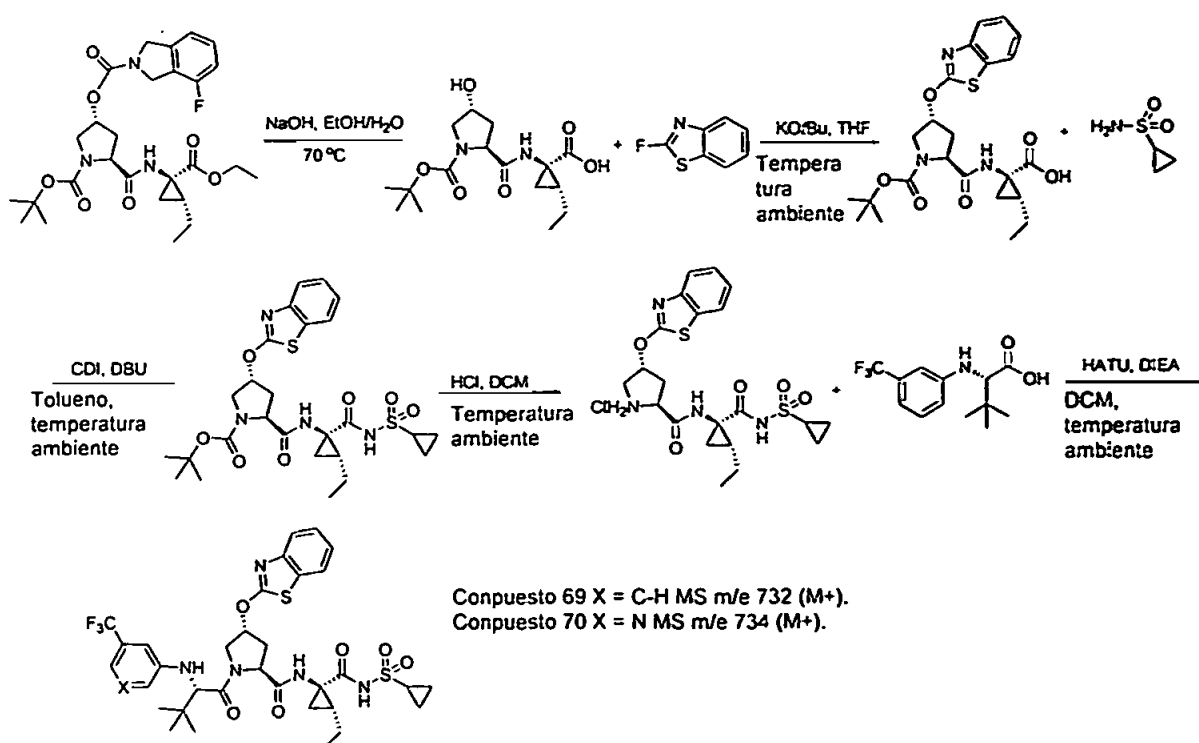
[0450] Los siguientes tripéptidos se prepararon como se presenta en el siguiente esquema.



Compuesto 69

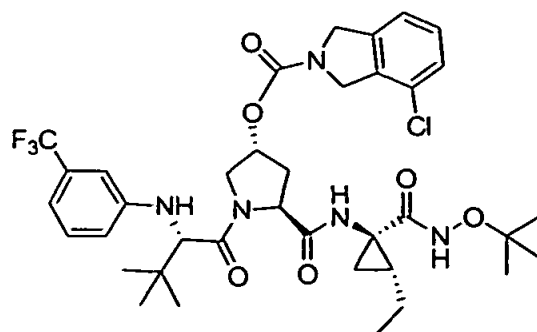


Compuesto 70

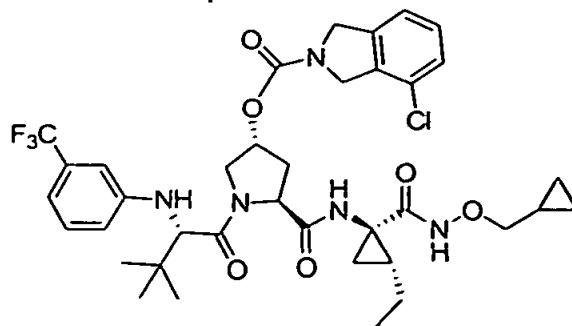


Ejemplo 7:

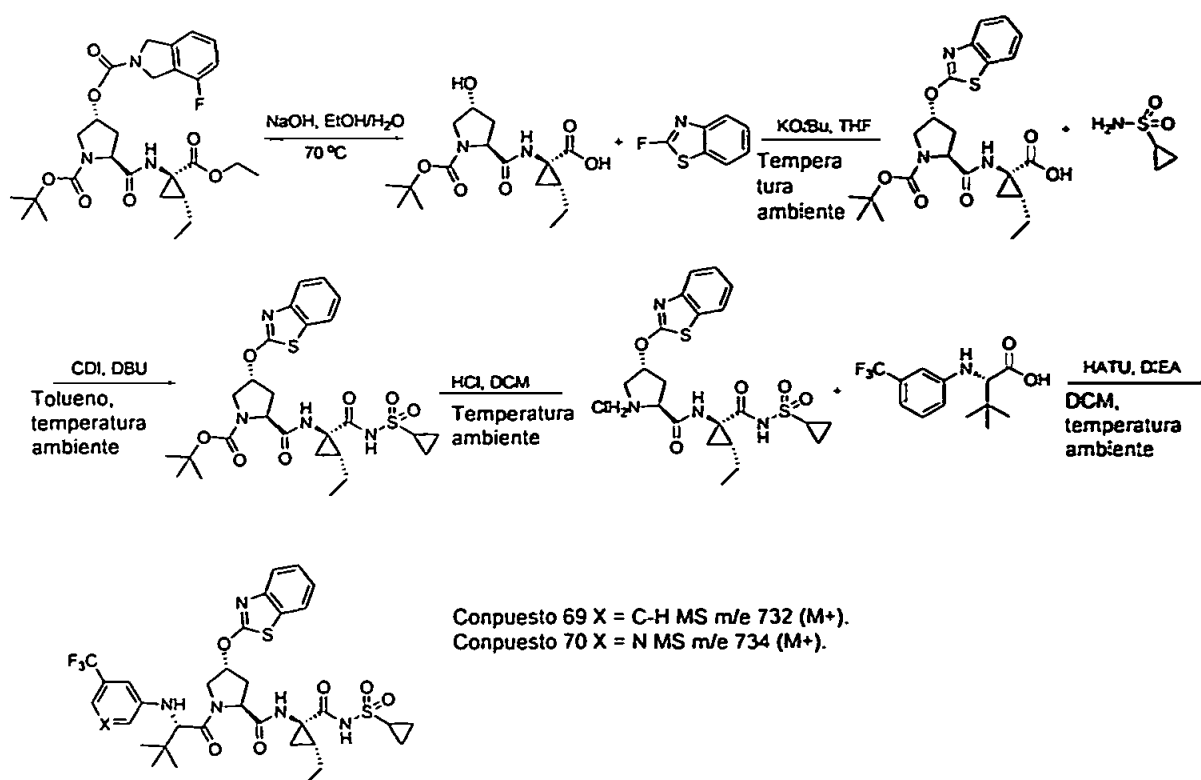
[0451] Los siguientes tripéptidos se prepararon como se presenta en el siguiente esquema.



