NCL

005

BT

CSA674190
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 09-136460

54. TITULO: **"NUEVOS INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS C"**

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 487/04**

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

DOMICILIO: BRISBANE, ESTADO DE CALIFORNIA Y BOULDER, ESTADO DE COLORADO, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA 675.

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

22. BOGOTÁ, D.C. [illegible] 2009

(FORMA P 10).

1/2

c/o Exudh
004

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-136460- -00000-0000
Fecha: 2009-11-30 17:09:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 390

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 LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, 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: BLATT, Lawrence M.; PAN, Lin; SEIWERT, Scott; ANDREWS, Steve, W.; MARTIN, Pierre; SCHUMACHER, Andreas; BEIGELMAN, Leonid; LIU, Jyanwei; CONDROSKI, Kevin; JIANG, Yutong; KAUS, Robert; KENNEDY, April; KERCHER, Timothy; LYON, Michael y WANG, Bin. Dirección: 10 Shoreview, San Francisco, CA 94121; 859 Laburnum Drive, Sunnyvale, CA 94086; 828 Rockaway Beach Avenue, Pacifica CA 94044; 2020 Kentmore, Longmont, CO 80501; Meisenweg 38, CH-4310 Rheinfelden; Auf Der Hub 8, D-79588; Efringen-Kirchen; 991 E. Grant Place, San Mateo, CA 94402; 681 Endicott Drive, Sunnyvale, CA 94087; 592 Homestead Street Lafayette, CO 80026; 1147 Button Rock Drive, Longmont, CO 80501; 3701 Staghorn Drive, Longmont, CO 80503; 1225 Emerson Street #A, Denver, CO 80218; 5522 Mesa Top Court, Boulder, CO 80301; 3574 Huron Peak Avenue, Superior, CO 80027 y 942 Sparrow Hawk Drive, Longmont, CO 80501. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América, Suiza y Alemania.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/062552 Fecha: 02/05/08

Publicación Internacional No. WO 2008/137779 A3 Fecha: 13/11/08

⑥ TÍTULO (54) "NUEVOS INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS C"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 487/04

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

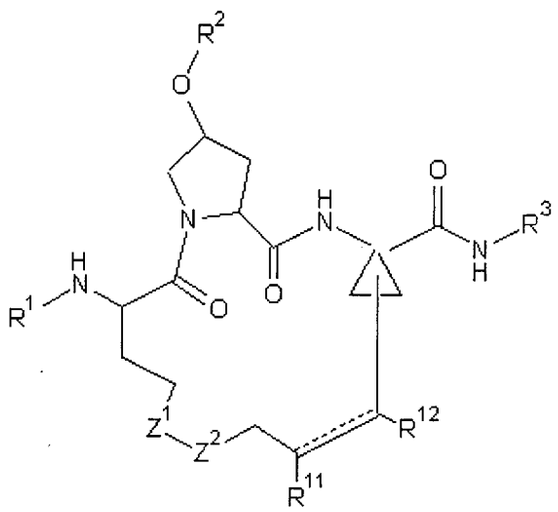
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	30/05/07	60/915,896
US	23/08/07	60/957,630
US	20/12/07	60/015,644

⑨ Comprobante de Pago No. 09 - 77,259 **Fecha:** Octubre 13 de 2009

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] 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)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] 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.
- [x] 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.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación, Notificaciones de cambio de dirección de los inventores CONDROSKI, Kevin y KENNEDY, April y Opinión Escrita.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 77,259
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-136460- -00000-0000
Fecha: 2009-11-30 17:09:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 390

***** C O N S I G N A C I O N *****

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

***** C O N C E P T O *****

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._____

2

MFR

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. País: 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.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

Esta copia coincide con el documento que tuvo a la vista

Bogotá, D.C.
26 OCT 2009

ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.P.)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

443371

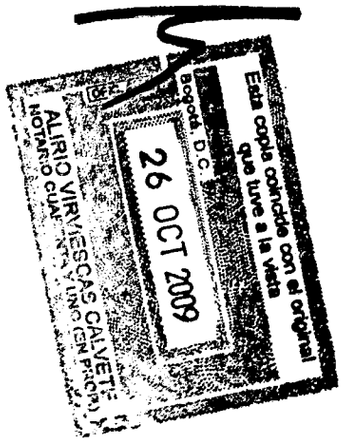
Anita Escobar

LA(S) FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2009 NOV 11 A 10:43

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



State of California

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





Secretary of State

BY

NP-24 A (REV. 4-05)

OSP 05 90772

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Poder

Los abajo firmados,

INTERMUNE, INC.

con domicilio en

3280 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.

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 creyeren 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 _____

Firma _____

Power of Attorney

The undersigned,

INTERMUNE, INC.

domiciled at

3280 Bayshore Boulevard
Brisbane, CA 94005

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.

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 _____

Signature _____

Esta copia corresponde con el original que tuvo a la vista
Bogotá, D.C.
26 OCT 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (41)

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 Intelectual 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 de 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 of InterMune, Inc., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, domiciled at the City of Brisbane, 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.

Pauline D. Williams
Notary Public.

PAULINE D. WILLIAMS
COMM. # 1411941
NOTARY PUBLIC • CALIFORNIA
SAN MATEO COUNTY
Comm. Exp. APRIL 18, 2007

Esta copia corresponde con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
26 OCT 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.P.D.)

4

7

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.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO
Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
26 OCT 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

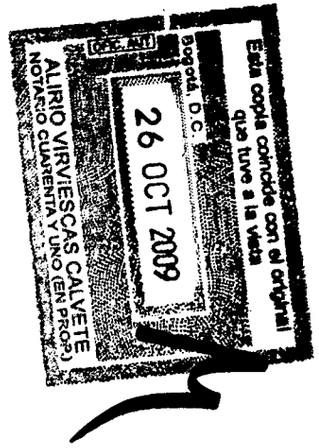
466642

Anita Escobar

2006 JUL 21 P 12:13

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA 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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
26 OCT 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

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 creyeren 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 Junio, 2006

The undersigned,

Array BioPharma Inc. A Corporation organized and existing under the laws of the State of Delawa domiciled at United Stated 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 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.

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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
26 OCT 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CRUZ
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.P.)

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 200 6 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 America 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).

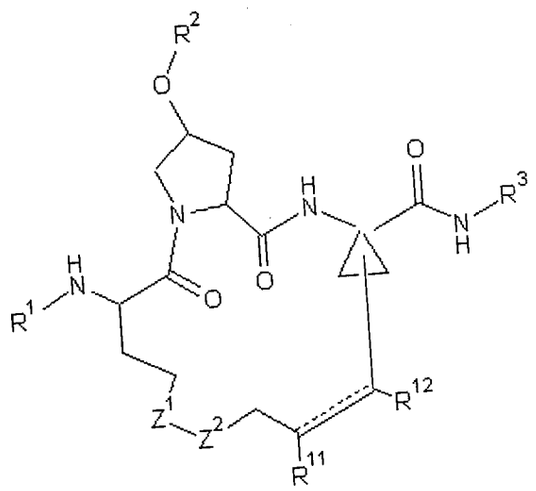
NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Colorado {ss
County of Boulder
On this 22 day of June, 2006, personally came John R. Moore, 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 Boulder, 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.

SUSAN E. ELSBERRY NOTARY PUBLIC STATE OF COLORADO

My Commission Expires
October 15, 2007

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
26 OCT 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CALVET
NOTARIO CUARENTA Y UNO (41)



(1)

regreso a la represa del Sisga, prueba efectuada en diferentes terrenos y a diferentes velocidades por encima y por debajo de 80k/h. Resultado, el vehículo no presenta vibración alguna, terminada la prueba, regresa el señor Muñoz informando que al ir solo, la vibración reapareció. Nuevamente se inicia un recorrido de prueba hasta el puente de la Caro, donde al igual que en las anteriores ocasiones no se presenta vibración alguna. Se accedió a petición del hermano del señor Muñoz, desplazarsen al municipio de Zarzal (Valle), pues según el mencionado señor, la vibración sería perceptible en dicho sitio, sin presentarse el interesado a la hora convenida y enviando en su reemplazo a un conductor que había designado por lo que el desplazamiento no se pudo efectuar. Aclara que el señor Muñoz, no mencionó en comunicación alguna que en el momento del accidente reportado, el vehículo viajaba con un remolque y que el mismo fue ordenado desenganchar (en el taller de servicio) con posterioridad al accidente. Indica que en la septima revisión se realizó una prueba de carretera en compañía del señor Muñoz, vía autopista norte hasta el peaje de SanGil, cubriendo una distancia aproximada de 400 kms. Pasando por Barbosa presentó una vibración a 110 km en recta durante 3 segundos la cual pasó sin ninguna alteración de manejo. De regresó presentó esta misma vibración en el mismo sitio, luego llegando a Tunja presentaba vibraciones leves controlables en curvas, varias veces. En la Autopista Norte de regreso no volvió a vibrar. Concluye que sesalta con pruebas la atención esmerada que en el servicio de postventa se le ha prestado al reclamante, resultando inadmisible que por un accidente ocurrido no se sabe en qué circunstancias, tenga Crump America S.A. que acceder a las desproporcionadas solicitudes del señor Muñoz, pudiéndose optar por otras alternativas que concilien tanto los intereses del denunciante como de la compañía vendedora.

III. PRUEBAS

Aportadas por la quejosa:

1. Copia del contrato de retoma de vehículo suscrito entre el reclamante y la firma Crump America S.A., de fceha febrero 16 de 2001. (folio 21).

2. Copia de la comunicación de julio 23 de 2001 enviada por el reclamante a la firma Crump America S.A., mediante la cual solicita revisión completa de la camioneta. (folio 22).

3. Copia de la comunicación de octubre 16 de 2001 dirigida a los señores Crump America S.A. , por el señor Ridau, mediante la cual solicita de deshacer la negociación relativa a la compra de dos camionetas Cherokke Limited americanas modelo 2000 en gris plata y azul patria, debido exclusivamente a la pérdida de confianza en el servico de postventa de Crump America (folio 23).

4. Copia de la comunicación de octubre 16 de 2001 suscrita por el señor Muñoz y dirigida a JEEP CHRYSLER en Chile, a través de la cual pone en su conocieminto la reclamación cursada ante Crump America con sede en la ciudad de Bogotá, D.C.(Folios 24 y 25).

5. Copia del fax enviado por el reclamante a la compañía Crump America S.A., en el cual

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
El Suscrito Secretario General AD - HOC
Hace Constar que la presente copia fotostática coincide con el original que he tenido a la vista
Secretario General AD - HOC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

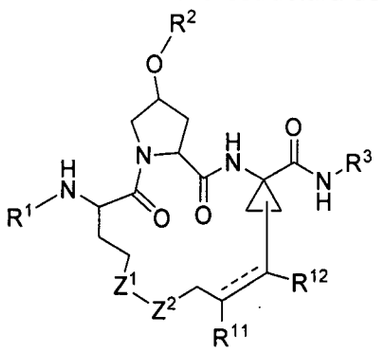
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No.° de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 487/04
(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*** 60/915,896 03-05-07 US 60/957,630 23-08-07 US 61/015,644 20-12-07 US	(72) Inventor(es) BLATT, Lawrence M.; PAN, Lin; SEIWERT, Scott; ANDREWS, Steve, W.; MARTIN, Pierre; SCHUMACHER, Andreas; BEIGELMAN, Leonid; LIU, Jyanwei; CONDROSKI, Kevin; JIANG, Yutong; KAUS, Robert; KENNEDY, April; KERCHER, Timothy; LYON, Michael y WANG, Bin. (74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 03-12-09 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: **02/05/08** No. de solicitud ***PCT/US2008/062552***	(87) Publicación internacional Fecha: **13/11/08** N° publicación: ***WO 2008/137779 A3***
(54) Titulo: **"NUEVOS INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS"**	

Resumen - Reivindicación(es):

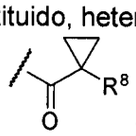
Reivindicación número 1:

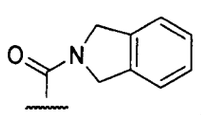
Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la estructura de Fórmula I:

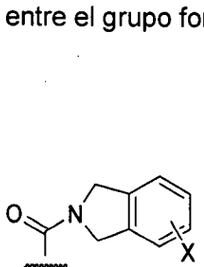
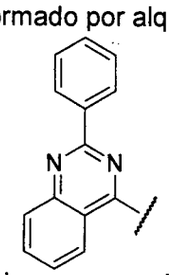
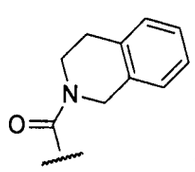


(I)

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

R^1 se selecciona entre el grupo formado por arilo sustituido, heteroarilo sustituido, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-C(O)R^7$, y  ;

R^2 se selecciona entre el grupo formado por alquilo, –C(O)-alquilo,  ,

 ,  , y  ;

R^3 se selecciona entre el grupo formado por $-OR^9$ y $-SO_2R^{10}$;

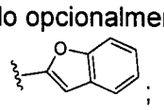
R^4 se selecciona entre el grupo formado por alquilo, heterociclilo, y arilo;

R^5 es alquilo y R^6 se selecciona entre el grupo formado por alquilo y aralquilo, o R^5 junto con R^6 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^7 es fenilo sustituido una o más veces con halógeno;

R^8 se selecciona entre el grupo formado por $-CF_3$ y metilo;

R^9 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido;

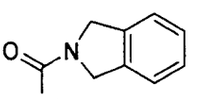
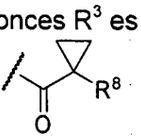
R^{10} se selecciona entre el grupo formado por alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi o alquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo sustituido, y  ;

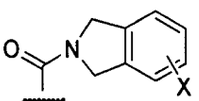
R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

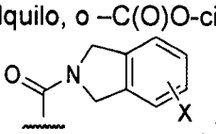
X es halógeno y está presente entre 1 y 4 veces; y

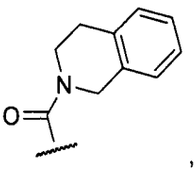
Z^1 y Z^2 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por $-CH_2-$, $-CF_2-$, y $-O-$ con la salvedad de que al menos uno de Z^1 y Z^2 es $-CH_2-$;

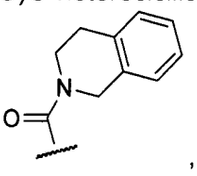
con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es alquilo, y R^3 es $-SO_2$-ciclopropilo, entonces R^1 no es $-C(O)O$-t-butilo;

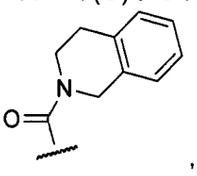
con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno y R^2 es  , entonces R^3 es $-SO_2$-fenilo disustituido con halógeno o $-SO_2$-tiofeno disustituido con halógeno, o R^1 es  donde R^8 es $-CF_3$;

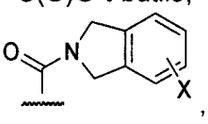
con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-ciclopropilo, entonces R^1 no es $-C(O)O$-t-butilo, $-C(O)O$-haloalquilo, o $-C(O)O$-ciclopentilo;

con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-heteroarilo sustituido, entonces R^1 no es $-C(O)O$-ciclopentilo;

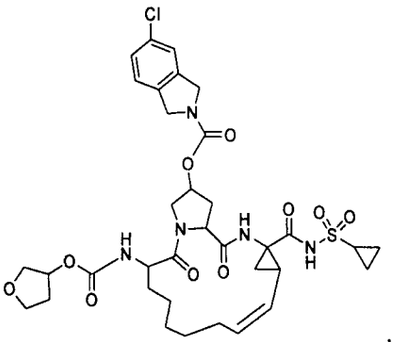
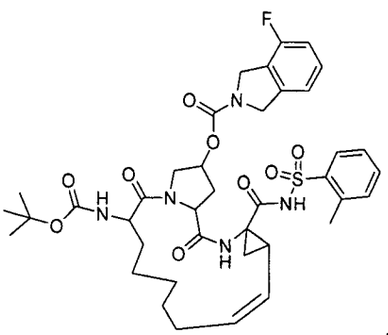
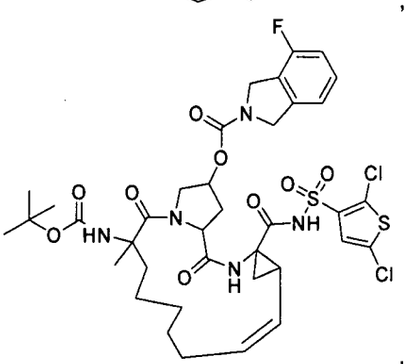
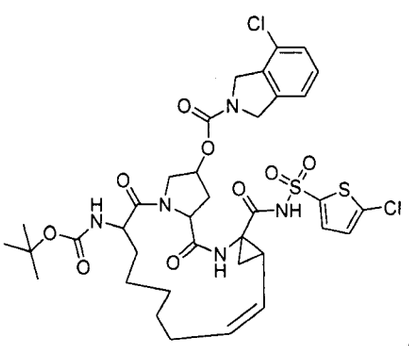
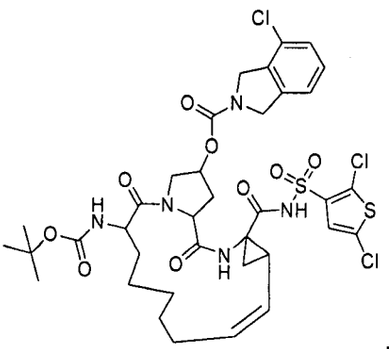
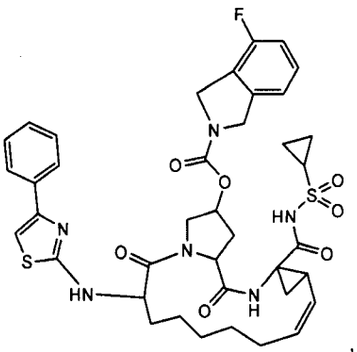
con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-ciclopropilo, entonces R^1 no es –C(O)O-alquilo o –C(O)O-heterociclilo;

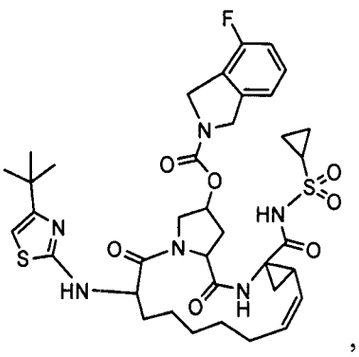
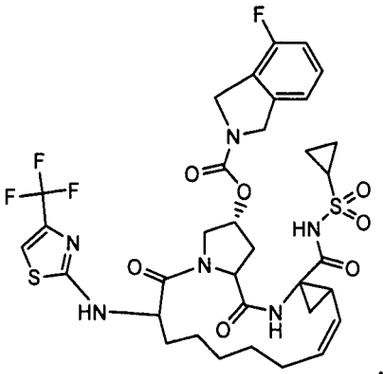
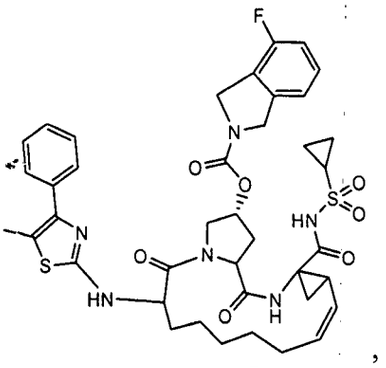
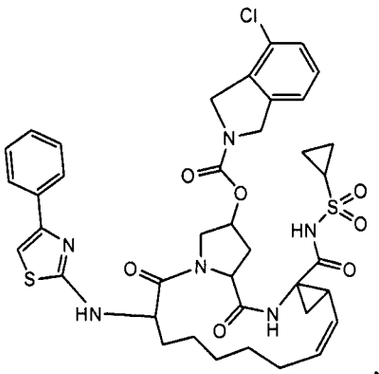
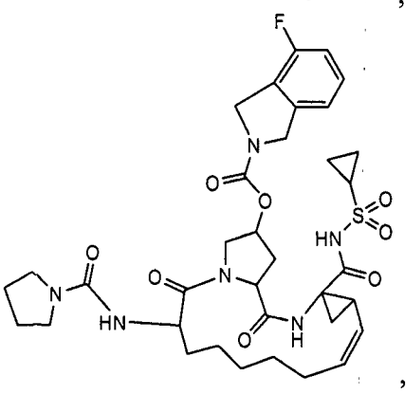
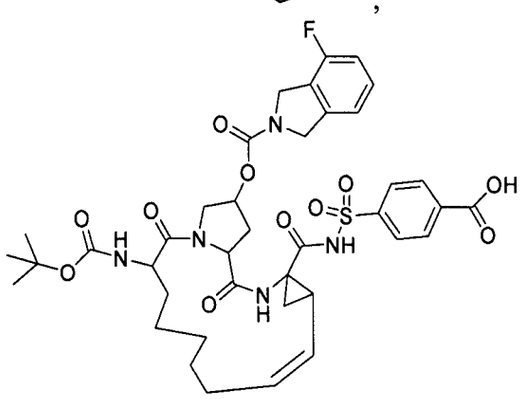
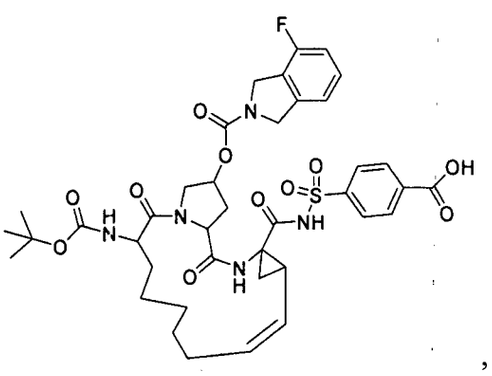
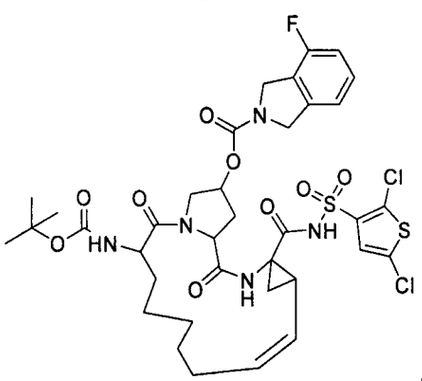
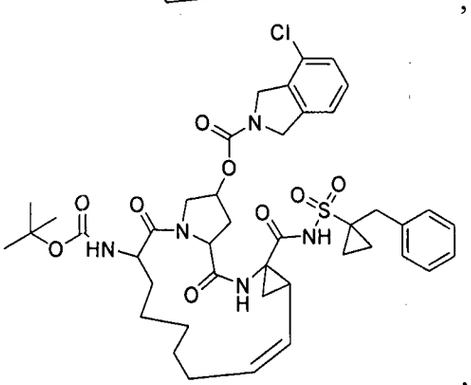
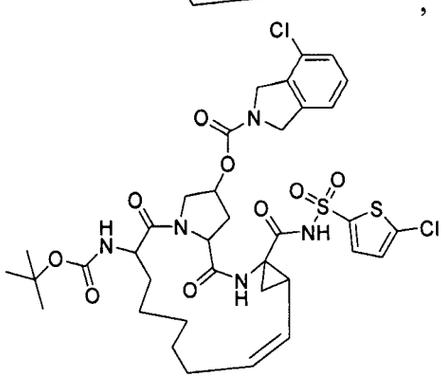
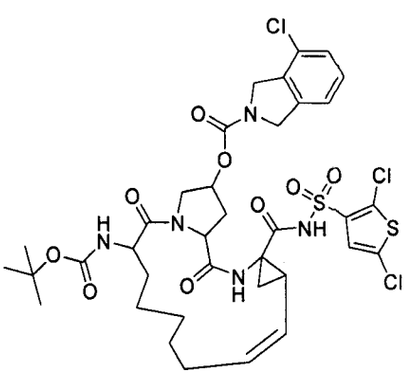
con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-alquilo o $-SO_2$-arilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no es –C(O)O-cicloalquilo;

con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo;

con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-alquilo sustituido con alcoxi o alquenilo, entonces R^1 es –C(O)O-t-butilo y X es F; y

con la salvedad de que el compuesto de fórmula (I) no se selecciona entre el grupo formado por:

 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 30-10-09
(51) Clasificación Internacional : C07D 487/04

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

(72) Inventor(es) BLATT, Lawrence M.; PAN, Lin; SEIWERT, Scott; ANDREWS, Steve, W.; MARTIN, Pierre; SCHUMACHER, Andreas; BEIGELMAN, Leonid; LIU, Jyanwei; CONDROSKI, Kevin; JIANG, Yutong; KAUS, Robert; KENNEDY, April; KERCHER, Timothy; LYON, Michael y WANG, Bin.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	32) ***Fecha***	(33) ***País***
	60/915,896	**03-05-07**	**US**
	60/957,630	**23-08-07**	**US**
	61/015,644	**20-12-07**	**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-12-09
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **02-05-08**
No. de solicitud ***PCT/US2008/062552***

(87) Publicación internacional
Fecha: **13-11-08**
N° publicación: ***WO 2008/137779 A3***

(54) Titulo: " **"NUEVOS INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS""**

16

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 30-10-09
(51) Clasificación Internacional : C07D 487/04

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

(72) Inventor(es) BLATT, Lawrence M.; PAN, Lin; SEIWERT, Scott; ANDREWS, Steve, W.; MARTIN, Pierre; SCHUMACHER, Andreas; BEIGELMAN, Leonid; LIU, Jyanwei; CONDROSKI, Kevin; JIANG, Yutong; KAUS, Robert; KENNEDY, April; KERCHER, Timothy; LYON, Michael y WANG, Bin.

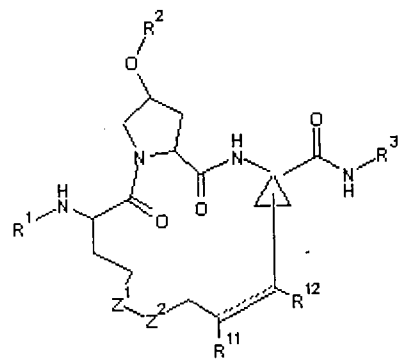
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
60/915,896	**03-05-07**	**US**
60/957,630	**23-08-07**	**US**
61/015,644	**20-12-07**	**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-12-09
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 02-05-08
No. De solicitud ***PCT/US2008/062552***

(87) Publicación internacicnal:
Fecha: 13-11-08
No. Publicación : **WO 2008/137779 A3**

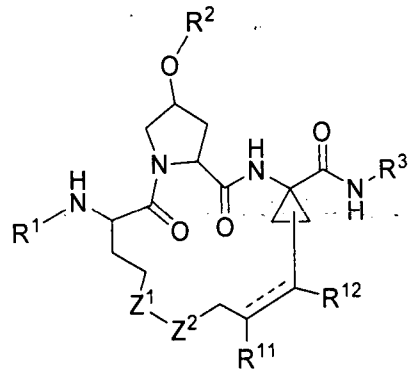


(I)

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

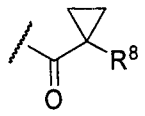
(57) Resumen:
Reivindicación número 1:

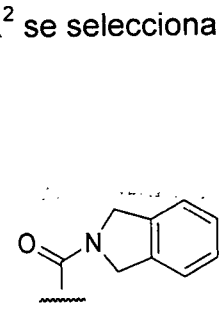
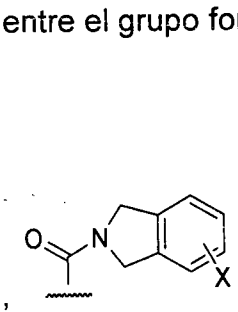
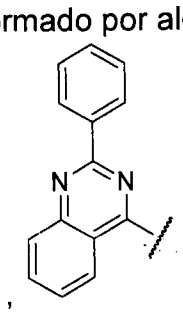
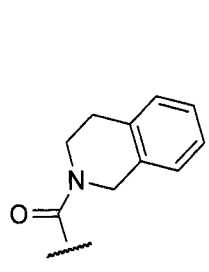
Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la estructura de Fórmula I:



(I)

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

R^1 se selecciona entre el grupo formado por arilo sustituido, heteroarilo sustituido, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-C(O)R^7$, y  ;

R^2 se selecciona entre el grupo formado por alquilo, –C(O)-alquilo,  ,  ,  , y  ;

R^3 se selecciona entre el grupo formado por $-OR^9$ y $-SO_2R^{10}$;

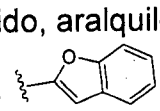
R^4 se selecciona entre el grupo formado por alquilo, heterociclilo, y arilo;

R^5 es alquilo y R^6 se selecciona entre el grupo formado por alquilo y aralquilo, o R^5 junto con R^6 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^7 es fenilo sustituido una o más veces con halógeno;

R^8 se selecciona entre el grupo formado por $-CF_3$ y metilo;

R^9 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido;

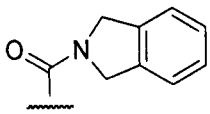
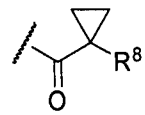
R^{10} se selecciona entre el grupo formado por alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi o alquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo sustituido, y  ;

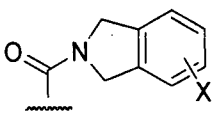
R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

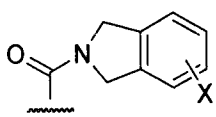
X es halógeno y está presente entre 1 y 4 veces; y

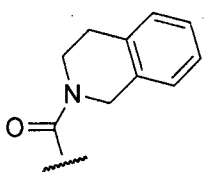
Z^1 y Z^2 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por –CH_2–, –CF_2–, y –O– con la salvedad de que al menos uno de Z^1 y Z^2 es –CH_2–;

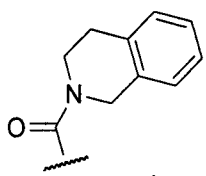
con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es alquilo, y R^3 es –SO_2-ciclopropilo, entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo;

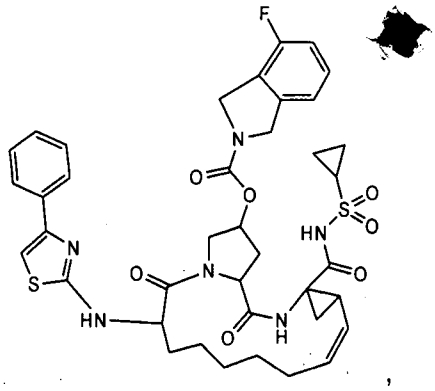
con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno y R^2 es  , entonces R^3 es –SO_2-fenilo disustituido con halógeno o –SO_2-tiofeno disustituido con halógeno, o R^1 es  donde R^8 es –CF_3;

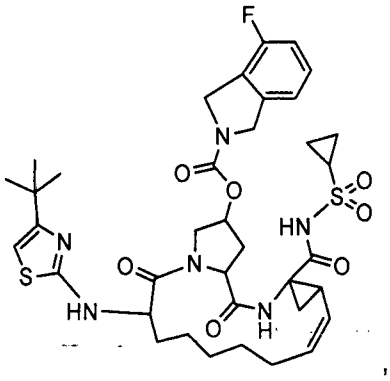
con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es –SO_2-ciclopropilo, entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo, –C(O)O-haloalquilo, o –C(O)O-ciclopentilo;

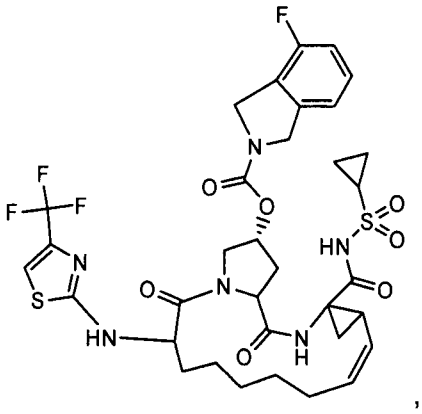
con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es –SO_2-heteroarilo sustituido, entonces R^1 no es –C(O)O-ciclopentilo;

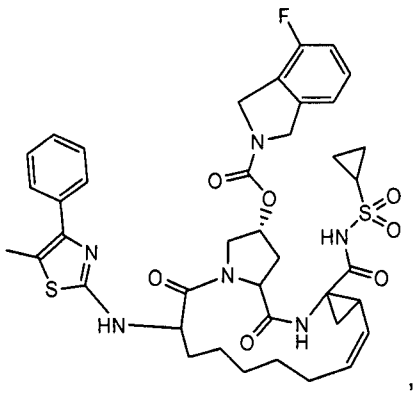
con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es –SO_2-ciclopropilo, entonces R^1 no es –C(O)O-alquilo o –C(O)O-heterociclilo;

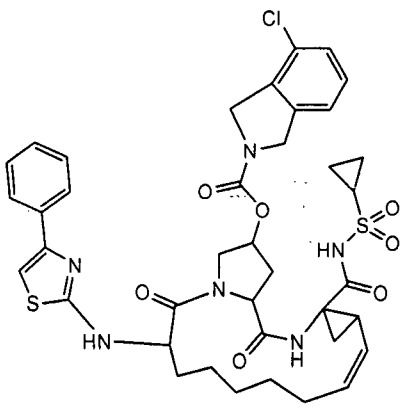
con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es –SO_2-alquilo o –SO_2-arilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no es –C(O)O-cicloalquilo;