Compuesto 71

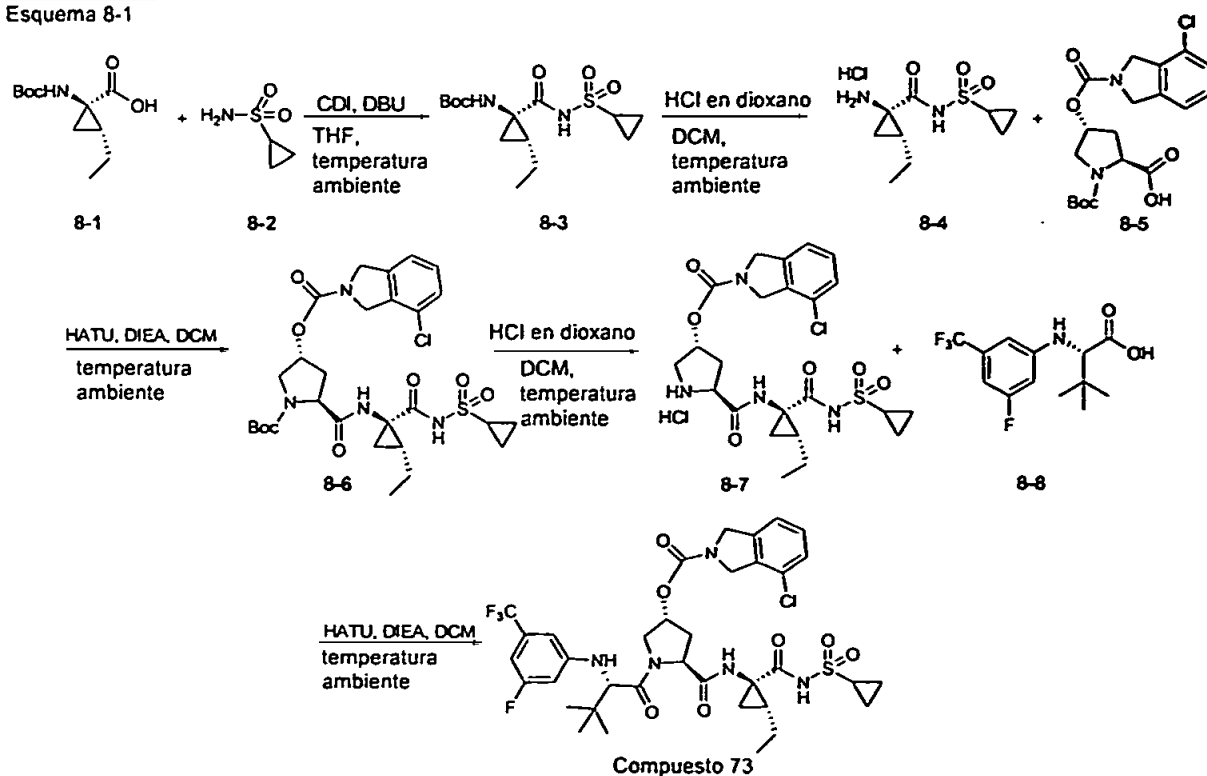


Compuesto 72

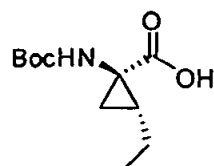


Ejemplo 8:

Esquema 8-1



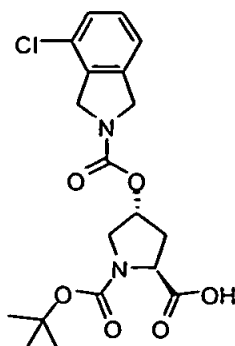
[0452] Los siguientes intermediarios se prepararon como se describe aquí:



8-1

ácido (1*R*,2*R*)-1-(tert-butoxicarbonilamino)-2-etilciclopropanocarboxílico

[0453] El ácido (1*R*,2*S*)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-vinilciclopropanocarboxílico (10,0 g, 44,0 mmol, preparado como se describe en WO2005037214) se disolvió en MTBE (250 mL) y se hidrogenó (1 atm H₂) sobre Pd(OH)₂/C (1,24 g, 8,80 mmol) por 5 h a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo, se filtró y se concentró a 30 mL, seguido por la adición de 300 mL hexanos mientras se agitaba con fuerza. Después de 60 min, el precipitado blanco fino se filtró, para dar el compuesto del título como un polvo fino blanco opaco (4,2 g, 42 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, d⁶DMSO-_d6) δ 12,2 (s, 1 H), 7,4 (s, 1 H), 1,29 – 1,54 (m, 3 H), 1,36 (s, 9 H), 1,18 – 1,21 (m, 1 H), 0,96 – 0,98 (m, 1 H), 0,90 (t, 3 H).

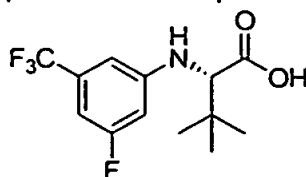


8-5

Ácido (2*S*,4*R*)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-(4-cloroisindolin-2-carboniloxi)pirrolidina-2-carboxílico

[0454] A una solución de 4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-tert-butilo y 2-metilo (0,50 g, 2,04 mmol) en THF seco (6 mL) se agregó CDI (430 mg, 2,65 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 h. Luego se agregó clorhidrato de 4-cloroisindolina (0,89 g, 4,69 mmol) en porciones, seguido por la adición lenta de DIEA (1,07 mL, 6,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por durante la noche. La reacción se diluyó con 120 mL de EtOAc, se lavó con HCl 1N (2 × 50 mL), agua y salmuera (50 mL each), y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite parduzco espeso. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice (eluyente = hexanos/EtOAc 2:1), para dar 4-(4-cloroisindolin-2-carboniloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-tert-butilo y 2-metilo como un sólido espumoso rosáceo claro (0,79 g, 91 % de rendimiento).

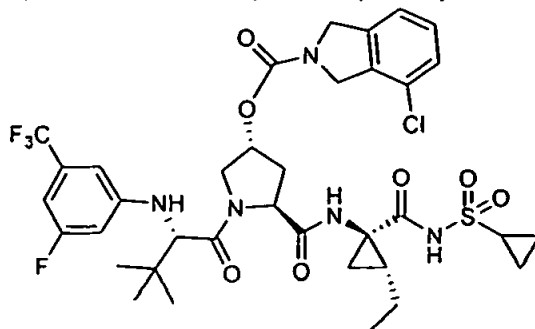
[0455] Se disolvió 4-(4-cloroisindolin-2-carboniloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butilo y 2-metilo (0,78 g, 1,8 mmol) en una mezcla de solventes THF:MeOH:agua 2:2:1 (v/v) (5,4 mL), seguido por la adición de LiOH-H₂O (0,15 g, 3,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se concentró casi a sequedad. El residuo sólido resultante se redisolvió en agua (40 mL) y se lavó con éter (2 × 30 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 1N a pH ~ 2 y los extractos de EtOAc combinados (3 × 30 mL) se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), para dar ácido (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-cloroisindolin-2-carboniloxi)pirrolidina-2-carboxílico **con un sólido espumoso blanco** después de la evaporación del solvente.



8-8

ácido (S)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilamino)-3,3-dimetilbutanoico

[0456] Se calentó ácido (S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoico (0,50 g, 3,81 mmol), K₂CO₃ (1,580 g, 11,44 mmol), ioduro de cobre(I) (0,073 g, 0,38 mmol) y 1-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)benceno (2,32 g, 9,53 mmol) en DMA (4 mL) se calentó a 95 °C durante 32 hrs. Se agregó H₂O (15 mL) y etiléter (20 mL). La fase acuosa se aisló y se acidificó con solución saturada de KHSO₄, se extrajo con éter, se secó sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente, dio ácido (S)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilamino)-3,3-dimetilbutanoico (0,78 g, 70%) como un sólido blanco. LCMS (APCI-): 292,2. ¹H RMN (400 MHz, *d*⁶-DMSO) δ 12,63 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,66 (d, *J*=12,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,40 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,71 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H).



Compuesto 73

El **Compuesto 73** se preparó como se describe aquí

Paso 1: Síntesis de (1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamato de *tert*-butilo

[0457] Se disolvió ácido (1*R*,2*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-etilciclopropanocarboxílico (0,5 g, 2,18 mmol) en THF (20 mL), seguido por la adición de CDI (390 mg, 2,41 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La reacción se agitó en un baño de arena a 60 °C por 4 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó ciclopropanosulfonamida (292 mg, 2,41 mmol) y DBU (366 mg, 2,41 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por durante la noche. La reacción luego se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con HCl 1 N (2 × 15 mL), agua (10 mL), salmuera (10 mL), y se secó (Na₂SO₄), para dar (1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (0,53 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanco después de la eliminación del solvente. Este producto crudo se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: Síntesis de diclorhidrato de (1*R*,2*R*)-1-amino-*N*-(ciclopropilsulfonil)-2-etilciclopropanocarboxamida

[0458] Se disolvió (1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (0,53 g, 1,60 mmol) en HCl 4 N en dioxano (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. La eliminación del solvente dio diclorhidrato de (1*R*,2*R*)-1-amino-*N*-(ciclopropilsulfonil)-2-etilciclopropanocarboxamida como un sólido espumoso blanco. Se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 3: Síntesis de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo

[0459] A ácido (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)pirrolidina-2-carboxílico (0,93 g, 2,26 mmol), diclorhidrato de (1*R*,2*R*)-1-amino-*N*-(ciclopropilsulfonil)-2-etilciclopropanocarboxamida (0,64 g, 2,38 mmol) y HATU (0,79 g, 2,078 mmol) en DCM (20 mL) se agregó DIEA (1,18 mL, 6,79 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Se agregó H₂O (10 mL) y se acidificó con KHSO₄ saturado hasta PH=3~4. La mezcla se extrajo con éter (30 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después

de la eliminación del solvente, dio 4-cloroisindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo (1,36 g, 96%) como un sólido blanco, que se usó directamente para el paso siguiente sin purificación. LCMS (APCI+): 525,1 (MH⁺-Boc).