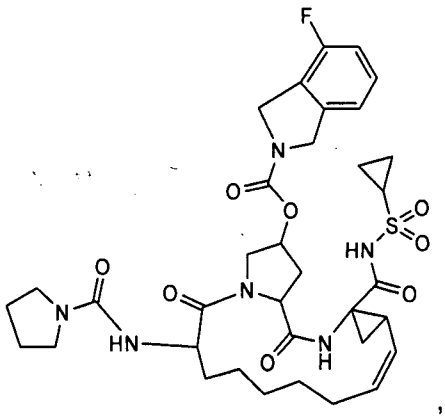


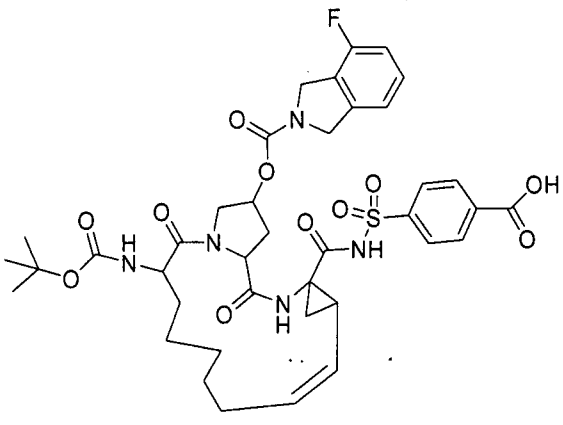


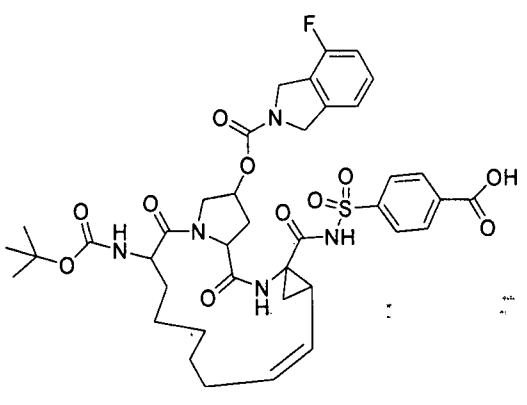


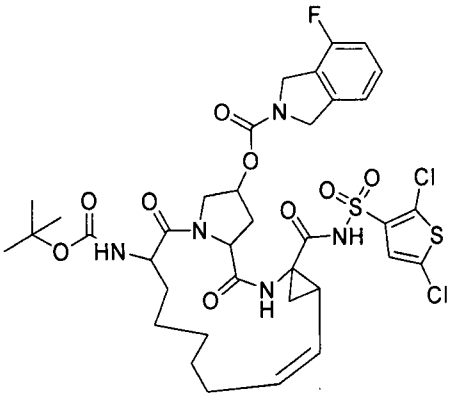


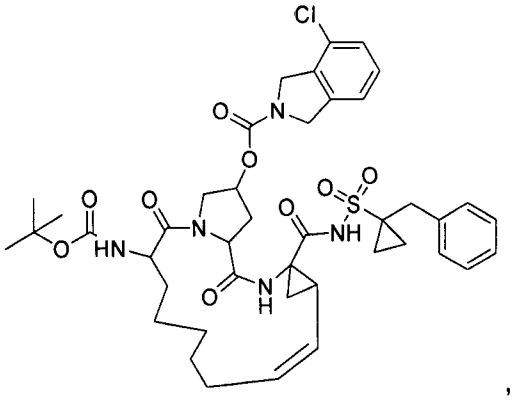


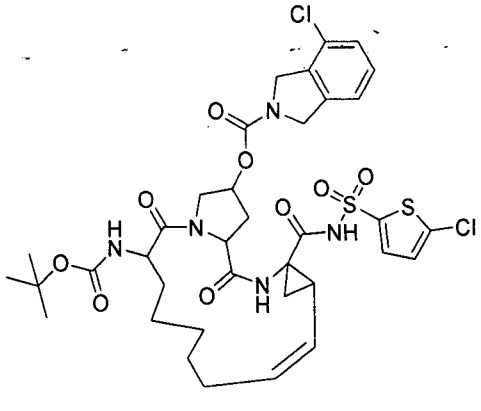


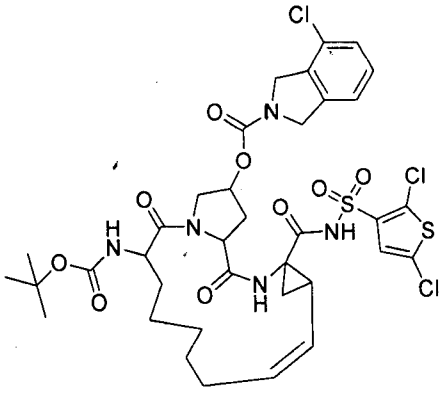






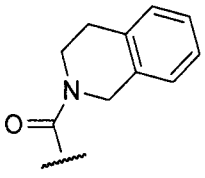






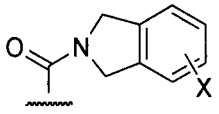
, y

con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es



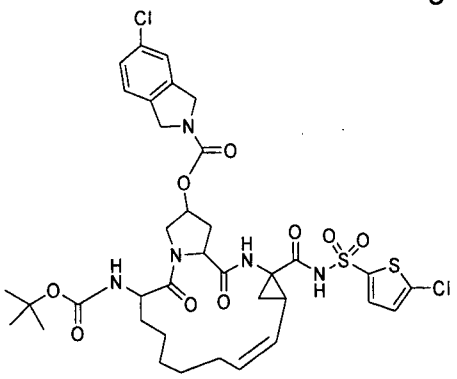
, y R^3 es $-SO_2$-fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo;

con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es

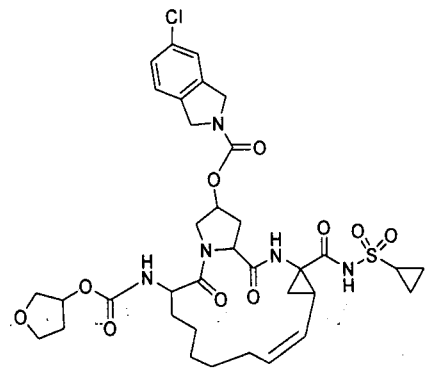


, y R^3 es $-SO_2$-alquilo sustituido con alcoxi o alquenilo, entonces R^1 es –C(O)O-t-butilo y X es F; y

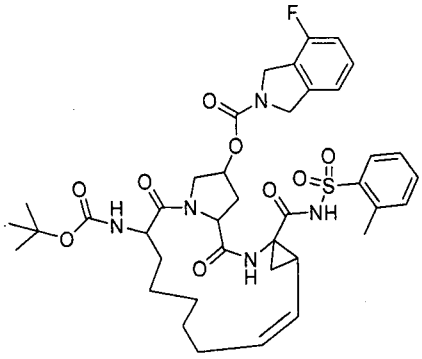
con la salvedad de que el compuesto de fórmula (I) no se selecciona entre el grupo formado por:



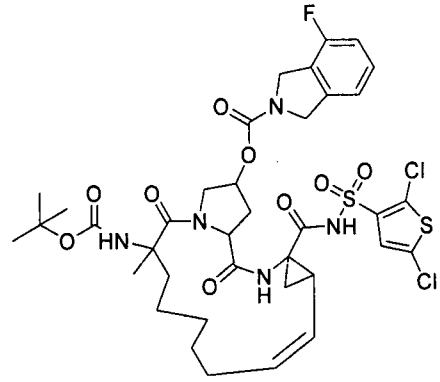
,



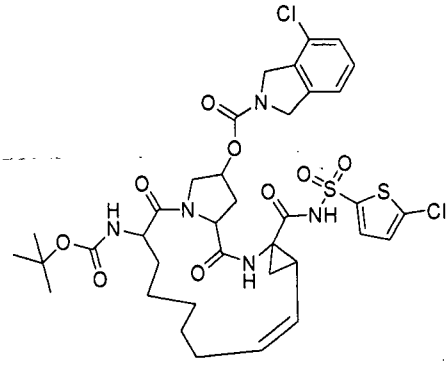
,



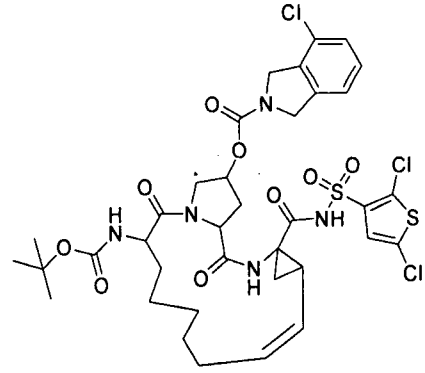
,



,



,



,

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/062552

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 C08H1/00 A61K31/407 A61P31/12

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, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/037214 A (INTERMUNE INC [US]; ARRAY BIOPHARMA INC [US]) 28 April 2005 (2005-04-28) paragraphs [0001], [0007]; claim 1	1-21, 29-72
X	WO 2007/044933 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; CARINI DAVID J [US]; JOHNSON BARRY L [US]) 19 April 2007 (2007-04-19) page 2, line 20 - page 4, line 10; examples 39,41	1-21, 29-72
X	WO 2007/015824 A (INTERMUNE INC [US]; ARRAY BIOPHARMA INC [US]; SEIWERT SCOTT D [US]; BL) 8 February 2007 (2007-02-08) paragraph [0001]; claim 17; compound 2146	1-21, 29-72

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 July 2008	14/11/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Usuelli, Ambrogio

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/062552

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/056120 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; D ANDREA STANLEY [US]; ZHENG ZHIZHEN BAR) 18 May 2007 (2007-05-18) page 2, line 24 - page 6, line 5; example 38	1-21, 29-72
X	WO 2005/095403 A (INTERMUNE INC [US]; BLATT LAWRENCE M [US]; WENGLOWSKY STEVEN M [US]; A) 13 October 2005 (2005-10-13) claims 1,56	1-21, 29-72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/062552

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1(part)-21(part),29(part)-72(part).

Compounds of formula (I) wherein R2 is alkyl or COalkyl

---

2. claims: 1(part)-21(part),22-28, 29(part)-72(part),84-96.

Compounds of formula (I) wherein R2 is CO-(substituted)-isoindole

---

3. claims: 1(part)-21(part),29(part)-72(part).

Compounds of formula (I) wherein R2 is phenyl-quinazoline

---

4. claims: 1(part)-21(part),29(part)-72(part).

Compounds of formula (I) wherein R2 is CO-isoquinoline

---

5. claims: 73-83

Intermediates

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/062552

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005037214 A	28-04-2005	AU 2004281780 A1	28-04-2005
		BR PI0415373 A	12-12-2006
		CA 2540858 A1	28-04-2005
		EP 1680137 A2	19-07-2006
		IS 8395 A	31-03-2006
		JP 2007533642 T	22-11-2007
		MX PA06003963 A	25-08-2006
WO 2007044933 A	19-04-2007	EP 1945641 A1	23-07-2008
WO 2007015824 A	08-02-2007	AR 055095 A1	08-08-2007
		AU 2006276246 A1	08-02-2007
		CA 2615666 A1	08-02-2007
		EP 1924594 A2	28-05-2008
		KR 20080039434 A	07-05-2008
WO 2007056120 A	18-05-2007	EP 1951743 A1	06-08-2008
WO 2005095403 A	13-10-2005	AR 050321 A1	18-10-2006
		AU 2005228894 A1	13-10-2005
		BR PI0509467 A	11-09-2007
		CA 2560897 A1	13-10-2005
		EP 1749007 A2	07-02-2007
		JP 2007531749 T	08-11-2007

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 November 2008 (13.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/137779 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
C08H 1/00 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/062552

(22) International Filing Date: 2 May 2008 (02.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/915,896	3 May 2007 (03.05.2007)	US
60/957,630	23 August 2007 (23.08.2007)	US
61/015,644	20 December 2007 (20.12.2007)	US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **INTERMUNE, INC.** [US/US]; 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, CA 94005 (US). **ARRAY BIOPHARMA, INC.** [US/US]; 3220 Walnut Street, Boulder, CO 80301 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BLATT, Lawrence, M.** [US/US]; 10 Shoreview, San Francisco, CA 94121 (US). **PAN, Lin** [US/US]; 859 Laburnum Drive, Sunnyvale, CA 94086 (US). **SEIWERT, Scott** [US/US]; 828 Rockaway Beach Avenue, Pacifica, CA 94044 (US). **ANDREWS, Steven, W.** [US/US]; 2020 Kentmore, Longmont, CO 80501 (US). **MARTIN, Pierre** [CH/CH]; Meisenweg 38, CH-4310 Rheinfelden (CH). **SCHUMACHER, Andreas** [DE/DE]; Auf Der Hub 8, D-79588 Efringen-Kirchen (DE). **BEIGELMAN, Leonid** [US/US]; 991 E. Grant Place, San Mateo, CA 94402 (US). **LIU, Jyanwei** [US/US]; 681 Endicott Drive, Sunnyvale, CA 94087 (US). **CONDROSKI, Kevin** [US/US]; 13892 Fox Ridge Drive, Broomfield, CO 80020 (US). **JIANG, Yutong** [CN/US]; 1147 Button Rock Drive, Longmont, CO 80501 (US). **KAUS, Robert** [US/US]; 3701 Staghorn Drive, Longmont, CO 80503 (US). **KENNEDY, April** [US/US]; 1225 Emersonn Street #A, Denver, CO 80218 (US). **KERCHER, Timothy** [US/US]; 5522 Mesa Top Court, Boulder, CO 80301 (US). **LYON, Michael** [JM/US]; 3574 Huron Peak Avenue, Superior, CO 80027 (US). **WANG, Bin** [CN/US]; 942 Sparrow Hawk Drive, Longmont, CO 80501 (US).

(74) Agent: **MALLON, Joseph, J.**; 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*

(88) Date of publication of the international search report:
8 January 2009

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

(57) Abstract: The embodiments provide macrocyclic compounds of the general Formula I, 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 2008/137779 A3

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

To:

MALLON, Joseph, J.
Knobbe Martens Olson & Bear LLP.
2040 Main Street
14th Floor
Irvine, CA 92614
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 04 February 2009 (04.02.2009)	
Applicant's or agent's file reference INTMU.045VPC	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2008/062552	International filing date *(day/month/year)* 02 May 2008 (02.05.2008)

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
CONDROSKI, Kevin 13892 Fox Ridge Drive Broomfield, CO 80020 United States of America	US	US
	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
CONDROSKI, Kevin 592 Homestead Street Lafayette, CO 80026 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 90 90	Authorized officer Yamakawa Kumiko e-mail pt07.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 07

Form PCT/IB/306 (July 2008)

1/DX5QYGS90

24

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

To:

MALLON, Joseph, J.
Knobbe Martens Olson & Bear LLP.
2040 Main Street
14th Floor
Irvine, CA 92614
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*	
04 February 2009 (04.02.2009)	
Applicant's or agent's file reference INTMU.045VPC	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2008/062552	International filing date *(day/month/year)* 02 May 2008 (02.05.2008)

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
KENNEDY, April 1225 Emersonn Street #A Denver, CO 80218 United States of America	US	US
	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
KENNEDY, April 1225 Emerson Street #A Denver, CO 80218 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 90 90	Authorized officer Yamakawa Kumiko e-mail pt07.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 07

25

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.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.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2008/062552	02.05.2008	03.05.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 C08H1/00 A61K31/407 A61P31/12

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 43*bis*.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 notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(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:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Usuelli, Ambrogio Telephone No. +49 89 2399-7366

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2008/062552

Box No. I 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:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1(part)-21(part),22-28,29(part)-72(part),73-83,84-96

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1(part)-21(part),22-28,29(part)-72(part),73-83,84-96

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:

   ☐ paid additional fees

   ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid

   ☒ not paid additional fees

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☐ all parts.

   ☒ the parts relating to claims Nos. 1(part)-21(part),29(part)-72(part)

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	5-16,18,20,21,35,36,44,47-59,63-65,72
	No: Claims	1-4,17,19,29-34,37-43,45,46,60-62,66-71
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-21,29-72
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-21,29-72
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

   and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

   see form 210

Re Item IV

Lack of unity of invention

This Authority considers that there are five inventions covered by the claims indicated as follows:

1- Claims: 1(part)-21(part), 29(part)-72(part), 84(part)-96(part). Directed to the compounds of formula (I) wherein R2 is alkyl or COAlkyl.

2- Claims: 1(part)-21(part), 22-28, 29(part)-72(part),84-96. Directed to the compounds of formula (I) wherein R2 is CO(substituted)isoindole.

3- Claims: 1(part)-21(part), 29(part)-72(part). Directed to the compounds of formula (I) wherein R2 is phenylquinazoline.

4- Claims: 1(part)-21(part), 29(part)-72(part). Directed to the compounds of formula (I) wherein R2 is CO-isoquinoline.

5- Claims: 73-83. Directed to the intermediates of the compounds of formula (I).

The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

Present application relates to the compounds of formula (I) to intermediates for the preparation of these compounds and to processes for preparing these intermediates. When an application relates to a group of inventions the requirements of unity are fulfilled only when there is a technical relationship among the inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. Special technical features are those features which define a contribution over the prior art (Rule 13.2 PCT).
WO2005037214 (d1) discloses a group of compounds useful in the treatment of hepatitis C virus infections (HCV). Formulae (I) and (II) of d1 (see claim 1) overlap with present formula (I) when (in present formula (I)) R2 is a CO-(substituted)-isoindole or CO-isoquinoline radical. At least the compound of example 3-75 of d1 (page 190) is included in present claim 1. D1 discloses also intermediates for preparing the final compounds (see pages 103-110)

Starting from d1 as closest prior art, the technical problem for inventions 1 to 4 can be defined as the provision of further compounds useful in the treatment of HCV. The technical problem solved by invention 5 can be defined as the provision of further intermediates for compounds containing a macrocyclic structure.
The special technical features, i.e. the features that establish a contribution over the prior art, are to be found in the distinguishing features of each invention over the prior art. Thus, for inventions 1 to 4 the special technical features are the specific meanings of the substituents R2. For invention 5 the special technical features are to be seen in the specific structures of the intermediates.
Accordingly, the special technical features are different and there is no relationship among them. Hence, the requirements of Rule 13.2 PCT are not fulfilled.
Technical relationships among the compounds of inventions 1 to 4 are represented by their activity, the macrocyclic structure and the definition of some substituents. However, since these features are known from d1, they cannot be regarded as special technical feature in the sense of Rule 13.2 PCT.
Having regard to the intermediates, it is furthermore observed that many of them are not structurally close to the final compounds and can be transformed into the final products only after various reactions involving the preparation of other intermediates. Also for these reasons, there is no unity between final products and intermediates (see PCT Guidelines, 10.18).