Paso 4: Síntesis de diclorhidrato de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo

[0460] A 4-cloroisindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo (1,35 g, 2,16 mmol) en DCM (5 mL) se agregó HCl 4 N en dioxano (4,32 mL, 17,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se suspendió en etiléter (30 mL) y se agitó por 30 min. El sólido se recogió por filtración para dar diclorhidrato de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo (1,10 g, 91%) como un sólido blanco. LCMS (APCI+): 525,2.

Paso 5: Síntesis de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilamino)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-3-ilo

[0461] A diclorhidrato de 4-cloroisindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo (0,040 g, 0,071 mmol), ácido (*S*)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilamino)-3,3-dimetilbutanoico (0,023 g, 0,079 mmol) y HATU (0,042 g, 0,11 mmol) en DCM (3 mL) se agregó DIEA (0,048 mL, 0,28 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 hr. Se agregó H₂O (5 mL) y solución saturada de KHSO₄ (3 mL). La mezcla se extrajo con éter (15 mL), se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del solvente, el residuo se purificó por cromatografía (hexano:acetato de etilo=1:2) para dar el 4-cloroisindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*R*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-etilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilamino)-3,3-dimetilbutanoil)pirrolidin-3-ilo (0,037 g, 65%) como un sólido blanco. MS:

Calculado: 799,2; Hallado: $[M+H]^+$ 800,1. ^1H RMN (400 MHz, d^6 -DMSO) 10,44 (s, 1H), 8,80 & 8,74 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,14 & 7,02 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,35 & 6,26 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,50-4,72 (m, 3H), 4,20-4,46 (m, 4H), 3,82 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 0,84-1,49 (m, 21H).

Ejemplo 9

Ejemplo A: Ensayo de proteasa NS3-NS4

Formación del complejo NS3 con NS4A-2.

[0462] Se diluyó NS3 completa recombinante de *E. coli* o baculovirus hasta 3,33 μM con amortiguador de ensayo, se transfirió el material a un tubo Eppendorf y se lo colocó en un baño de agua en un refrigerador a 4°C. Se agregó la cantidad apropiada de NS4A-2 hasta alcanzar una concentración de 8,3 mM en amortiguador de ensayo, con un volumen igual al volumen de NS3 empleado en el paso 2.1.1 (factor de conversión: 3,8 mg/272 μl de amortiguador de ensayo). El material se transfirió a un tubo Eppendorf y se colocó en un baño de agua en un refrigerador a 4°C.

[0463] Después de equilibrar a 4°C, se combinaron volúmenes iguales de soluciones de NS3 y NS4A-2 en un tubo Eppendorf, se mezcló suavemente con un pipeteador manual, y se incubó la mezcla durante 15 minutos en el baño de agua a 4°C. Las concentraciones finales en la mezcla son de 1,67 μM para NS3 y 4,15 mM para NS4A-2 (con un exceso molar de 2485 veces de NS4A-2).

[0464] Después de 15 minutos a 4°C, el tubo Eppendorf con NS3/NS4A-2 se retiró y se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente por 10 minutos. Se tomaron alícuotas de volúmenes apropiados de NS3/NS4A-2 y se las almacenó a -80°C (con una concentración de NS3 de *E. coli* en el ensayo de 2 nM y una alícuota de 25 μl , y una concentración de NS3 de BV en el ensayo de 3 nM y una alícuota de 30 μl).

Ejemplo B: Ensayo de inhibición de NS3

[0465] Los compuestos de muestra se disolvieron hasta 10 mM en DMSO, luego se diluyeron hasta 2,5 mM (1:4) en DMSO. Típicamente, los compuestos se agregaron a una placa de ensayo en una concentración de 2,5

mM para proporcionar una concentración inicial de 50 μM después de una dilución en la curva de inhibición del ensayo. Los compuestos se sometieron a una dilución en serie en amortiguador de ensayo para proporcionar soluciones de prueba con concentraciones menores.

[0466] NS3/NS4A-2 de *E. coli* se diluyó hasta obtener NS3 4 nM (1:417,5 de la solución madre 1,67 μM – 18 μl de la solución madre 1,67 μM + 7497 μl de amortiguador de ensayo). NS3/NS4A-2 de BV se diluyó hasta obtener NS3 6 nM (1:278,3 de la solución madre 1,67 μM – 24 μl de la solución madre 1,67 μM + 6655 μl de amortiguador de ensayo). Usando el pipeteador manual de varios canales, con cuidado de no introducir burbujas en la placa, se agregan 50 μl de amortiguador de ensayo a las cavidades A01-H01 de una placa de almacenamiento de polipropileno negro Costar de 96 cavidades.

[0467] Usando el pipeteador manual de varios canales, con cuidado de no introducir burbujas en la placa, se agregan 50 μl de NS3/NS4A-2 diluido del paso 2.2.6 a las cavidades A02-H12 de la placa en el paso 2.2.7. Usando el pipeteador manual de varios canales, con cuidado de no introducir burbujas en la placa, se transfieren 25 μl de las cavidades en la placa de dilución de droga en el paso 2.2.5 a las cavidades correspondientes en la placa de ensayo en el paso 2.2.8. Se cambian las puntas del pipeteador manual de varios canales para cada hilera de compuestos transferidos. Usando el pipeteador manual de varios canales, con cuidado de no introducir burbujas en la placa, se mezclan las cavidades de la placa de ensayo en el paso 2.2.9 aspirando y colocando 35 μl de los 75 μl en cada cavidad cinco veces. Se cambian las puntas del pipeteador manual de varios canales para cada hilera de cavidades mezcladas. Se cubre la placa con una placa de poliestireno y se preincuba la placa del paso 2.2.10, que contiene la proteasa NS3 y los compuestos de muestra, durante 10 minutos a temperatura ambiente. Mientras se preincuba la placa del paso 2.2.11, se diluye el sustrato RETS1 en un tubo de centrifuga de polipropileno de 15 ml. Se diluye el sustrato RETS1 hasta 8 μM (1:80,75 de la solución madre 646 μM – 65 μl de la solución madre 646 μM + 5184 μl de amortiguador de ensayo).

[0468] Una vez terminada la preincubación de la placa, y usando el pipeteador manual de varios canales, se agregan 25 μl de sustrato a todas las

cavidades de la placa. Se mezcla rápidamente la placa como en el paso 2.2.10, donde se mezclan 65 µl de los 100 µl en las cavidades.

[0469] Se lee la placa en modo cinético en el lector de placas Molecular Devices SpectraMax Gemini XS. Parámetros de la lectura: tiempo de lectura: 30 minutos, intervalo: 36 segundos, lecturas: 51, λ de excitación: 335 nm, λ de emisión: 495 nm, corte: 475 nm, automezcla: desactivada, calibración: una vez, PMT: alto, lecturas/cavidad: 6, Vmax pts: 21 ó 28/51, dependiendo de la longitud de la linealidad de la reacción.

[0470] Las IC_{50} se determinan usando una ecuación de ajuste de curva de cuatro parámetros y se convierten en K_i usando las siguientes K_m :

NS3 de *E. coli* completa – 2,03 µM

NS3 de BV completa – 1,74 µM,

donde $K_i = IC_{50}/(1+[S]/K_m)$

Cuantificación por ELISA de la proteína marcadora de selección, neomicina fosfotransferasa II (NPTII), en el replicón subgenómico de HCV GS4.3

[0471] El replicón subgenómico del HCV (I377/NS3-3', N° de acceso AJ242652), mantenido en forma estable en células de hepatoma HuH-7, fue creado por Lohmann *et al.* *Science* 285: 110-113 (1999). El cultivo celular que contiene el replicón, denominado GS4.3, fue obtenido del Dr. Christoph Seeger, del Instituto de Investigación de Cáncer, Centro de Cáncer Fox Chase, Filadelfia, Pensilvania.

[0472] Las células GS4.3 se mantuvieron a 37°C, con 5% CO₂, en DMEM (Gibco 11965-092) suplementado con L-glutamina 200 mM (100X) (Gibco25030-081), aminoácidos no esenciales (NEAA) (Biowhittaker 13-114E), suero fetal bovino (FBS) inactivado con calor (HI) (Hyclone SH3007.03) y 750 µg/ml de geneticina (G418) (Gibco 10131-035). Las células se sometieron a una subdivisión de 1:3 o 4 cada 2-3 días.

[0473] 24 horas antes del ensayo, las células GS4.3 se recolectaron, se las contó y se las sembró en placas de 96 cavidades (Costar 3585) a razón de 7500 células/cavidad en 100 µl de medio de mantenimiento convencional (descrito con anterioridad), y se las incubó bajo las condiciones descriptas. Para iniciar el ensayo, se retiró el medio de cultivo, se lavaron las células una vez con

PBS (Gibco 10010-023) y se agregaron 90 μ l de medio de ensayo (DMEM, L-glutamina, NEAA, 10% de HI FBS, son G418). Los inhibidores se prepararon como una solución madre 10X en medio de ensayo (diluciones al tercio desde 10 μ M hasta una concentración final de 56 pM, con una concentración final de DMSO de 1%), se agregaron 10 μ l a placas por duplicado, las placas se agitaron para mezclarlas, y se incubó como se describió con anterioridad durante 72 horas.

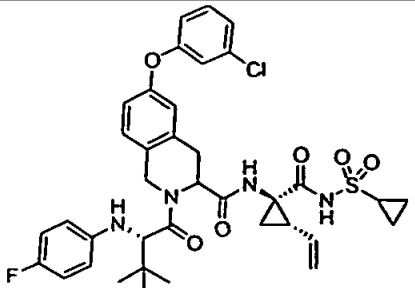
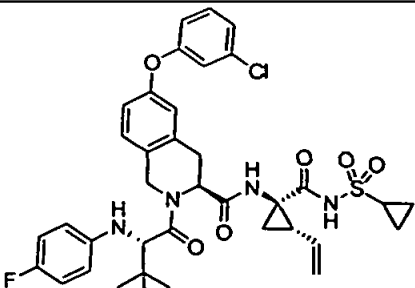
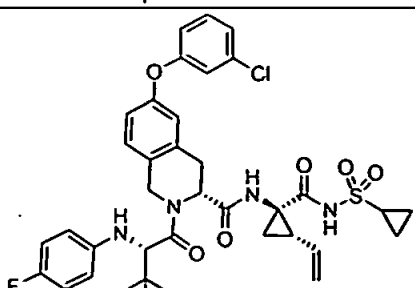
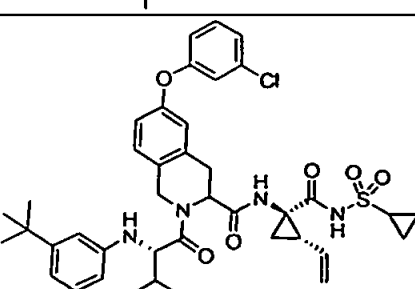
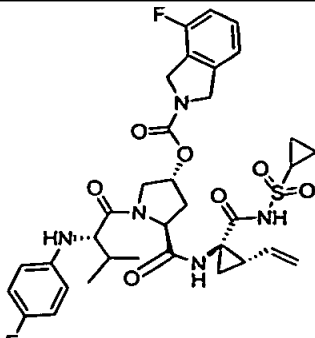
[0474] Se obtuvo un conjunto de elementos de ELISA NPTII de AGDIA, Inc. (*Comppund direct ELISA test system for Neomycin Phosphotransferase II*, PSP 73000/4800). Se siguieron las instrucciones del fabricante, con algunas modificaciones. Se preparó un amortiguador de lisis PEB-1 10X que incluyó PMSF 500 μ M (Sigma P7626, solución madre 50 mM en isopropanol). Después de incubar durante 72 horas, las células se lavaron una vez con PBS y se agregaron 150 μ l de PEB-1 con PMSF por cavidad. Las placas se agitaron vigorosamente por 15 minutos a temperatura ambiente, luego se congelaron a -70°C . Las placas se descongelaron, los lisados se mezclaron exhaustivamente y se aplicaron 100 μ l a una placa de ELISA NPTII. Se preparó una curva de referencia. Se agrupó el lisado de células control tratadas con DMSO, se las sometió a una dilución en serie con PEB-1 con PMSF, y se las aplicó a placas duplicadas de la placa de ELISA, en un rango de cantidades de lisado inicial entre 150 μ l y 2,5 μ l. Además, se aplicaron 100 μ l de amortiguador solo por duplicado como blanco. Las placas se sellaron y se agitaron suavemente a temperatura ambiente por 2 horas. Después de la incubación de captura, las placas se lavaron 5 veces con 300 μ l de PBS-T (0,5% de Tween-20, se proporcionó PBS-T en el conjunto de elementos de ELISA). Para la detección, se preparó una dilución 1X del diluyente del conjugado de enzimas MRS-2 (5X) en PBS-T, donde se agregaron diluciones 1:100 de los conjugados de enzimas A y B, de acuerdo con las instrucciones. Las placas se sellaron una vez más, se incubaron con agitación y se cubrieron a temperatura ambiente por 2 horas. Después se repitió el lavado y se agregaron 100 μ l de sustrato TMB a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 30 minutos de incubación (temperatura ambiente, agitación, con cobertura), la reacción se detuvo con 50 μ l de ácido

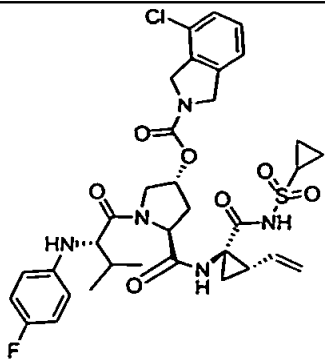
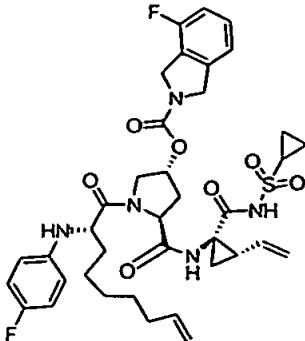
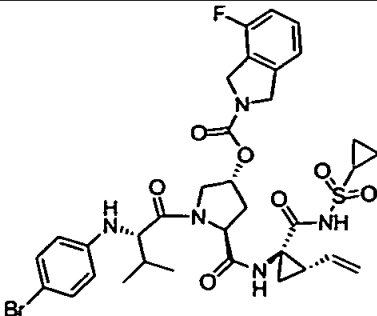
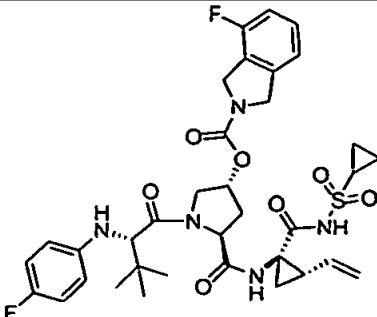
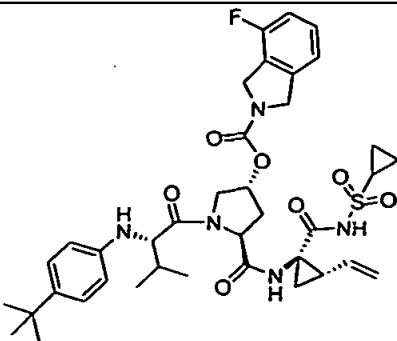
sulfúrico 3 M. Las placas se leyeron a 450 nm en un lector de placas Molecular Devices Versamax.

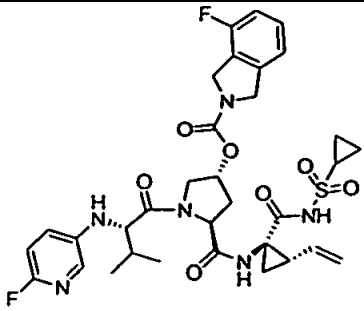
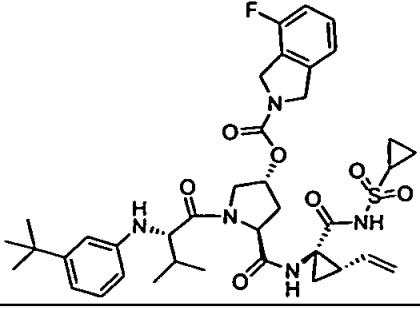
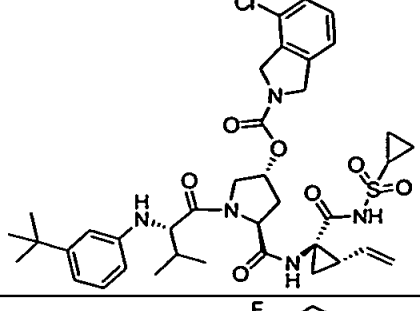
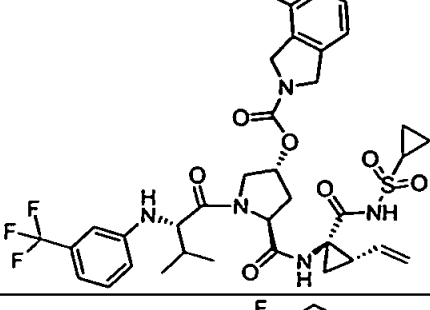
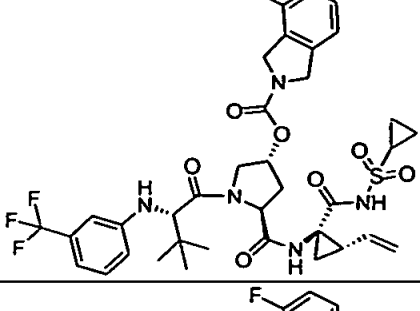
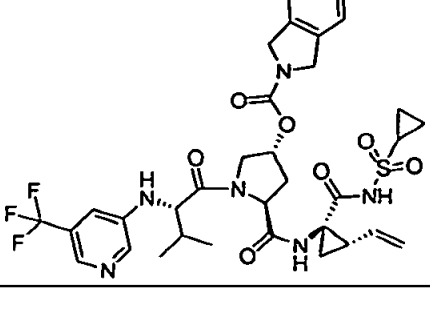
[0475] El efecto inhibidor se expresó como un porcentaje de la señal del control tratado con DMSO, y las curvas de inhibición se calcularon usando una ecuación de 4-parámetros: $y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))$, donde C es la actividad que es la mitad de la máxima, o la EC₅₀.