It is furthermore observed that also the subject-matter of invention 5 appears to relate to more than one invention. For procedural expediency, at this stage of the procedure, the subject-mater of invention 5 has been considered to relate to a single invention. In the prosecution of the procedure a further objection for lack of unity within the subject-matter of invention five is however to be expected.

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: WO 2005/037214 A
d2: WO 2007/044933 A

d3: WO 2007/015824 A
d5: WO 2005/095403 A

2- Novelty
The compounds of examples 39 and 41 of d2 are included in present formula (I) when R2 is CO-Alkyl. These compounds are useful in the treatment of HCV infections.
D2 discloses also pharmaceutical compositions containing the compounds of formula (I) and possibly other active ingredients (see page 39 sand Table 1) such as ribavirin, Interferon γ,
D2 appears to anticipate present claims 1-4,17,19, 29-34, 37-43, 45, 46, 60-62, 66-71.
Compound 2146 (page 364) of d3 is not included in present claim 1 in view of the disclaimer that if R11 and R12 are each hydrogen, R2 is alkyl, and R3 is - SO2-cycopropyl, then R1 is not -COOt-Butyl.
D1 and d4 do not disclose any compound in which R2 is CO-alkyl or alkyl.

3- Inventive Step
The cited documents relate to macrocyclic compounds useful in the treatment of HCV.
Starting from d2 as closest prior art, the technical problem can be defined as the provision of further compounds for the treatment of HCV.
General formula (I) of d2 overlaps with present formula (I) when Z is absent (n=0) and R1 is alkyl. Present formula overlaps also with the compounds of claim 17 of d3 when W (in d3) is OCH3 and R1 is H and with the compounds of d5 in which Q is R1-R2, R1 is alkyl and R2 is hydrogen.
In the absence of any specific reason for doubting of the content of d2, d3 and d5, a person skilled in the art would assume that any compound included in the general formulae of these documents can be used in the treatment of HCV.
In particular, he would consider that also compounds not specifically disclosed in these documents possess this activity as far as they are included in formula (I).
The fact of selecting some (novel) compounds included in d2, d3 and d5 and observing that these compounds have the activity already disclosed in the prior art documents, is an activity which does not involve any inventive effort because is nothing else than the implementation of the teaching of the prior art.
In view of the above, it is considered that the subject-matter claimed does not fulfil the requirements of Art. 33.3 PCT.

4- Claims 30-72 and 84-96 relate to subject-matter considered by this Authority to be

covered by the provisions of Rule 39.1 (iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a product for a first or further medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited

d4: WO 2007/056120 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; D ANDREA STANLEY [US]; ZHENG ZHIZHEN BAR) 18 May 2007 (2007-05-18)

NUEVOS INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS C

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Las realizaciones proveen compuestos macrocíclicos de fórmula general I, y composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden dicho compuesto. 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 del compuesto o la composición mencionada.

NUEVOS INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE HEPATITIS C

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisoria de los EEUU Nº 60/915896, presentada el 3 de Mayo de 2007, la Solicitud Provisoria de los EEUU Nº 60/957630, presentada el 23 de Agosto de 2007, y la Solicitud Provisoria de los EEUU Nº 61/015644, presentada el 20 de Diciembre de 2007, que se incorporan en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Campo de la invención

[002] 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

[003] La infección de virus de hepatitis C (HCV) es la infección hematógena 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 crónica 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.

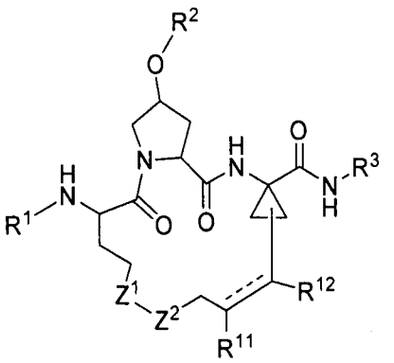
[004] La terapia antiviral de la hepatitis C crónica registró una evolución rápida en la última década, donde se observaron adelantos significativos en la eficacia del tratamiento. No obstante, incluso con una terapia combinada donde se usa IFNα pegilado alfa más ribavirina, entre 40% y 50% de los pacientes 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.

[005] 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.

[006] 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. Aparentemente, 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 de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. NS5B es una polimerasa ARN dependiente de ARN que participa en la replicación del ARN del HCV.

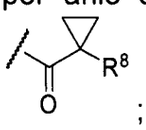
SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

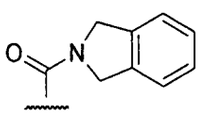
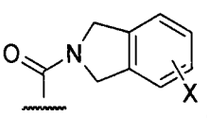
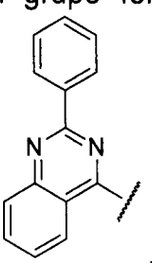
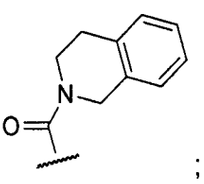
[007] Las presentes realizaciones proveen compuestos de la Fórmula general I:



(I)

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

[008] R^1 se selecciona entre el grupo formado por arilo sustituido, heteroarilo sustituido, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-C(O)R^7$, y  ;

[009] R^2 se selecciona entre el grupo formado por alquilo, –C(O)-alquilo,  ,  ,  , y  ;

[0010] R^3 se selecciona entre el grupo formado por $-OR^9$ y $-SO_2R^{10}$;

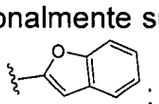
[0011] R^4 se selecciona entre el grupo formado por alquilo, heterociclilo, y arilo;

[0012] R^5 es alquilo y R^6 se selecciona entre el grupo formado por alquilo y aralquilo, o R^5 junto con R^6 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

[0013] R^7 es fenilo sustituido una o más veces con halógeno;

[0014] R^8 se selecciona entre el grupo formado por $-CF_3$ y metilo;

[0015] R^9 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido;

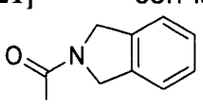
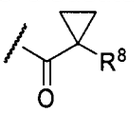
[0016] R^{10} se selecciona entre el grupo formado por alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi o alquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo sustituido, y  ;

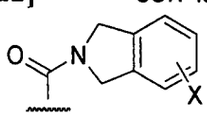
[0017] R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

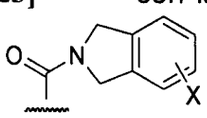
[0018] X es halógeno y está presente entre 1 y 4 veces; y

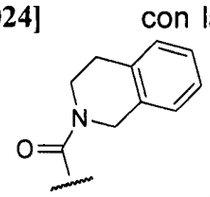
[0019] Z^1 y Z^2 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por $-CH_2-$, $-CF_2-$, y $-O-$ con la salvedad de que al menos uno de Z^1 y Z^2 es $-CH_2-$;

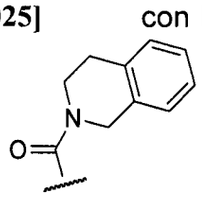
[0020] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es alquilo, y R^3 es $-SO_2$-ciclopropilo, entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo;

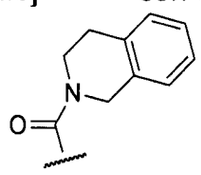
[0021] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno y R^2 es  , entonces R^3 es $-SO_2$-fenilo disustituido con halógeno o $-SO_2$-tiofeno disustituido con halógeno, o R^1 es  donde R^8 es $-CF_3$;

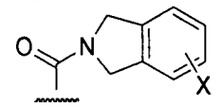
[0022] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-ciclopropilo, entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo, –C(O)O-haloalquilo, o –C(O)O-ciclopentilo;

[0023] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-heteroarilo sustituido, entonces R^1 no es –C(O)O-ciclopentilo;

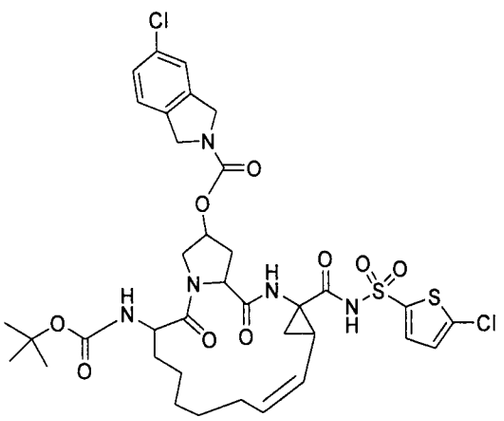
[0024] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-ciclopropilo, entonces R^1 no es –C(O)O-alquilo o –C(O)O-heterociclilo;

[0025] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-alquilo o $-SO_2$-arilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no es –C(O)O-cicloalquilo;

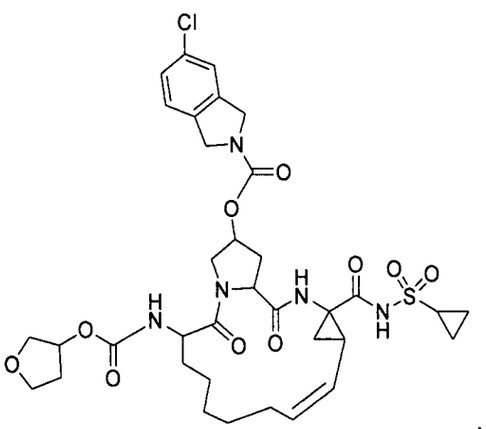
[0026] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo;

[0027] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-alquilo sustituido con alcoxi o alquenilo, entonces R^1 es –C(O)O-t-butilo y X es F; y

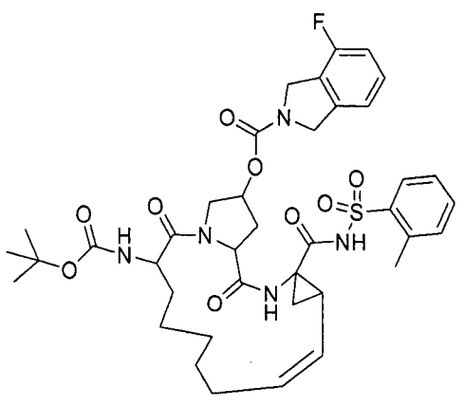
[0028] con la salvedad de que el compuesto de fórmula (I) no se selecciona entre el grupo formado por:



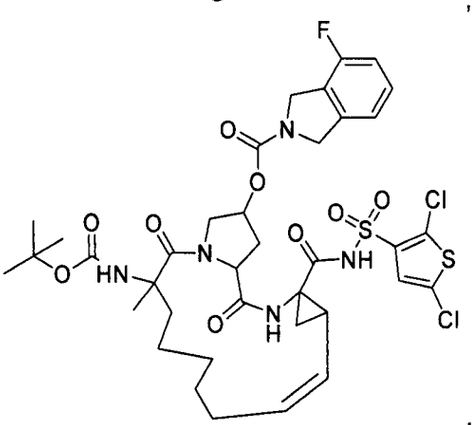
,



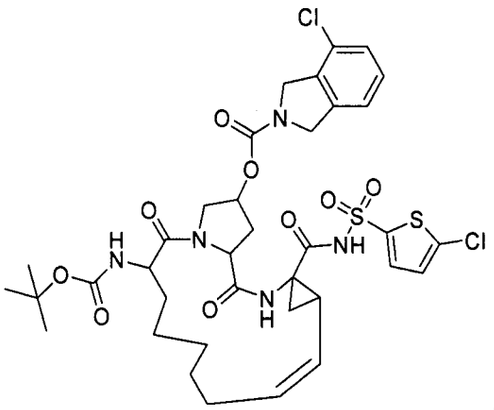
,



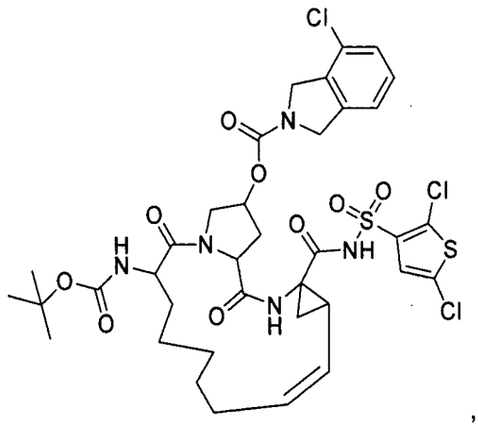
,



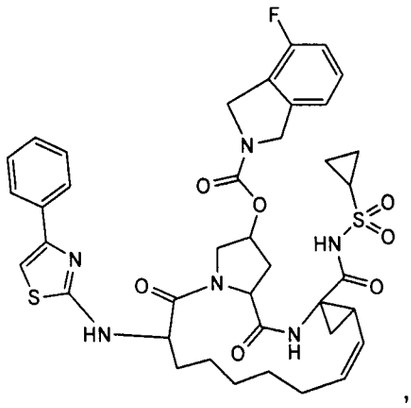
,



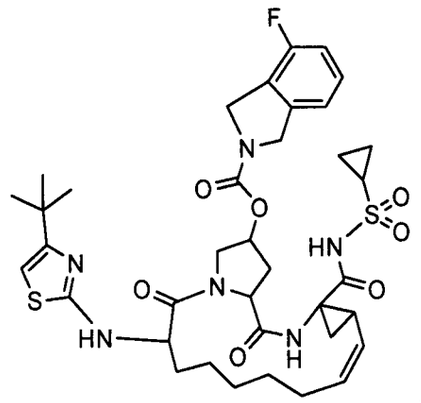
,



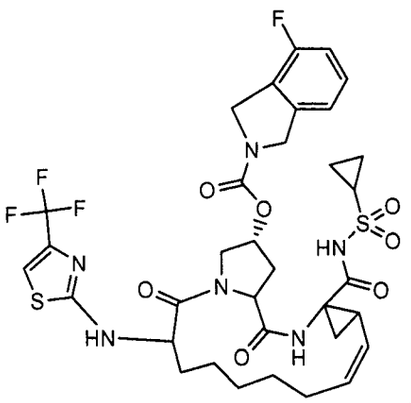
,



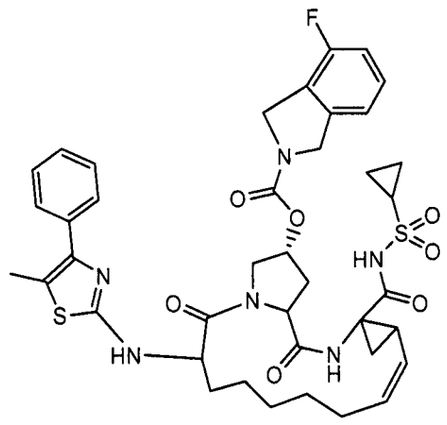
,



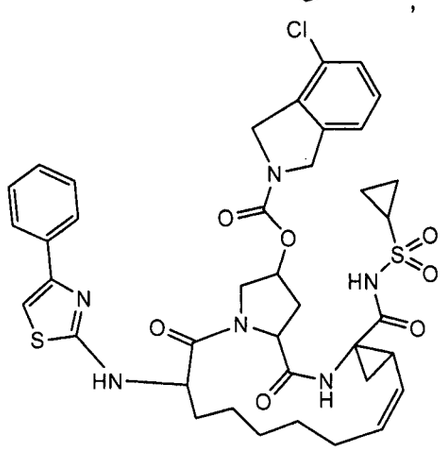
,



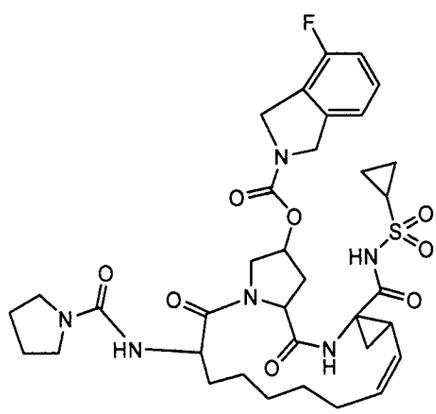
,



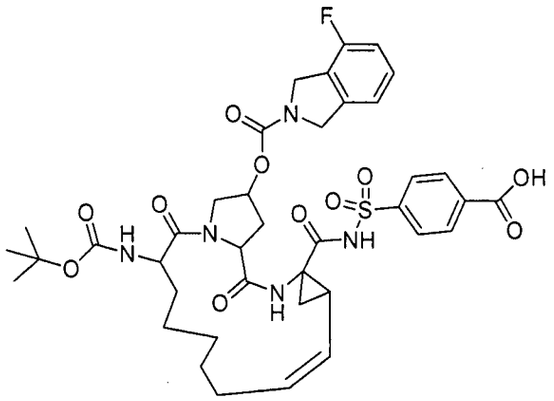
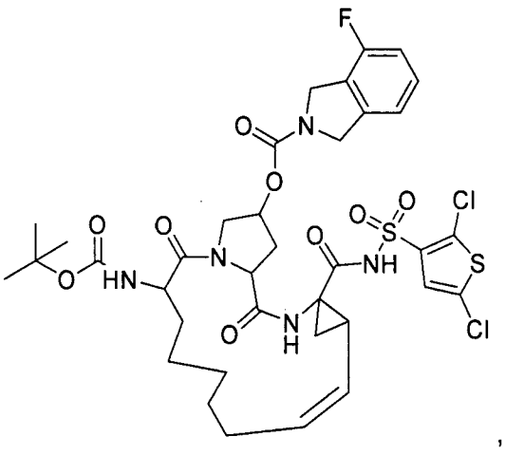
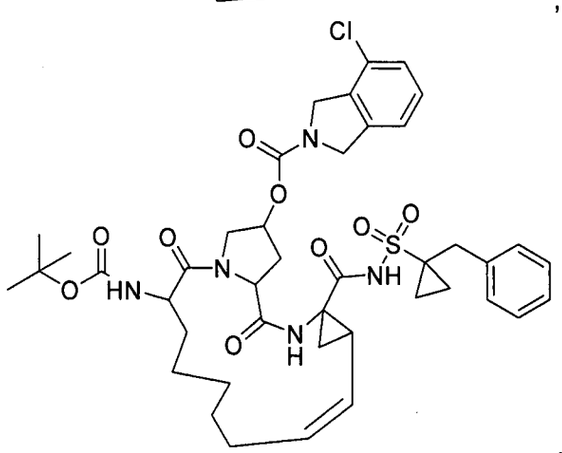
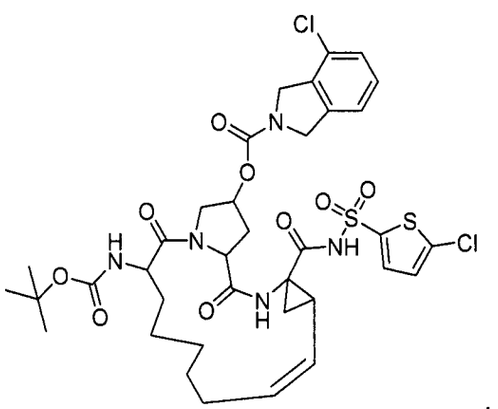
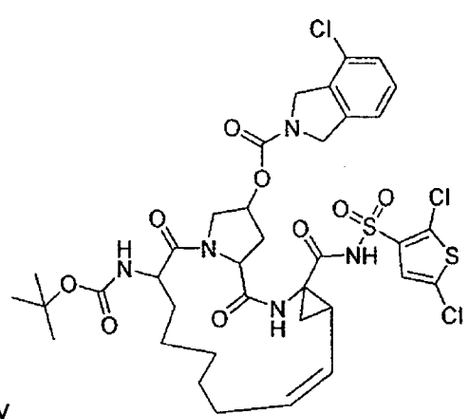
,



,



,

y

[0029] 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 descripto en la presente documentación.