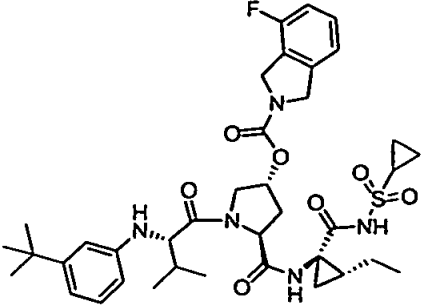
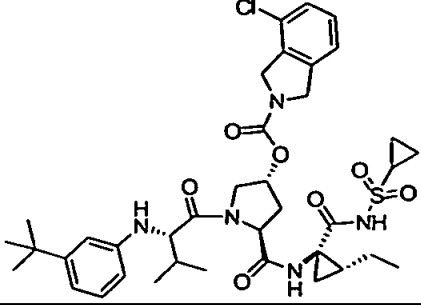
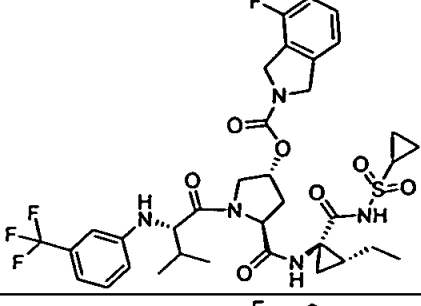
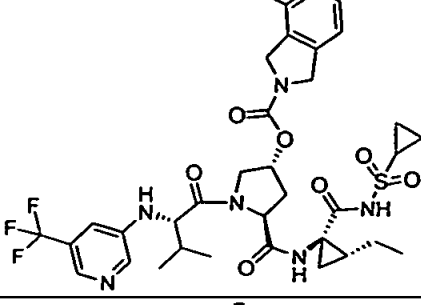
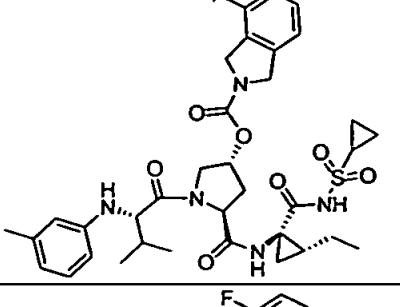
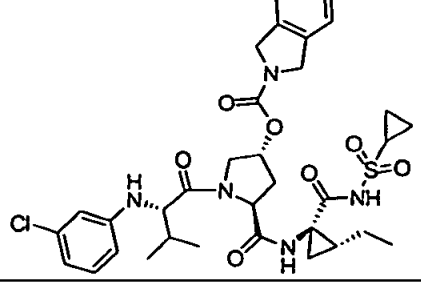
EJEMPLOS DE ACTIVIDAD:

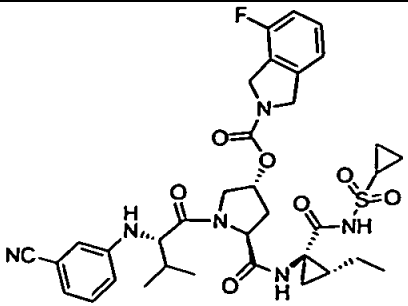
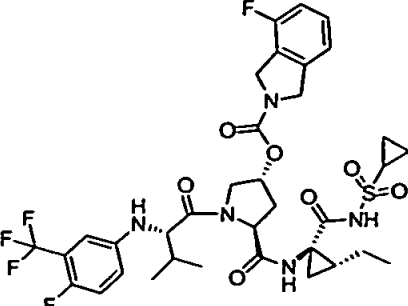
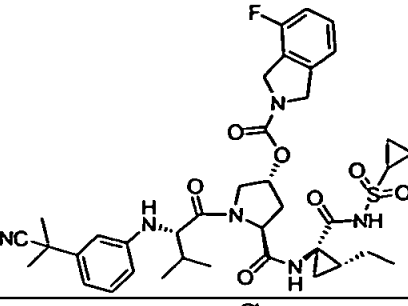
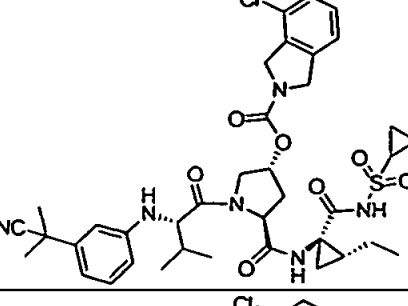
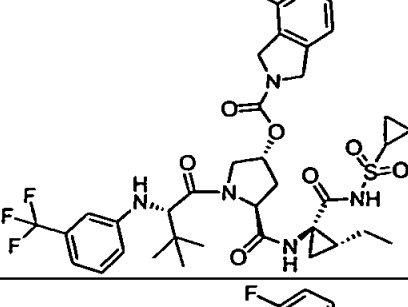
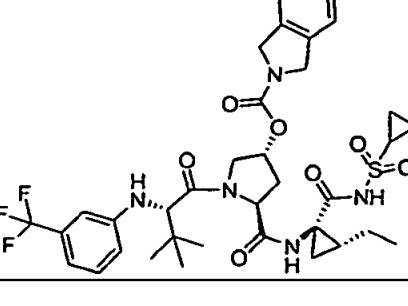
Tabla 1

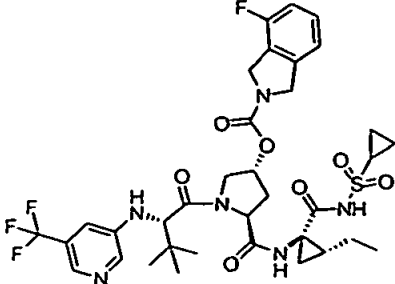
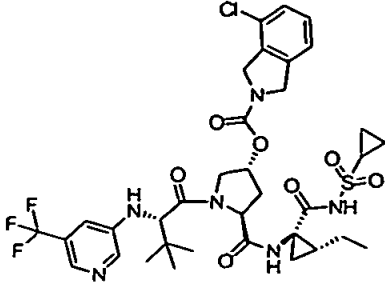
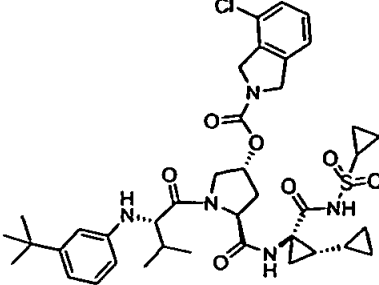
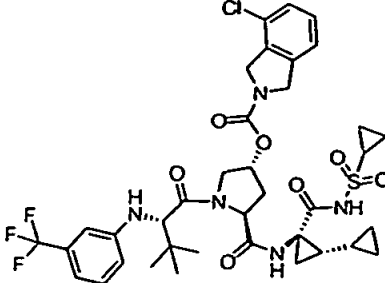
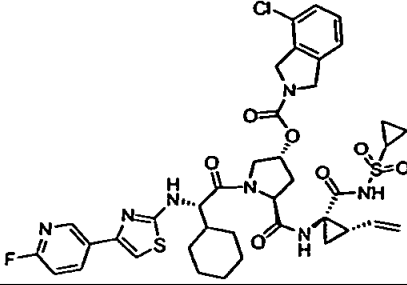
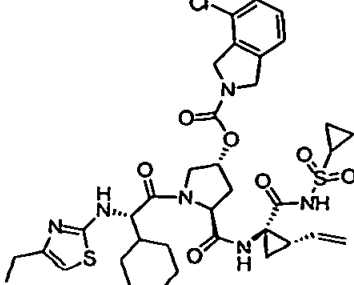
Compuesto Nro	Estructura	NS3-NS4 IC ₅₀	Replicon EC ₅₀
10		D	B
11		D	A
12		C	A
13		D	A
33		D	C