[0030] 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 descripto en la presente documentación.

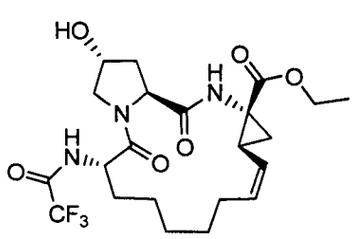
[0031] En realizaciones preferidas se proporciona una composición farmacéutica que comprende: a) un compuesto preferido; y b) un vehículo aceptable para el uso farmacéutico.

[0032] 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

[0033] 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.

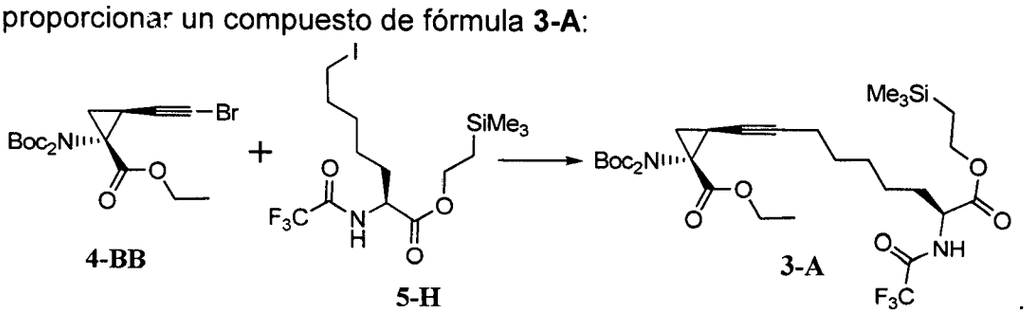
[0034] En realizaciones preferidas se proporciona un método para aumentar la función hepática en un individuo que tiene una infección de virus de hepatitis C, donde el método comprende administrarle a un individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto preferido.

[0035] En las presentes realizaciones también se proporciona un método para sintetizar un compuesto que tiene la siguiente estructura:



1-A, que comprende:

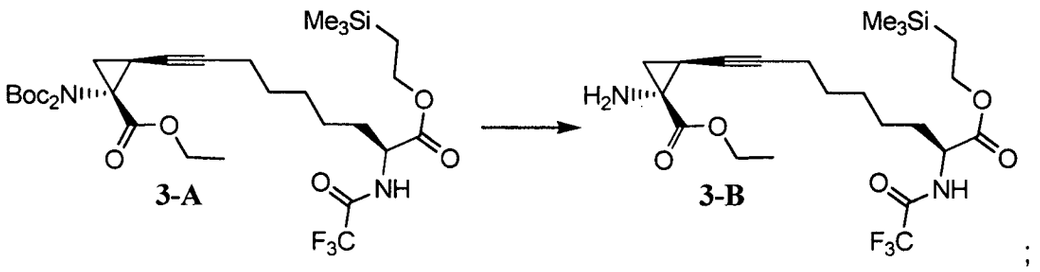
(a) unir un compuesto de fórmula **4-BB** con un compuesto de fórmula **5-H** para proporcionar un compuesto de fórmula **3-A**:



4-BB **5-H** **3-A**

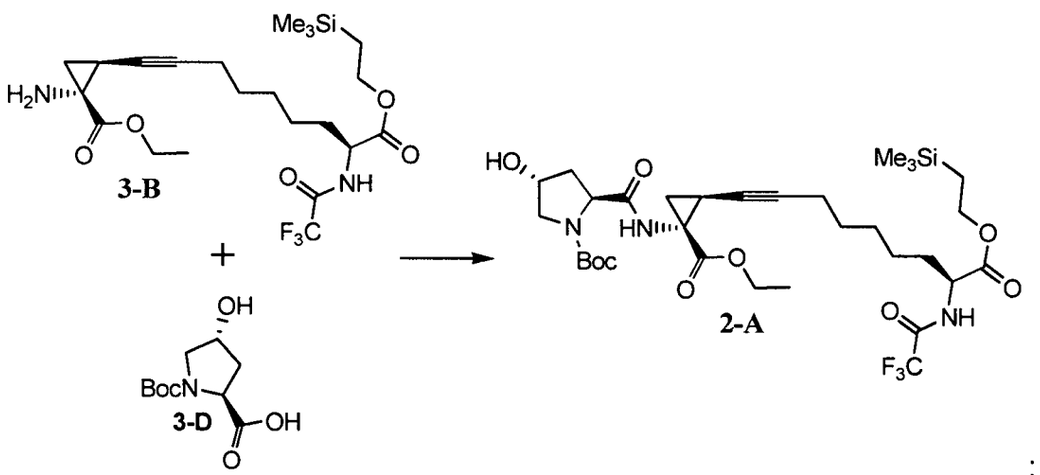
;

(b) desproteger un compuesto de fórmula **3-A** para proporcionar un compuesto de fórmula **3-B**:



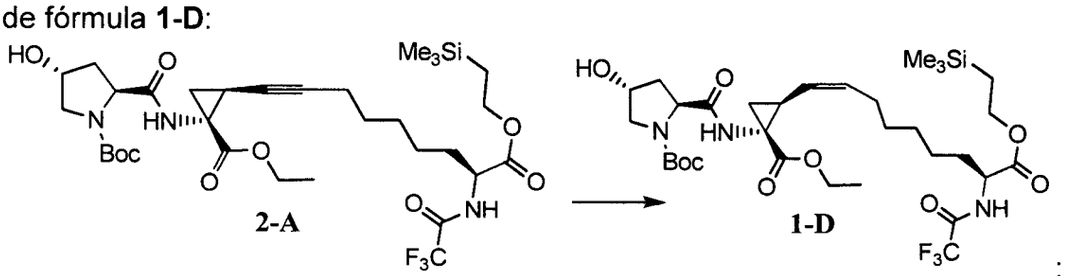
;

(c) unir un compuesto de fórmula **3-B** con Boc-L-hidroxiprolina (**3-D**) para proporcionar un compuesto de fórmula **2-A**:



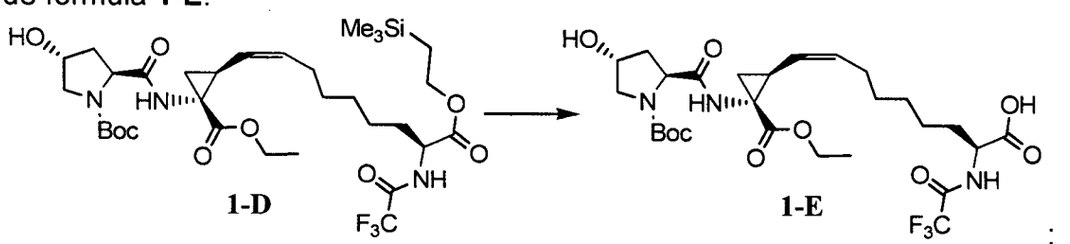
;

(d) hidrogenar un compuesto de fórmula **2-A** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-D**:



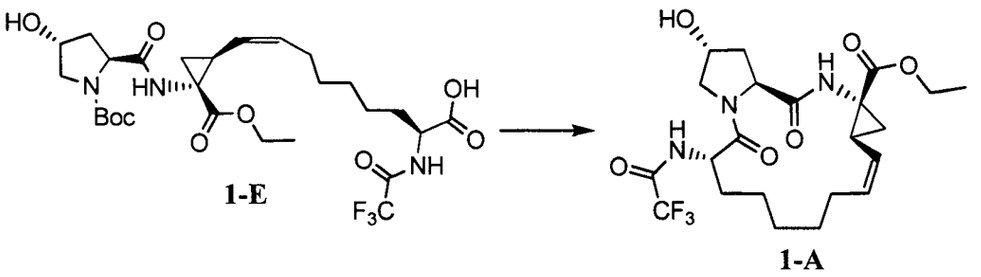
;

(e) desproteger un compuesto de fórmula **1-D** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-E**:



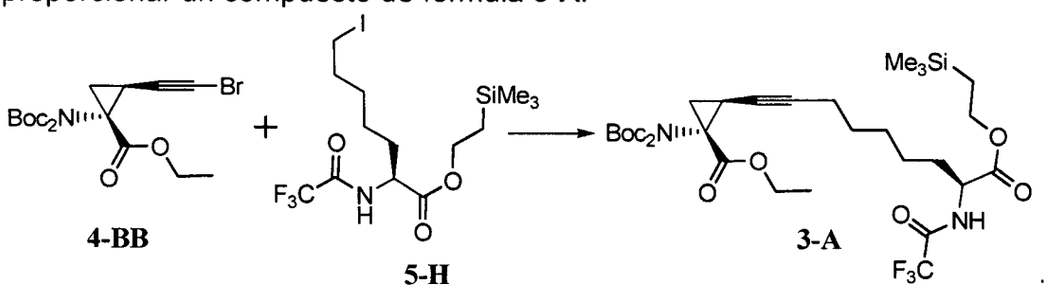
;

y (f) transformar un compuesto de fórmula **1-E** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-A**:



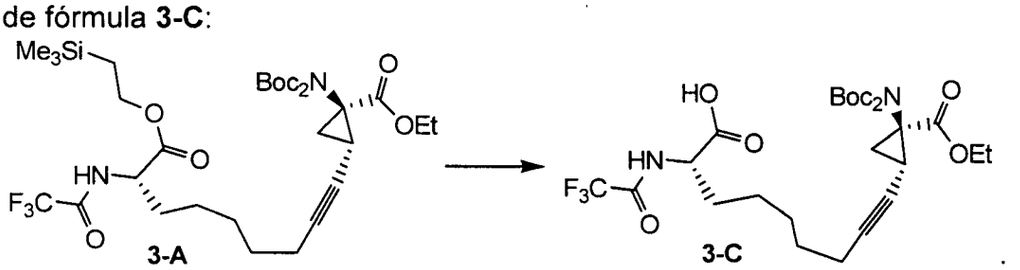
[0036] En las presentes realizaciones también se proporciona otro método para sintetizar el compuesto **1-A**, que comprende:

(a) unir un compuesto de fórmula **4-BB** con un compuesto de fórmula **5-H** para proporcionar un compuesto de fórmula **3-A**:



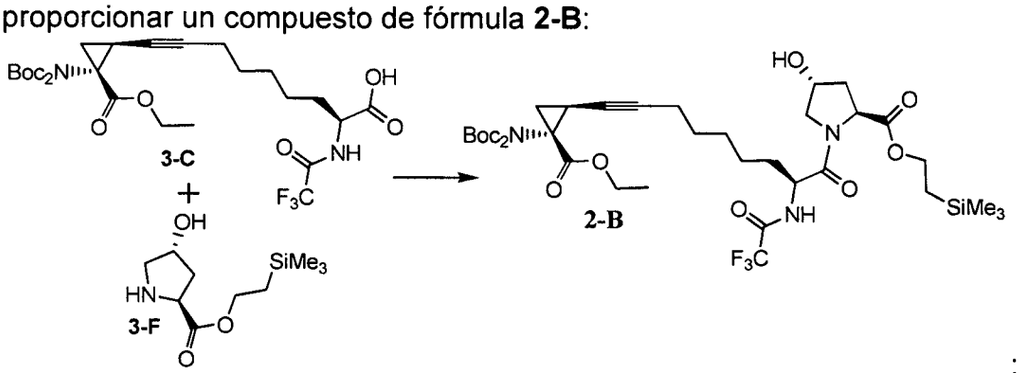
;

(b) desproteger un compuesto de fórmula **3-A** para proporcionar un compuesto de fórmula **3-C**:



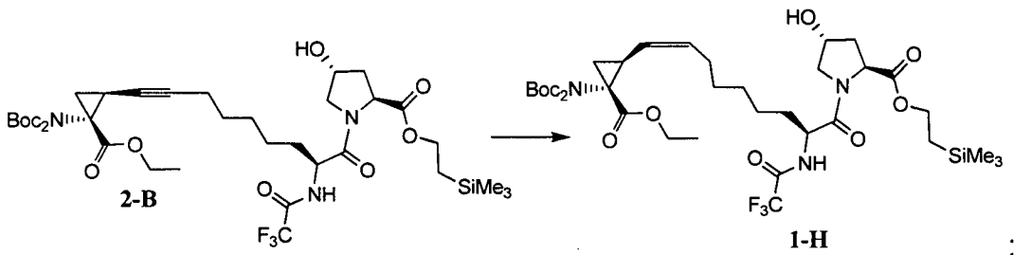
;

(c) unir un compuesto de fórmula **3-C** con un compuesto de fórmula **3-F** para proporcionar un compuesto de fórmula **2-B**:



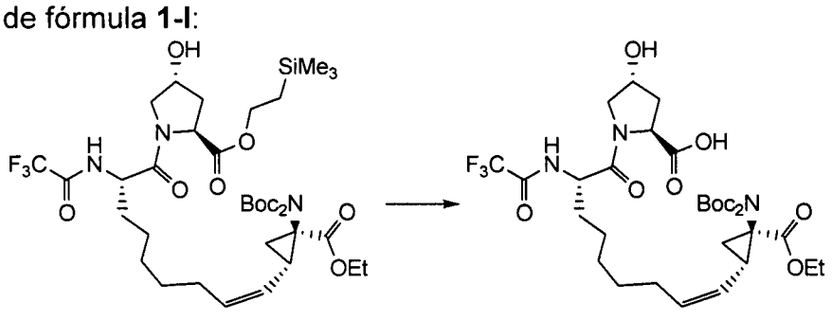
;

(d) hidrogenar un compuesto de fórmula **2-B** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-H**:



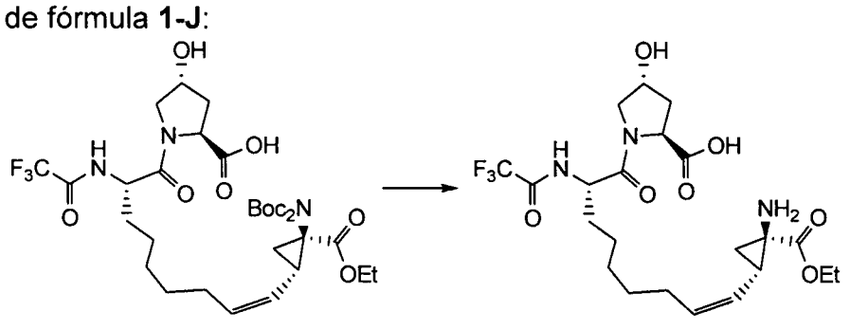
2-B 1-H ;

(e) desproteger un compuesto de fórmula **1-H** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-I**:



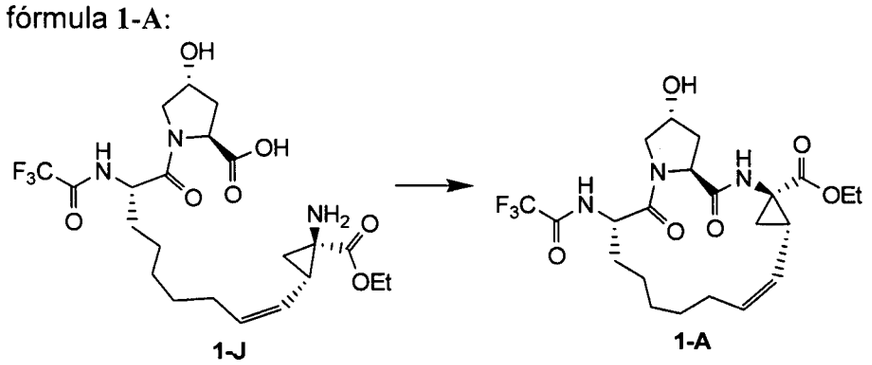
1-H 1-I ;

(f) desproteger un compuesto de fórmula **1-I** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-J**:



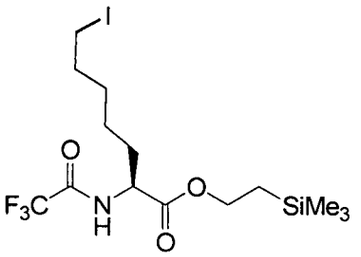
1-I 1-J ;

y (g) ciclar un compuesto de fórmula **1-J** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-A**:



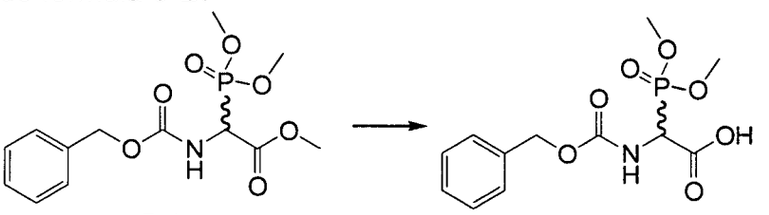
1-J 1-A

[0037] En las presentes realizaciones se proporciona un método para sintetizar un compuesto que tiene la siguiente estructura:



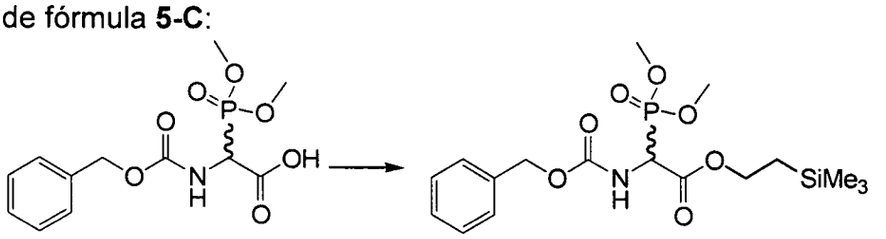
5-H, que comprende:

(a) saponificar un compuesto de fórmula **5-A** para proporcionar un compuesto de fórmula **5-B**:



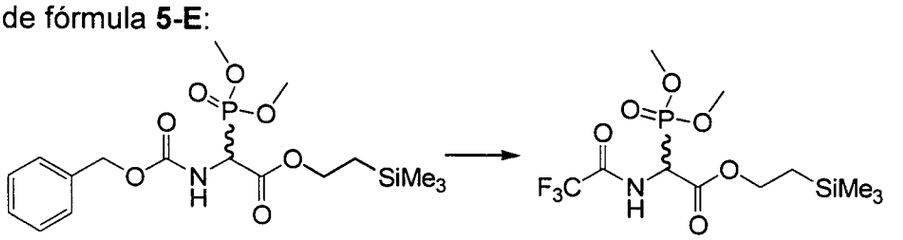
5-A **5-B** ;

(b) esterificar un compuesto de fórmula **5-B** para proporcionar un compuesto de fórmula **5-C**:



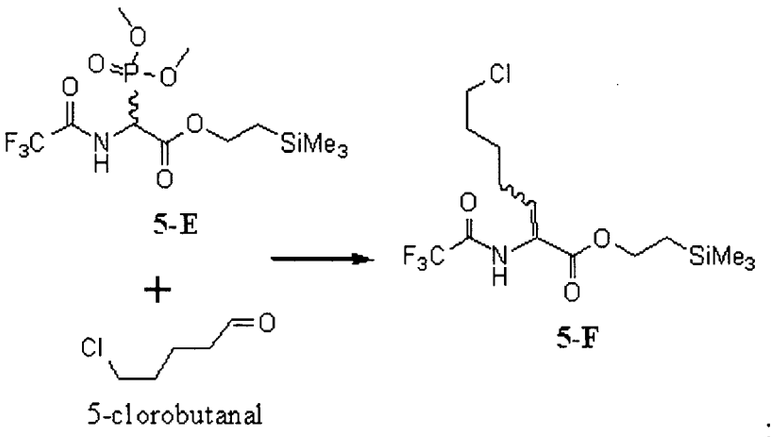
5-B **5-C** ;

(c) transformar un compuesto de fórmula **5-C** para proporcionar un compuesto de fórmula **5-E**:



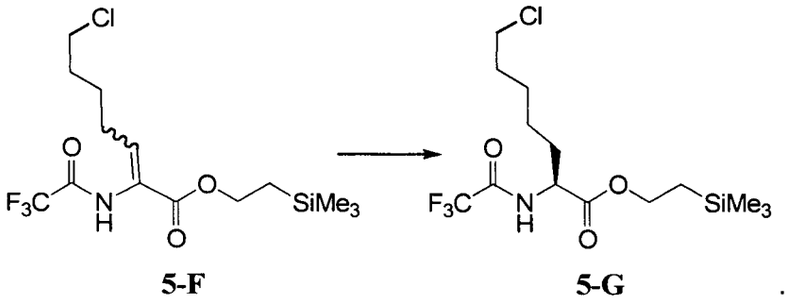
5-C **5-E** ;

(d) unir un compuesto de fórmula **5-E** con 5-clorobutanal para proporcionar un compuesto de fórmula **5-F**:



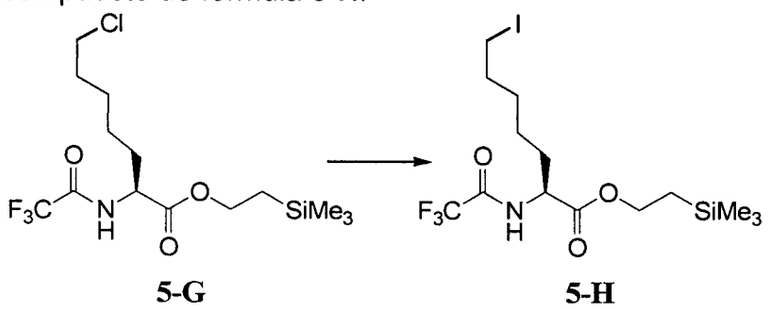
;

(e) reducir un compuesto de fórmula **5-F** para proporcionar un compuesto de fórmula **5-G**:



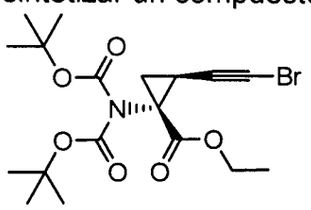
;

y (f) transformar un compuesto de fórmula **5-G** para proporcionar un compuesto de fórmula **5-H**:



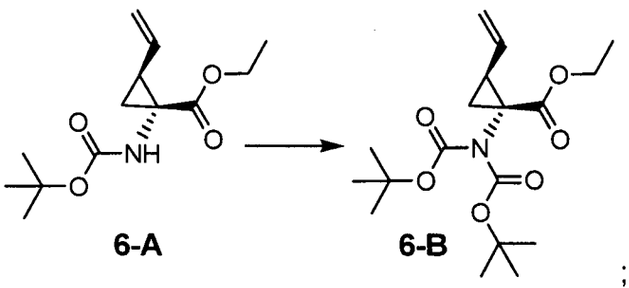
.

[0038] En las presentes realizaciones se proporciona un método para sintetizar un compuesto que tiene la siguiente estructura:



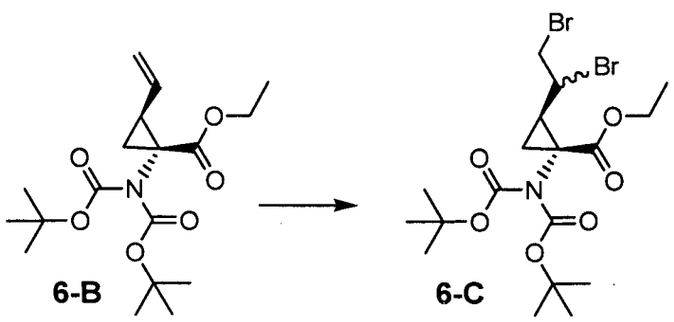
4-BB, que comprende:

(a) proteger un compuesto de fórmula **6-A** para proporcionar un compuesto de fórmula **6-B**:



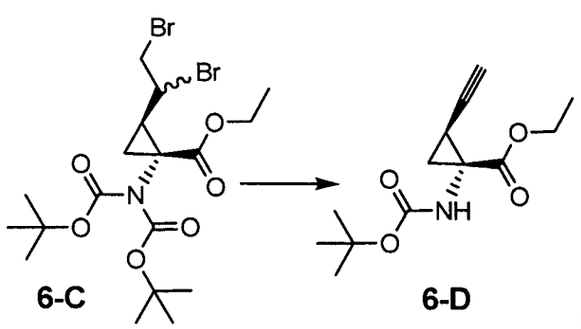
6-A **6-B** ;

(b) bromar un compuesto de fórmula **6-B** para proporcionar un compuesto de fórmula **6-C**:



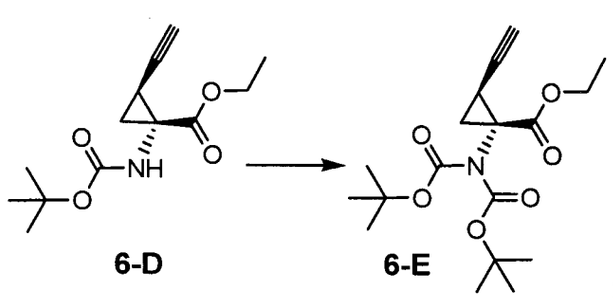
6-B **6-C** ;

(c) transformar un compuesto de fórmula **6-C** para proporcionar un compuesto de fórmula **6-D**:



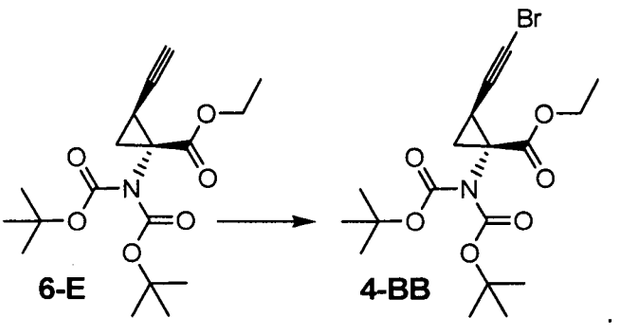
6-C **6-D** ;

(d) proteger un compuesto de fórmula **6-D** para proporcionar un compuesto de fórmula **6-E**:

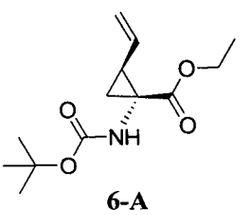


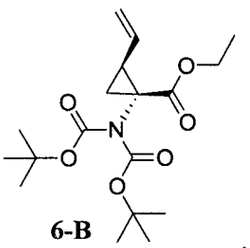
6-D **6-E** ; y

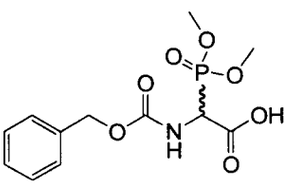
(e) bromar un compuesto de fórmula **6-E** para proporcionar un compuesto de fórmula **4-BB**:

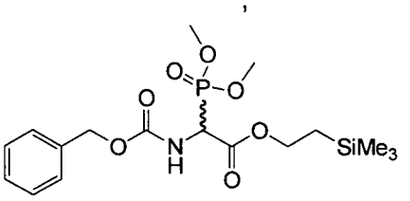


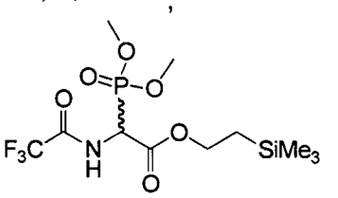
[0039] En las presentes realizaciones se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

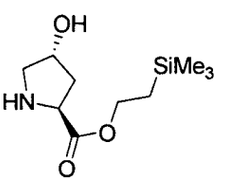

6-A ,

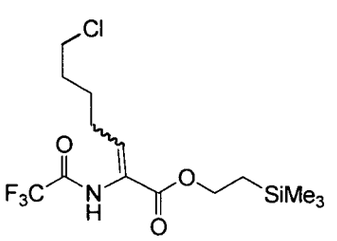

6-B ,

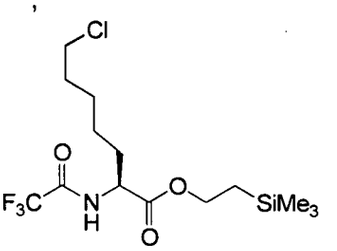

5-B ,

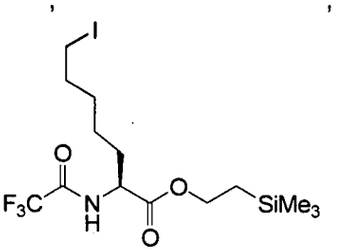

5-C ,

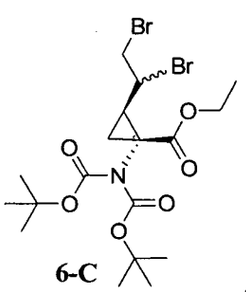

5-E ,

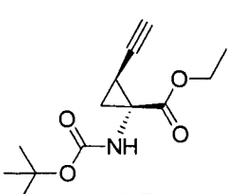

3-F ,

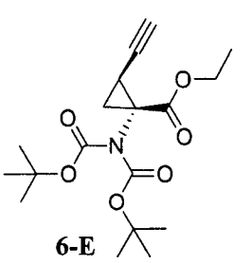

5-F ,

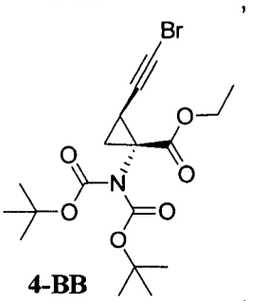

5-G ,

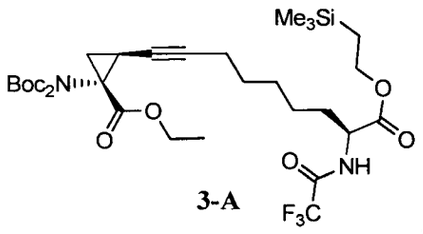

5-H ,


6-C ,

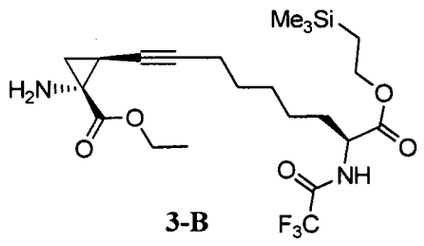

6-D ,


6-E ,

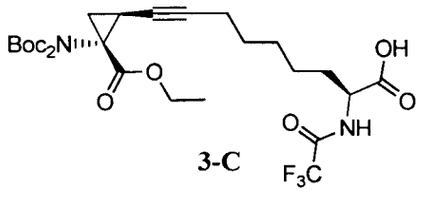

4-BB ,



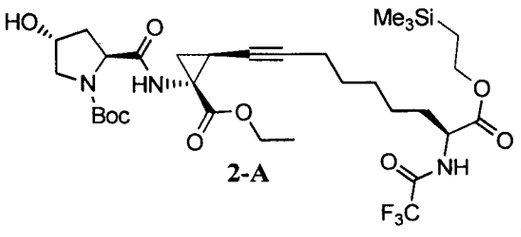
3-A ,



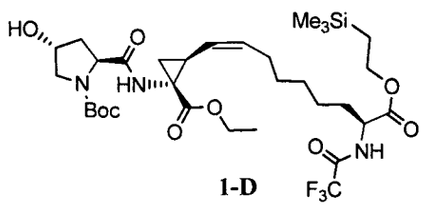
3-B ,



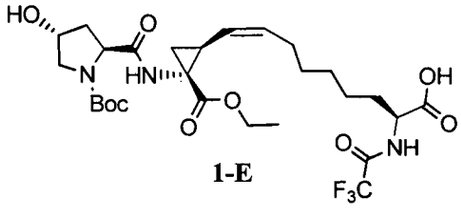
3-C ,



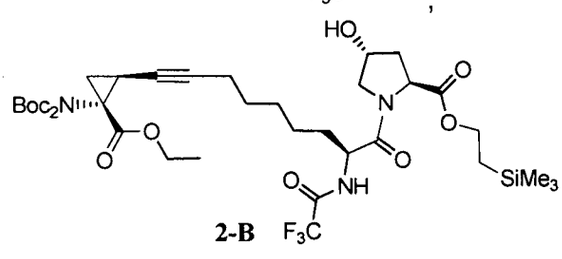
2-A ,



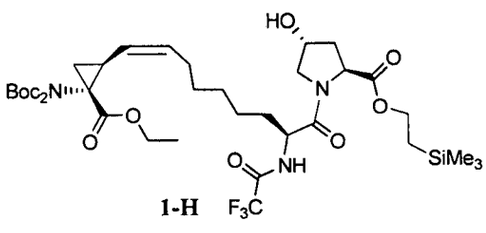
1-D ,



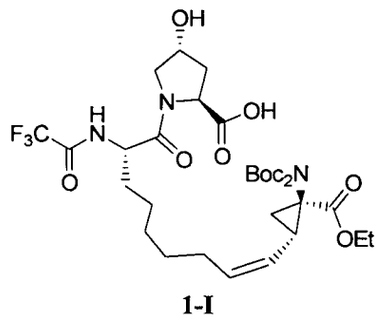
1-E ,



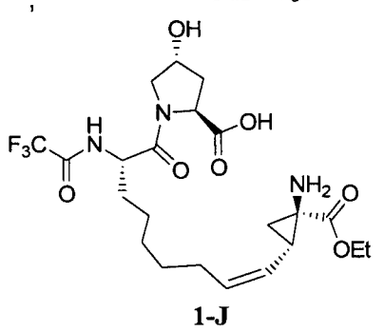
2-B ,



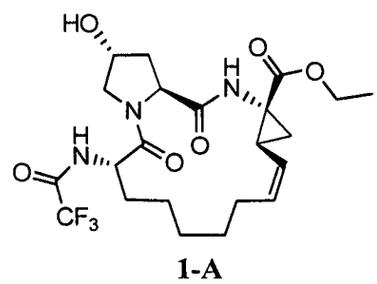
1-H ,



1-I ,



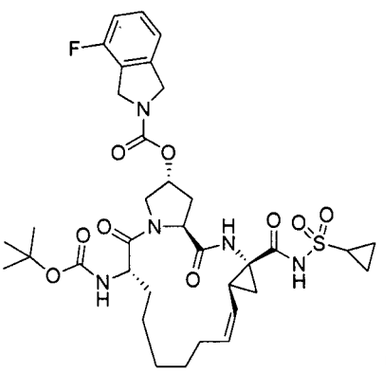
1-J , y



1-A .