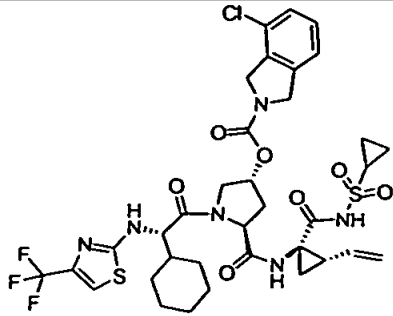
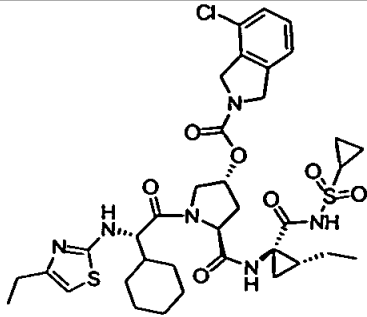
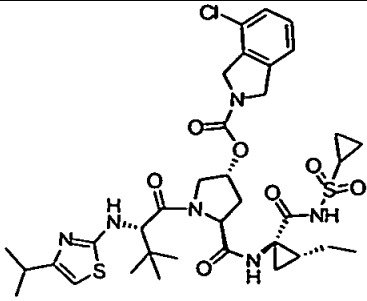
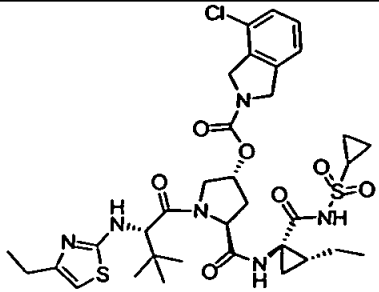
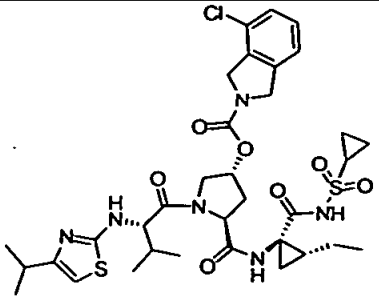
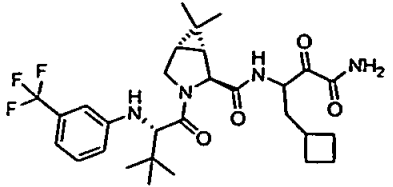
Compuesto Nro	Estructura	NS3-NS4 IC ₅₀	Replicon EC ₅₀
34		D	D
35		D	B
36		D	C
37		D	D
38		D	C

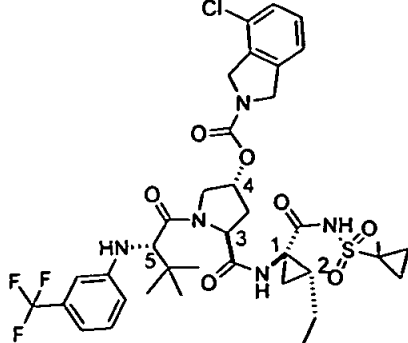
Compuesto Nro	Estructura	NS3-NS4 IC ₅₀	Replicon EC ₅₀
39		D	C
40		D	D
41		D	D
42		D	D
43		D	D
44		D	C

Compuesto Nro	Estructura	NS3-NS4 IC ₅₀	Replicon EC ₅₀
45		D	D
46		D	D
47		D	D
48		D	C
49		D	C
50		D	D

Compuesto Nro	Estructura	NS3-NS4 IC ₅₀	Replicon EC ₅₀
51		D	C
52		D	D
53		D	D
54		D	D
55		D	D
56		D	D

Compuesto Nro	Estructura	NS3-NS4 IC ₅₀	Replicon EC ₅₀
57		D	D
58		D	D
59		D	D
60		D	D
61		D	D
62		D	D

Compuesto Nro	Estructura	NS3-NS4 IC ₅₀	Replicon EC ₅₀
63		D	D
64		D	D
65		D	n.a.
66		D	D
67		D	D
68		C	A

Compuesto Nro	Estructura	NS3-NS4 IC ₅₀	Replicon EC ₅₀
81		D	D

- A indica una EC₅₀ o una IC₅₀ de entre 10 y 50 µM
- B indica una EC₅₀ o una IC₅₀ de entre 1 y 10 µM
- C indica una EC₅₀ o una IC₅₀ de entre 0,1 y 1 µM
- D indica una EC₅₀ o una IC₅₀ menor de 0,1 µM

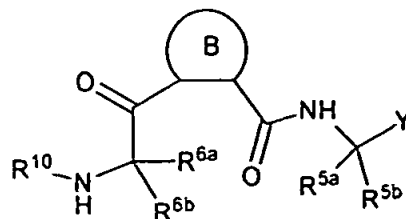
Conclusión

[0476] Se han desarrollado pequeñas moléculas que son inhibidores potentes la proteasa NS3 del HCV.

[0477] Si bien la presente invención ha sido descrita con referencia a realizaciones específicas, aquellos entrenados en la técnica han de comprender que es posible realizar diversos cambios y sustituir elementos equivalentes sin apartarse del espíritu y el alcance verdadero de la invención. Además, pueden efectuarse muchas modificaciones para adaptar una situación, un material, una composición relacionada, un proceso o uno o más pasos de un proceso particular al objetivo, el espíritu y el alcance de la presente invención. Todas estas modificaciones quedan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES:

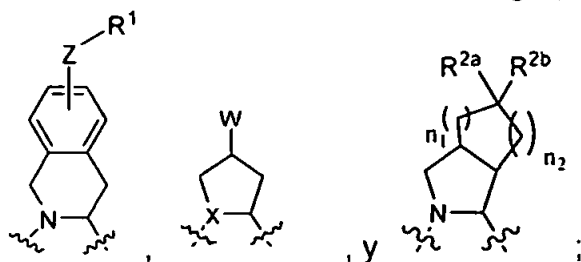
1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a la Fórmula I:



(I)

o una sal, prodroga o éster farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

B es un anillo seleccionado entre el grupo formado por



Z es un enlace, O, CH₂, NH o S;

X es N o CH;

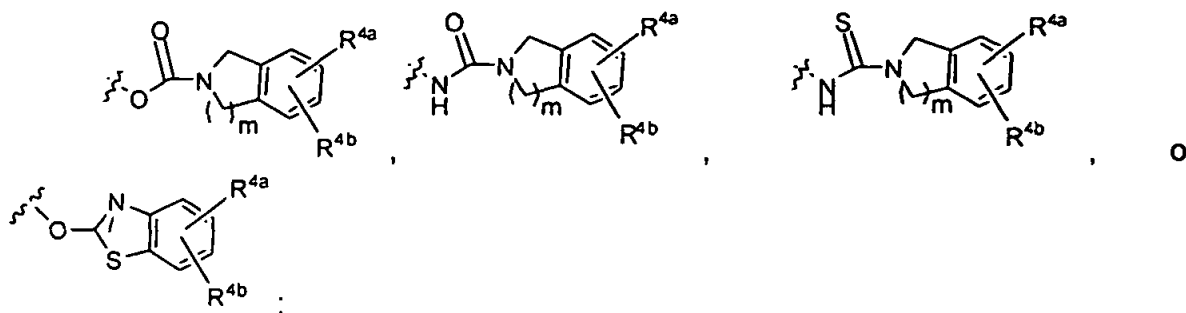
n₁ es 0, 1, 2 o 3;

n₂ es 0 o 1;

R¹ es H, C₁₋₇ alquilo C₁₋₇ alquilo, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, benciloxi, o bencilo sustituido;

R^{2a} y R^{2b} son en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido;

W es hidrógeno, OR^{3a}, O(CO)R^{3a}, O(CO)NR^{3a}R^{3b}, SR^{3a}, NHR^{3a}, NH(CO)R^{3a}, CHR^{3a}R^{3b}, NH(CS)R^{3a}, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido,



R^{3a} y R^{3b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil-alquilo C₄₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido, aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido, heteroaril-

alquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, sistema de anillos bicíclico opcionalmente sustituido, o bencilo opcionalmente sustituido;

m es 1 o 2;

R^{4a} y R^{4b} son en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(S)NR⁷R⁸, S(O)R⁷, S(O)₂R⁷, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alcoxi C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquiltio C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, o alquilamino C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor;

R⁷ y R⁸ son en forma independiente alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^{5a} y R^{5b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, C₁₋₈ cicloalquil-alquilo, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido; como alternativa R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido;

R^{6a} y R^{6b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alquenilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, cicloalquil-alquilo C₄₋₇, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C₇₋₁₀ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido; como alternativa R^{6a} y R^{6b} se toman juntos para formar un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido;

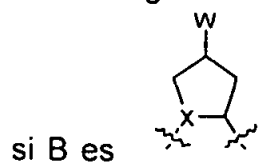
R^{8a} y R^{8b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterocíclico C₃₋₈ opcionalmente sustituido;

Y se selecciona entre el grupo formado por $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{9a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})\text{R}^{9a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{9a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{9a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$, y $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{9a}$; y

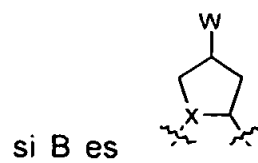
R^{9a} y R^{9b} son en forma independiente hidrógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo C_{4-9} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-9} , heteroaril-alquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido, o $\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ forma un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de tres a seis miembros;