[0040] En las presentes realizaciones se proporciona un método para administrar un inhibidor de la infección del virus de hepatitis C (HCV), que comprende administrarle a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto 100, o una sal, un éster o una prodroga de éste aceptable para el uso

farmacéutico, donde la administración se realiza en combinación con el consumo de alimentos por el paciente:



(100).

[0041] En las presentes realizaciones se proporciona un método para administrar un inhibidor de la infección del virus de hepatitis C (HCV), que comprende administrarle a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto 100, o una sal, un éster o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, y proporcionarle información al paciente, donde la información indica que la administración del compuesto 100, o la sal, el éster o la prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, debería ser acompañada por el consumo de alimento.

[0042] En las presentes realizaciones también se proporciona un método para distribuir una forma de dosificación oral, que comprende distribuir una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica comprende un compuesto 100, o una sal, un éster o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, y distribuir concomitantemente información, donde la información indica que la administración de la composición farmacéutica debería ser acompañada por el consumo de alimento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0043] En la Figura 1 se ilustra un diagrama de cuadros del área bajo la curva de concentración-tiempo ($AUC_{0\text{-}inf}$), con las estimaciones individuales indicadas y estratificadas de acuerdo con el estado de alimentación.

[0044] La Figura 2 es una representación del AUC_{0-inf} promedio con 100, 200, 400, 800 y 1600 mg en condiciones de ayuno, y 400 y 1600 mg en condiciones de alimentación.

[0045] La Figura 3 es una representación de la concentración máxima de droga promedio (C_{max}) con 100, 200, 400, 800 y 1600 mg en condiciones de ayuno, y 400 y 1600 mg en condiciones de alimentación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

Definiciones

[0046] Como se las usa en la presente documentación, las abreviaturas orgánicas comunes son como se las define a continuación:

Ac	Acetilo
Ac_2O	Anhídrido acético
aq.	Acuoso
Bn	Bencilo
Bz	Benzoilo
BOC o Boc	*ter*-butoxicarbonilo
Bu	n-butilo
cat.	Catalítico
Cbz	Carbobenciloxilo
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
Cy (c-C_6H_{11})	Ciclohexilo
°C	Temperatura en grados Celsius
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Cloruro de metileno
DIEA	Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DME	Dimetoxietano
DMF	N,*N*'-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido

Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
g	gramo(s)
H	Hora (horas)
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio
HOBT	N-Hidrixibenzotriazol
iPr	Isopropilo
LCMS	Cromatografía líquida-espectrometría de masa
LDA	Diisopropilamida de litio
mCPBA	Ácido meta-cloroperoxibenzoico
MeOH	Metanol
MeCN	Acetonitrilo
ml	Mililitro(s)
MTBE	Éter de metil butilo terciario
NH_4OAc	Acetato de amonio
PG	Grupo protector
Pd/C	Paladio sobre carbón activado
Ppt	Precipitado
RCM	Metatesis de cierre de anillo
Rt	Temperatura ambiente
sBuLi	sec-butil-litio
TEA	Trietilamina
TCDI	1,1'-tiocarbonil diimidazol
Tert, t	Terciario
TFA	Ácido trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa delgada
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
µl	Microlitro(s)

[0047] 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.

[0048] 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.

[0049] 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-glutaminiltranspeptidasa, 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.

[0050] 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.

[0051] 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.

[0052] 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.

[0053] 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.

[0054] 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 una receptor de interferón; agonistas químicos no peptídicos; y semejantes.

[0055] 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.

[0056] 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 descripta por Sheppard, et al., infra., que se une y provoca la transducción de la señal a través del receptor.

[0057] 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.

[0058] 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.

[0059] 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.

[0060] 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).

[0061] 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

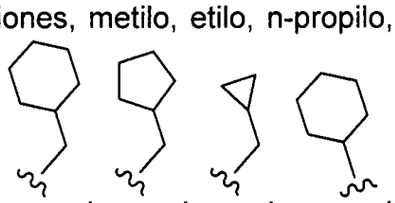
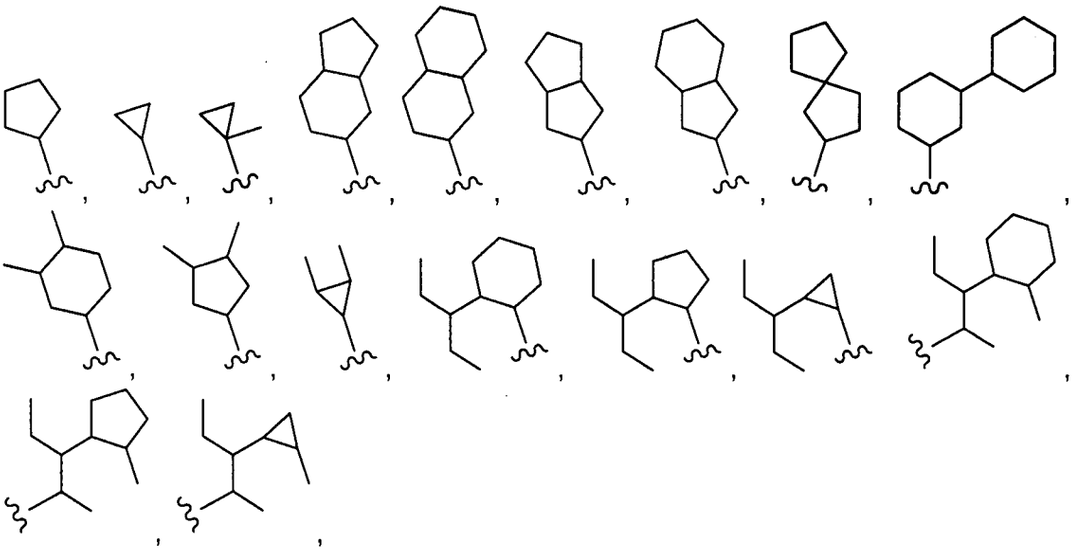
por unidad de tiempo), y además abarca una administración que es continua o sustancialmente continua, o crónica.

[0062] 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.

[0063] 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.

[0064] 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 período 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 período 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 período del tiempo (AUC8hr). El AUC8hr

promedio está definida como cociente (q) del área bajo la curva del parámetro biológico durante el período 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/3dias). 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 período 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 período 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 período 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 período del tiempo.

[0065] El término "alquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un radical de un hidrocarburo completamente saturado, que incluye, sin limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-hexilo,  ,  , , .

y semejantes. Por ejemplo, el término "alquilo", como se lo usa en la presente documentación, incluye los radicales de hidrocarburos completamente saturados definidos en las siguientes fórmulas generales: la fórmula general para hidrocarburos completamente saturados, lineales o ramificados, que no contienen una estructura cíclica es C_nH_{2n+2}; la fórmula general para un hidrocarburo completamente saturado que contiene un anillo es C_nH_{2n}; la fórmula general para un hidrocarburo completamente saturado que contiene dos anillos es $C_nH_{2(n-1)}$; la fórmula general para n hidrocarburo saturado que contiene tres anillos es $C_nH_{2(n-2)}$.

[0066] El término "halo" hace referencia a flúor, cloro, bromo o iodo.

[0067] 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.

[0068] 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.

[0069] 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.

[0070] El término "arilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia un radical aromático homocíclico que contiene un solo anillo o varios anillos fusionados. Entre los ejemplos de grupos arilo se incluyen, sin limitaciones, fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftacenilo, y semejantes.

[0071] 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.

[0072] 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.

[0073] 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.

[0074] 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.

[0075] 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.

[0076] El término "heterocíclico" o "heterociclilo", tal como aquí se lo utiliza, hace referencia a un radical que consiste en un sistema de anillos cíclicos, que tiene al menos un anillo no aromático, en el cual uno o más

átomos del anillo no son carbono, es decir, heteroátomos. Las porciones monocíclicas "heterocíclicas" o "heterociclilo" son no aromáticas. Las porciones bicíclicas "heterocíclicas" o "heterociclilo" incluyen un anillo no aromático en el cual al menos un heteroátomo está presene en el anillo no aromático. Entre los ejemplos de grupos heterocíclicos se incluyen, sin carácter taxativo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, pirolidinilo, oxazolilo, piranilo, pirrolilo, isoindolino y semejantes.

[0077] El término "heteroarilo" tal como aquí se lo utiliza hace referencia a un radical que consiste en un sistema de anillos aromático en el cual uno o más de los átomos del anillo no son carbono, es decir, heteroátomos, ya sea un anillo o múltiples anillos fusionados. En los sistemas de anillos fusionados, los uno o más heteroátomos pueden llegar estar presentes en uno solo de los anillos. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen, sin carácter taxativo, benzotiazilo, benzoxazilo, quianzolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, y semejantes.

[0078] El término "heteroátomo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a, por ejemplo, oxígeno, azufre y nitrógeno.

[0079] 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.

[0080] 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.

[0081] 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.

[0082] 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.

[0083] 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-.

[0084] 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 alcoxilo se incluyen, sin limitaciones, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, *n*-butoxilo, *sec*-butoxilo, *t*-butoxilo y semejantes.

[0085] 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-.

[0086] 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.

[0087] El término "cianoamino", utilizado en la presente documentación, hace referencia a un radical nitrógeno con un grupo nitrilo unido a él.

[0088] El término "carbamilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a RNHCOO-.

[0089] Los términos "ceto" y "carbonilo" utilizados en la presente documentación hacen referencia a C=O

[0090] El término "carboxilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a -COOH.

[0091] El término "sulfamilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a $-SO_2NH_2$.

[0092] El término "sulfonilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a $-SO_2-$.

[0093] El término "sulfinilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a -SO-.

[0094] El término "tiocarbonilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a C=S.

[0095] El término "tiocarboxilo", utilizado en la presente documentación, hace referencia a CSOH.

[0096] 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".

[0097] 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 (opcionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxilo, carboxilo, haloalquilo, CN, $-SO_2$-alquilo, $-CF_3$ y $-OCF_3$), C_3-C_6 heterocicloalquilo (por ejemplo, tetrahidrofurilo) (opcionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxilo, carboxilo, CN, $-SO_2$-alquilo, $-CF_3$ y $-OCF_3$), arilo (opcionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxilo, carboxilo, CN, $-SO_2$-alquilo, $-CF_3$ y $-OCF_3$), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxilo, carboxilo, CN, $-SO_2$-alquilo, $-CF_3$ y $-OCF_3$), halo (por ejemplo, cloro, bromo, iodo y fluoro), ciano, hidroxilo, C_1-C_6 alcoxilo, ariloxilo, sulfhidrilo (mercapto), halo(C_1-C_6)alquilo, 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, hidroxi(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alquiltiol, cianoamino, nitro, carbamilo, ceto (oxi),

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.

[0098] En los compuestos descritos puede haber átomos de carbono asimétricos. Todos esos isómeros, que incluyen diasteroisómeros 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 alquenilo o alquenileno, 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.

[0099] En las realizaciones se incluyen diferentes formas, que incluyen derivados polimorfos, solvatos, hidratos, confórmeros, 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 confórmero es una estructura que es un isómero conformacional. El isomerismo conformacional es el fenómeno de moléculas con la misma fórmula estructural pero conformaciones diferentes (confórmeros) 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

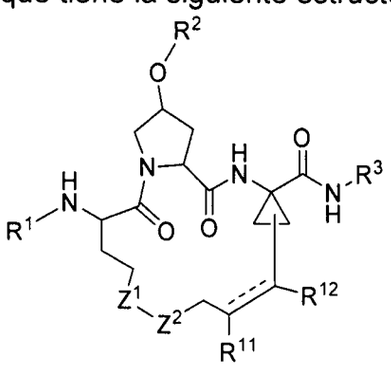
técnica. Por ejemplo, las sales de los compuestos pueden prepararse por medio de la reacción de una base o un ácido apropiado con un equivalente estequiométrico del compuesto. Una prodroga es un compuesto que es sometido a una biotransformación (conversión química) antes de presentar sus efectos farmacológicos. 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

[00100] Cuando se proveen rangos de valores, ha de comprenderse que cada valor mencionado, hasta un décimo de la unidad del limite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el limite superior y el inferior del rango, y cualquier otro valor establecido o mencionado en dicho rango, queda abarcado por las realizaciones. Los limites 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 limite excluido específicamente en el rango mencionado. Cuando el rango establecido incluye uno o ambos limites, los rangos que excluyen ambos límites también están incluidos en las realizaciones.

[00101] 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 descriptos 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.

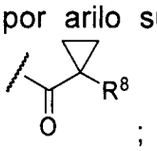
[00102] Vale destacar que, como se los utiliza en la presente documentación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/a", "uno" y "el/la" incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, en referencia a "un método" se 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.