R^{10} es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{8a}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8a}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, OR^{8a} , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{8a}$, heterocíclico C_{3-8} , alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquiltio C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alquilamino C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, y alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor o ciano;

con las siguientes salvedades:

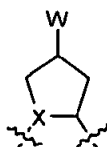


, X es N, y W es OR^{3a} , luego R^{3a} no es quinazolinilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, naftalenilo opcionalmente sustituido, o naftalenilmetilo; y



, X es N, W es H, y Y es $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ luego R^7 no es acridinilo opcionalmente sustituido o 1,3,5-triazinilo opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE B es

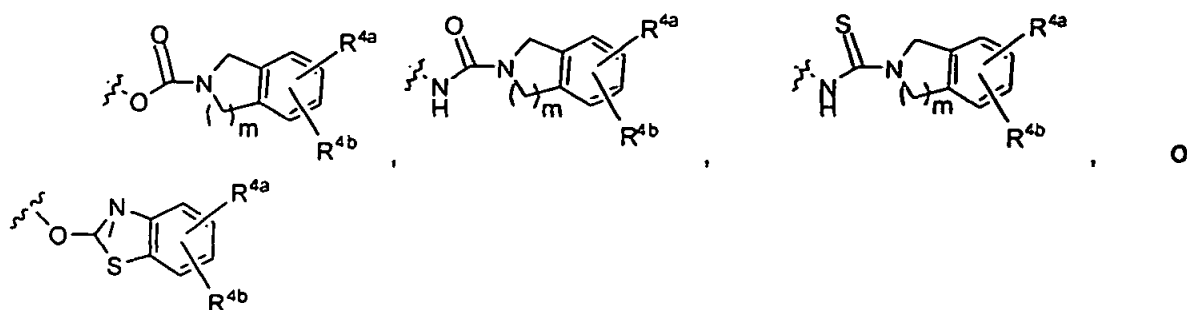


3. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE X es N.

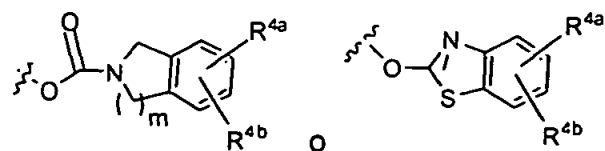
4. El compuesto de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE W es OR^{3a} , $O(CO)R^{3a}$, $O(CO)NR^{3a}R^{3b}$, o SR^{3a} .

5. El compuesto de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE W es $O(CO)R^{3a}$ o $O(CO)NR^{3a}R^{3b}$.

6. El compuesto de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE W es



7. El compuesto de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE W es

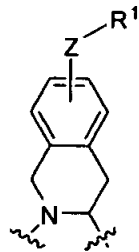


8. El compuesto de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, CARACTERIZADO PORQUE m es 1.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 6-8, CARACTERIZADO PORQUE R^{4a} y R^{4b} son en forma independiente hidrógeno o halógeno.

10. El compuesto de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE W es $O(CO)R^{3a}$, $O(CO)NR^{3a}R^{3b}$, $NH(CO)R^{3a}$, o $NH(CS)R^{3a}$.

11. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE B es



12. El compuesto de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE Z es O, NH, o S.

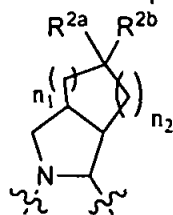
13. El compuesto de la reivindicación 11 o la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE R^1 se selecciona entre el grupo formado por

heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, benciloxi, y bencilo sustituido.

14. El compuesto de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es fenilo opcionalmente sustituido.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11-14, CARACTERIZADO PORQUE Z es O.

16. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE B es



17. El compuesto de la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE R^{2a} y R^{2b} son C_{1-3} alquilo.

18. El compuesto de la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE R^{2a} y R^{2b} son metilo.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 16-18, CARACTERIZADO PORQUE n_1 es 0 y n_2 es 0.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 16-19, CARACTERIZADO PORQUE Y es $-C(O)C(O)OH$ o $-C(O)C(O)NR^{9a}R^{9b}$.

21. El compuesto de la reivindicación 20, CARACTERIZADO PORQUE Y es $-C(O)C(O)NH_2$.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 16-21, CARACTERIZADO PORQUE al menos uno de R^{5a} y R^{5b} es C_{1-8} cicloalquil-alquilo.

23. El compuesto de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE al menos uno de R^{5a} y R^{5b} es ciclobutil-metilo.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 16-23, CARACTERIZADO PORQUE R^7 es arilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, $C(O)R^{8a}$, $C(O)OR^{8a}$, $C(O)NR^{8a}R^{8b}$, $C(S)NR^{8a}R^{8b}$, $S(O)_2R^{8a}$, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquiltio C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, y alquilamino C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, CARACTERIZADO PORQUE Y se selecciona entre el grupo formado por $-C(O)NHS(O)_2R^{9a}$, $-C(O)NHS(O)_2NR^{9a}R^{9b}$, $-C(O)NHS(O)R^{9a}$, $-C(O)NHS(O)NR^{9a}R^{9b}$, $-C(O)C(O)OH$, $-C(O)NHR^{9a}$, $-C(O)R^{9a}$, $-C(O)NHC(O)R^{9a}$, $-C(O)C(O)NR^{9a}R^{9b}$, y $-C(O)NHOR^{9a}$.

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, CARACTERIZADO PORQUE Y se selecciona entre el grupo formado por $-C(O)NHS(O)_2R^{9a}$, $-C(O)NHS(O)_2NR^{9a}R^{9b}$, $-C(O)NHS(O)R^{9a}$, y $-C(O)NHS(O)NR^{9a}R^{9b}$.

27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, CARACTERIZADO PORQUE Y se selecciona entre el grupo formado por $-C(O)NHS(O)_2R^{9a}$ y $-C(O)NHS(O)NR^{9a}R^{9b}$.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, CARACTERIZADO PORQUE Y es $-C(O)NHS(O)_2R^{9a}$.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25-28, CARACTERIZADO PORQUE R^{9a} se selecciona entre el grupo formado por cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, cicloalquil-alquilo C_{4-9} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-9} opcionalmente sustituido, y heteroaril-alquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido.

30. El compuesto de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE R^{9a} es cicloalquilo C_{3-7} .

31. El compuesto de la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE R^{9a} es ciclopropilo.

32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, CARACTERIZADO PORQUE R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido.

33. El compuesto de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar a ciclopropilo sistema de anillos sustituido con alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} .

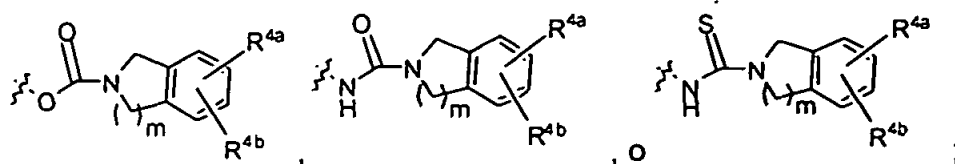
34. El compuesto de la reivindicación 33, CARACTERIZADO PORQUE R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar a ciclopropilo sistema de anillos sustituido con alqueno C_{2-6} .

35. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE :

n_1 es 0, 1, o 2;

n_2 es 0;

W es hidrógeno, OR^{3a} , $O(CO)R^{3a}$, $O(CO)NR^{3a}R^{3b}$, SR^{3a} , NHR^{3a} , $NH(CO)R^{3a}$, $CHR^{3a}R^{3b}$, $NH(CS)R^{3a}$, heterociclo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido,



R^{8a} y R^{8b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^{10} es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, $C(O)R^{8a}$, $C(O)OR^{8a}$, $C(O)NR^{8a}R^{8b}$, $C(S)NR^{8a}R^{8b}$, $S(O)_2R^{8a}$, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquiltio C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, y alquilamino C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor.

36. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en las fórmulas de compuestos de la Tabla 1, como se describe en la memoria descriptiva.

37. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un excipiente aceptable para el uso farmacéutico y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36.

38. Un método para inhibir la actividad de la proteasa NS3/NS4, CARACTERIZADO PORQUE comprende poner en contacto una proteasa NS3/NS4 con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o la composición de la reivindicación 37.

39. El método de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el contacto tiene lugar in vivo.

40.El método de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE comprende además identificar un sujeto que sufre una infección de hepatitis C y administrarle el compuesto al sujeto en una cantidad eficaz para tratar la infección.

41.El método de la reivindicación 40, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

42.El método de la reivindicación 41, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido e isatoribina.

43.El método de la reivindicación 40, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana 1.

44.El método de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE el inhibidor de proteasa es ritonavir.

45.El método de la reivindicación 40, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B.

46.El método de la reivindicación 40, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de interferón gamma (IFN- γ).

47.El método de la reivindicación 46, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de entre aproximadamente 10 μg y aproximadamente 300 μg .

48.El método de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de interferón-alfa (IFN- α).

49.El método de la reivindicación 48, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- α es IFN- α consenso monoPEG-ilado, que se administra con un intervalo de dosificación de entre 8 días y 14 días.

50.El método de la reivindicación 48, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- α es IFN- α consenso monoPEG-ilado, que se administra con un intervalo de dosificación que comprende una dosis cada 7 días.

51.El método de la reivindicación 48, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- α es IFN- α consenso INFERGEN.

52.El método de la reivindicación 40, CARACTERIZADO PORQUE comprende además administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'-azidotimidina, 2',3'-dideoxiinosina, 2',3'-dideoxicitidina, 2-,3-dideshidro-2',3'-dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, y un inhibidor de inosina monofosfato deshidrogenasa.

53.El método de la reivindicación 40, CARACTERIZADO PORQUE se obtiene una respuesta viral sostenida.

54.El método de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el contacto tiene lugar ex vivo.

55.Un método para tratar la fibrosis hepática en un individuo, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o la composición de la reivindicación 37.

56.El método de la reivindicación 55, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

57.El método de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido e isatoribina.

58.El método de la reivindicación 55, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana 1.

59.El método de la reivindicación 58, CARACTERIZADO PORQUE el inhibidor de proteasa es ritonavir.

60.El método de la reivindicación 55, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B.

61.El método de la reivindicación 55, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de interferón gamma (IFN- γ).

62.El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de entre aproximadamente 10 μ g y aproximadamente 300 μ g.

63.El método de la reivindicación 55, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de interferón-alfa (IFN- α).

64.El método de la reivindicación 63, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- α es IFN- α consenso monoPEG-ilado, que se administra con un intervalo de dosificación de entre 8 días y 14 días.

65.El método de la reivindicación 63, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- α es IFN- α consenso monoPEG-ilado, que se administra con un intervalo de dosificación que comprende una dosis cada 7 días.

66.El método de la reivindicación 63, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- α es IFN- α consenso INFERGEN.

67.El método de la reivindicación 55, CARACTERIZADO PORQUE comprende además administrar una cantidad eficaz de un agente seleccionado entre 3'-azidotimidina, 2',3'-dideoxiinosina, 2',3'-dideoxicitidina, 2-,3-didehidro-2',3'-dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, y un inhibidor de inosina monofosfato deshidrogenasa.

68.Un método para incrementar la función hepática en un individuo que tiene una infección de virus de hepatitis C, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o la composición de la reivindicación 37.

69.El método de la reivindicación 68, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

70.El método de la reivindicación 69, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido e isatoribina.

71.El método de la reivindicación 68, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana 1.

72.El método de la reivindicación 71, CARACTERIZADO PORQUE el inhibidor de proteasa es ritonavir.

73.El método de la reivindicación 68, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B.

74.El método de la reivindicación 68, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de interferón gamma (IFN- γ).

75.El método de la reivindicación 74, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de entre aproximadamente 10 μg y aproximadamente 300 μg .

76.El método de la reivindicación 68, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de interferón-alfa (IFN- α).

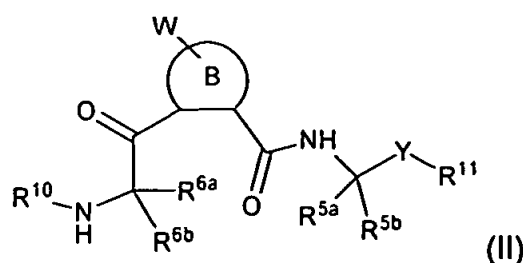
77.El método de la reivindicación 76, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- α es IFN- α consenso monoPEG-ilado, que se administra con un intervalo de dosificación de entre 8 días y 14 días.

78.El método de la reivindicación 76, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- α es IFN- α consenso monoPEG-ilado, que se administra con un intervalo de dosificación que comprende una dosis cada 7 días.

79. El método de la reivindicación 76, CARACTERIZADO PORQUE el IFN- α es IFN- α consenso INFERGEN.

80.El método de la reivindicación 68, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar una cantidad efectiva de un agente seleccionado entre 3'-azidotimidina, 2',3'-dideoxiinosina, 2',3'-dideoxicitidina, 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, y un inhibidor de una inosina monofosfato deshidrogenasa.

81. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula (II):



o una sal, prodroga o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

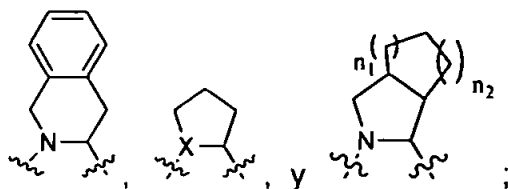
R^{5a} y R^{5b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, C_{1-8} cicloalquil-alquilo, alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido; como alternativa R^{5a} y R^{5b} se toman juntos para formar un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , y cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido;

R^{6a} y R^{6b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alquenilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, cicloalquil-alquilo C_{4-7} , arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilo C_{7-10} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{6-12} opcionalmente sustituido; como alternativa R^{6a} y R^{6b} se toman juntos para formar un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^{10} es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor o ciano, alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquiltio C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alquilamino C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, heterocíclico C_{3-8} , $C(O)R^{8a}$, $C(O)OR^{8a}$, $C(O)NR^{8a}R^{8b}$, $C(S)NR^{8a}R^{8b}$, OR^{8a} , y $S(O)_2R^{8a}$;

R^{8a} y R^{8b} son en forma independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterocíclico C_{3-8} opcionalmente sustituido;

B es un sistema de anillos seleccionado entre el grupo formado por:



n_1 es 0, 1, 2 o 3;

n_2 es 0 o 1;

X es N o CH;

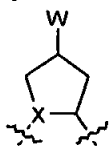
Y es un grupo configurado para enlazarse por puente de hidrógeno a una porción His57 imidazol de una proteasa NS3 y para enlazarse por puente de hidrógeno a un átomo de nitrógeno de Gly137 de una proteasa NS3;

R^{11} es un grupo configurado para formar una interacción no polar con al menos una porción receptora S1' de una proteasa NS3 seleccionados entre el grupo formado por Lys136, Gly137, Ser138, His57, Gly58, Gln41, Gly42, y Phe43; y

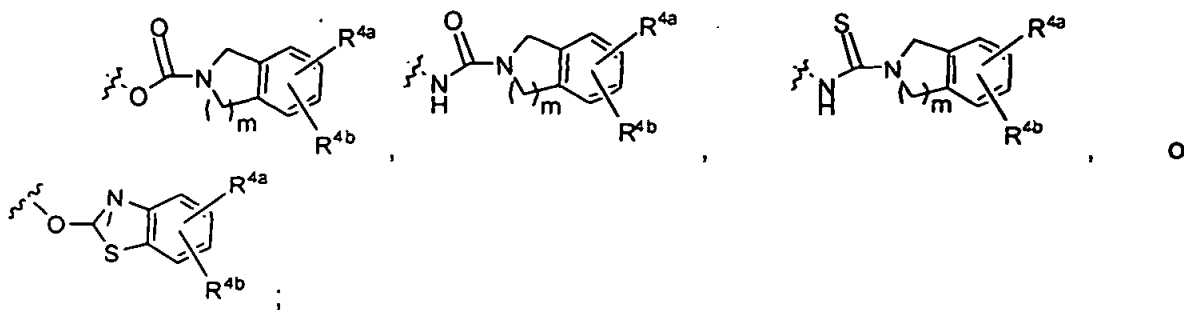
W es un grupo configurado para formar una interacción no polar con al menos una porción receptora S2 de una proteasa NS3 seleccionados entre el grupo formado por His57, Arg155, Val78, Asp79, y Gln80.

82. El compuesto de la reivindicación 81, en donde:

B y W se toman juntos para formar un anillo que tiene la estructura:



W es



m es 1 o 2;

R^{4a} y R^{4b} son en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, amino, ciano, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $S(O)R^7$, $S(O)_2R^7$, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, grupo alquiltio C_{1-8}

opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor, o alquilamino C_{1-8} opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor; y

R^7 y R^8 son en forma independiente alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 34
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2

COMPLETA ☒ [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-136461- -00000-0000

Fecha: 2009-11-30 17:10:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241



Bogotá,
2020

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
INTERMUNE INC
ARRAY BIOPHARMA, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	09 136461
	Solicitud internacional	PCT/US2008/063304
	Fecha inicio fase nacional	10/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	-S- 259

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 9 136461



JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall

08 ENE. 2010



Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLORED RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
INTERMUNE INC
ARRAY BIOPHARMA, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	09 136461
	Solicitud internacional	PCT/US2008/063304
	Fecha inicio fase nacional	10/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 08 ENE. 2010
adpall