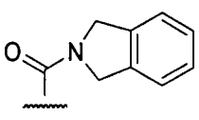
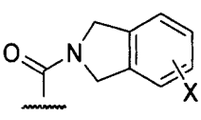
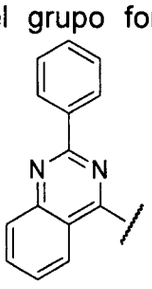
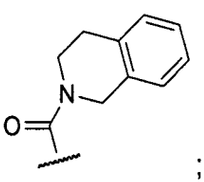
[00103] En las presentes realizaciones se proporcionan compuestos de Fórmula I, así como composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden cualquier compuesto de Fórmula I. Un compuesto de la invención es útil para el tratamiento de una infección de HCV y otros trastornos, como se describirá más adelante. En las realizaciones se proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura de fórmula I:



(I)

[00104] una sal o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, donde:

[00105] R^1 se selecciona entre el grupo formado por arilo sustituido, heteroarilo sustituido, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-C(O)R^7$, y  ;

[00106] R^2 se selecciona entre el grupo formado por alquilo, -C(O)-alquilo,  ,  ,  , y  ;

[00107] R^3 se selecciona entre el grupo formado por $-OR^9$ y $-SO_2R^{10}$;

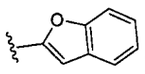
[00108] R^4 se selecciona entre el grupo formado por alquilo, heterociclilo, y arilo;

[00109] R^5 es alquilo y R^6 se selecciona entre el grupo formado por alquilo y aralquilo, o R^5 junto con R^6 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

[00110] R^7 es fenilo sustituido una o más veces con halógeno;

[00111] R^8 se selecciona entre el grupo formado por $-CF_3$ y metilo;

[00112] R^9 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido;

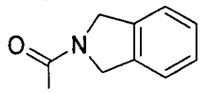
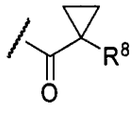
[00113] R^{10} se selecciona entre el grupo formado por alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi o alquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo sustituido, y  ;

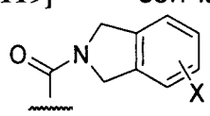
[00114] R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

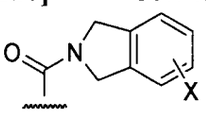
[00115] X es halógeno y está presente entre 1 y 4 veces; y

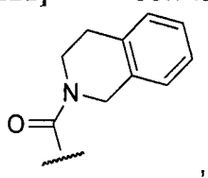
[00116] Z^1 y Z^2 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por $-CH_2-$, $-CF_2-$, y $-O-$ con la salvedad de que al menos uno de Z^1 y Z^2 es $-CH_2-$;

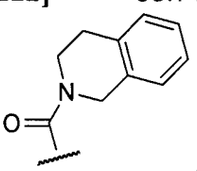
[00117] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es alquilo, y R^3 es $-SO_2$-ciclopropilo, entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo;

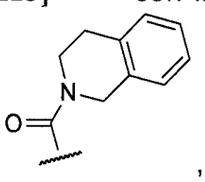
[00118] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno y R^2 es  , entonces R^3 es $-SO_2$-fenilo disustituido con halógeno o $-SO_2$-tiofeno disustituido con halógeno, o R^1 es  donde R^8 es $-CF_3$;

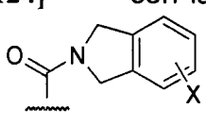
[00119] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-ciclopropilo, entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo, –C(O)O-haloalquilo, o –C(O)O-ciclopentilo;

[00120] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-heteroarilo sustituido, entonces R^1 no es –C(O)O-ciclopentilo;

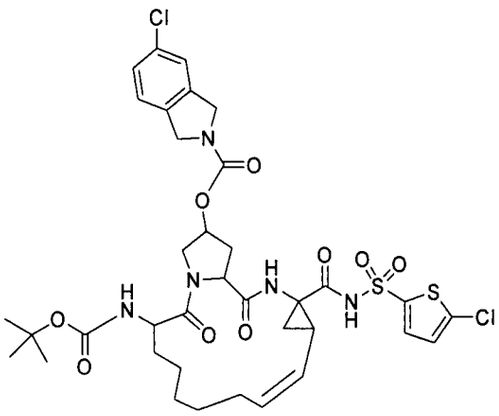
[00121] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-ciclopropilo, entonces R^1 no es –C(O)O-alquilo o –C(O)O-heterociclilo;

[00122] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-alquilo o $-SO_2$-arilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no es –C(O)O-cicloalquilo;

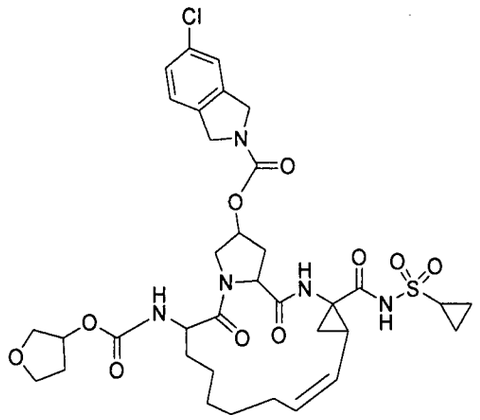
[00123] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo;

[00124] con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es $-SO_2$-alquilo sustituido con alcoxi o alquenilo, entonces R^1 es –C(O)O-t-butilo y X es F; y

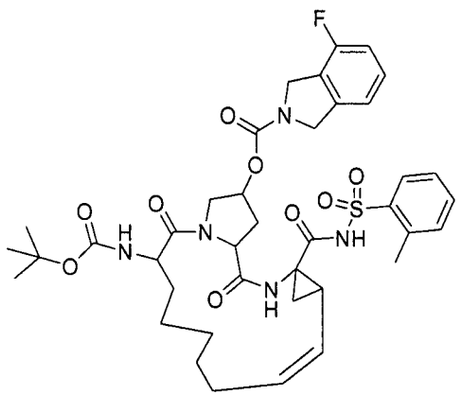
[00125] con la salvedad de que el compuesto de fórmula (I) no se selecciona entre el grupo formado por:



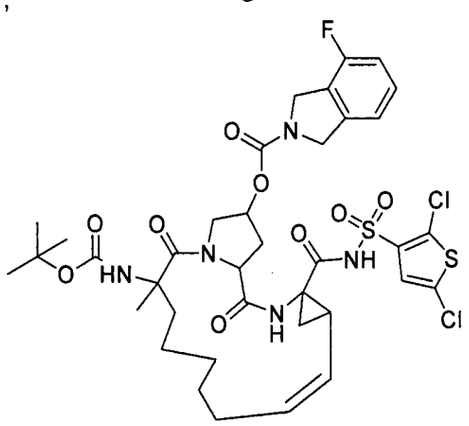
,



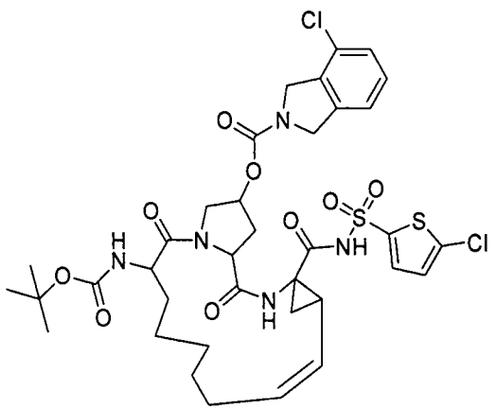
,



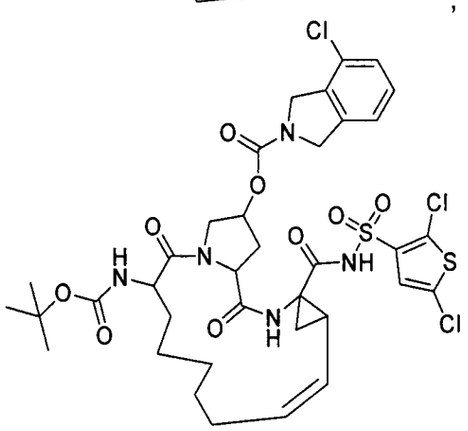
,



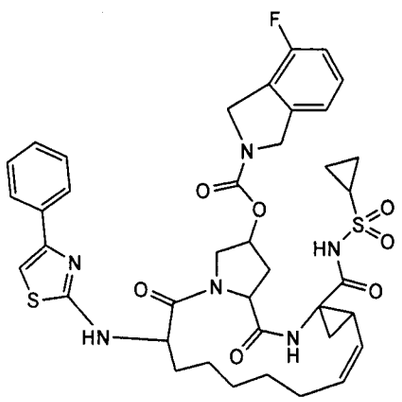
,



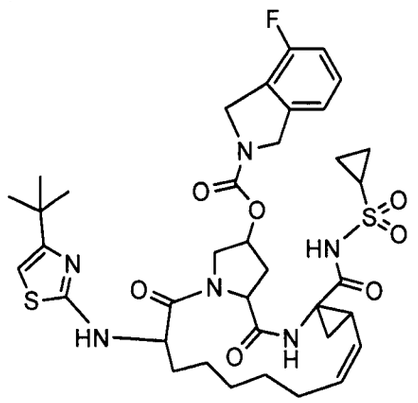
,



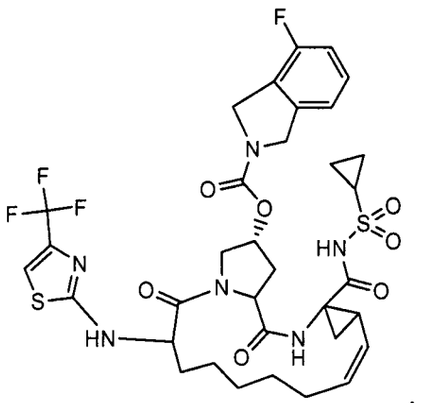
,

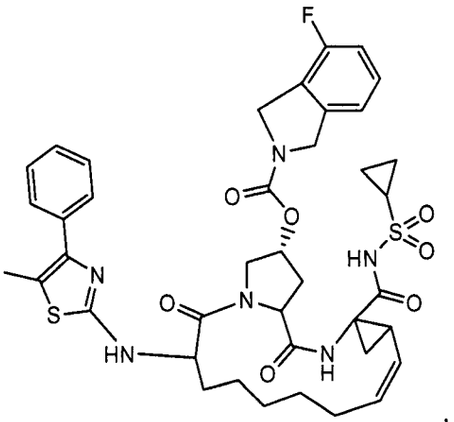


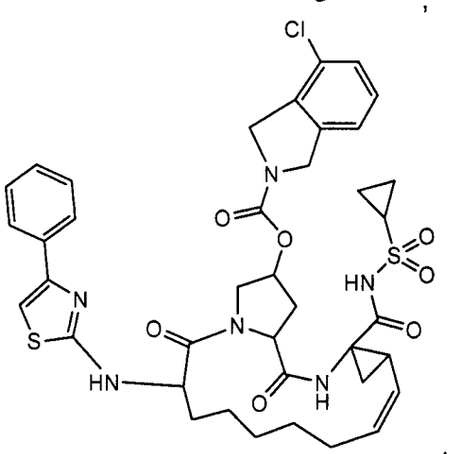
,

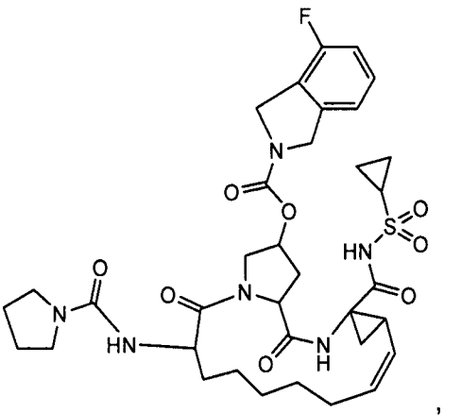


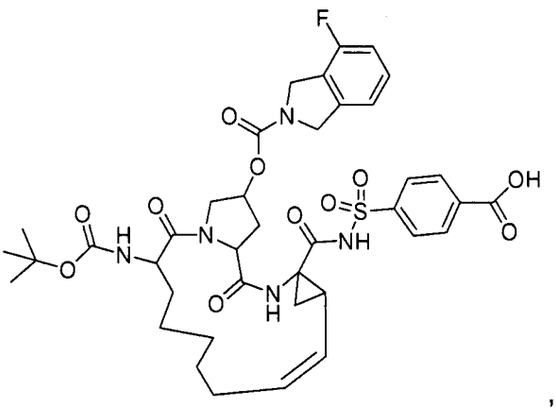
,

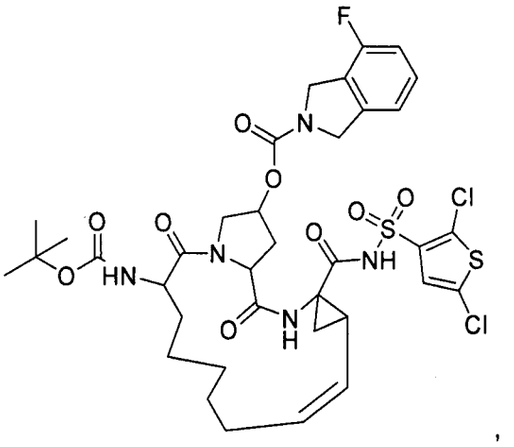


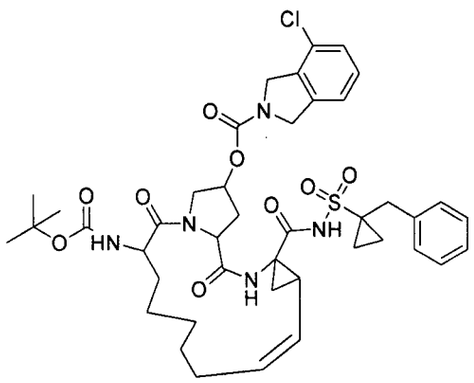




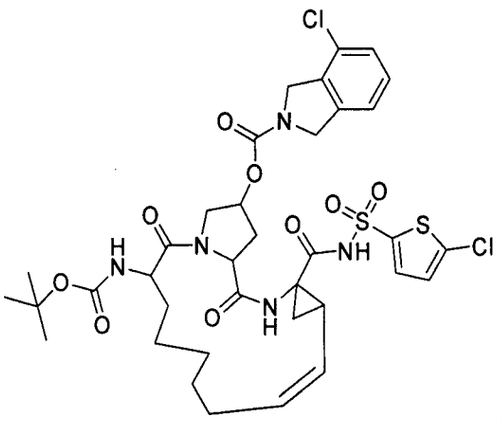




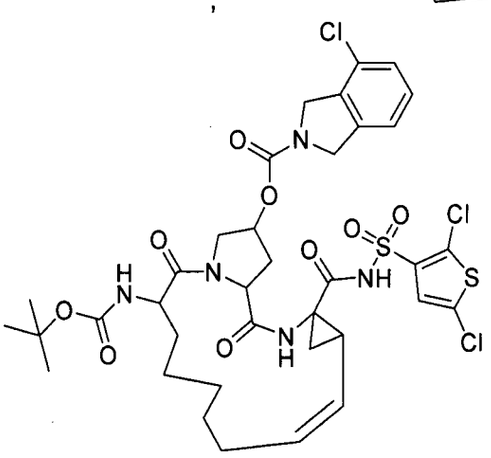




,



, y



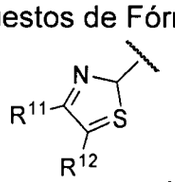
.

[00126] En realizaciones preferidas, las realizaciones proveen compuestos de Fórmula I, en donde R^1 es $-C(O)OR^4$.

[00127] En realizaciones preferidas, las realizaciones proveen compuestos de Fórmula I, en donde R^1 es $-C(O)OR^4$, en donde R^4 se selecciona entre el grupo formado por alquilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, y fenilo.

[00128] En realizaciones preferidas, las realizaciones proveen compuestos de Fórmula I, en donde R^1 es $-C(O)OR^4$, en donde R^4 es tert-butilo.

[00129] En realizaciones preferidas, las realizaciones proveen compuestos de Fórmula I, en donde R^1 tiene la estructura :

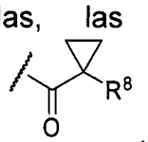


,

[00130] en donde R^{11} y R^{12} se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{11} y R^{12}

forman juntos un cicloalquilo, con la salvedad de que al menos uno de R^{11} y R^{12} no es hidrógeno. Por ejemplo, R^{11} y R^{12} se pueden seleccionar en forma independiente entre el grupo formado por hidrógeno; alquilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, –CN, $–SO_2CH_3$, $–CF_3$, y $–OCF_3$; piridina opcionalmente sustituida con uno o más halógeno; y benzotiazol; o R^{11} y R^{12} pueden formar juntos un ciclopentilo, con la salvedad de que al menos uno de R^{11} y R^{12} no es hidrógeno.

[00131] En realizaciones preferidas, las realizaciones proveen compuestos de Fórmula I, en donde R^1 es $–C(O)NR^5R^6$. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^5 puede ser metilo y R^6 puede ser alquilo o bencilo. En algunas realizaciones, R^5 junto con R^6 pueden formar un heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo formado por N-morfolino, N-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, y N-isoindolinilo.

[00132] En realizaciones preferidas, las realizaciones proveen compuestos de Fórmula I, en donde R^1 es 

. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^8 puede ser $–CF_3$ o metilo.

[00133] En realizaciones preferidas, las realizaciones proveen compuestos de Fórmula I, en donde R^1 es fenilo sustituido con uno o más halógeno.

[00134] En realizaciones preferidas, las realizaciones proveen compuestos de Fórmula I, en donde R^1 es $–C(O)R^7$. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^7 puede ser seleccionado entre el grupo formado por fenilo sustituido con uno o más halógenos.

[00135] En realizaciones preferidas, las realizaciones proveen compuestos de Fórmula I, en donde R^3 es $–OR^9$. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^9 puede ser seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con hidroxi, fenilo, y bencilo opcionalmente sustituido con $–CF_3$.

[00136] En realizaciones preferidas, las realizaciones proveen compuestos de Fórmula I, en donde R^3 es $-SO_2R^{10}$. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^{10} se selecciona entre el grupo formado por alquilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de metilo, halógeno, carboxi, CF_3, y alcoxi; y tiofeno sustituido con uno o más de alquilo y halógeno. En algunas realizaciones, R^{10} puede ser ciclopropilo.

Composiciones

[00137] Además, en las presentes realizaciones se proporcionan composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden compuestos de fórmula general I.

[00138] 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 descriptos 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.

[00139] 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.

[00140] 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 descripto en la presente documentación.

[00141] 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 descripto en la presente documentación.

[00142] Los ejemplos de compuestos de fórmula I incluyen aquellos detallados en las Tablas 1-7 y los que se presentarán más adelante.

[00143] Los compuestos de fórmula I preferidos incluyen los Compuestos Número 101-907.

[00144] 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

[00145] 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.

[00146] 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.

[00147] 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.

[00148] 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 µM, por ejemplo, un compuesto de la invención inhibe una proteasa NS3 del HCV con una IC_{50} menor que aproximadamente 40 µM, menor que aproximadamente 25 µM, menor que aproximadamente 10 µM, menor que aproximadamente 1 µM, 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.

[00149] 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.

[00150] 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

[00151] Los métodos y las composiciones descriptas en la presente generalmente son útiles en el tratamiento de una infección de HCV.

[00152] 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.

[00153] En general, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, 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.

[00154] 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.

[00155] El método incluye la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, opcionalmente en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes antivirales adicionales. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, 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 Fórmula I, 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.

[00156] En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, 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.

[00157] En varias realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, 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.

[00158] 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.

[00159] 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 Fórmula I, 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.

[00160] Una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de Fórmula I, 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.

[00161] En varias realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I 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 Fórmula I 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

81

compuesto de Fórmula I 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.

[00162] En algunas realizaciones, una cantidad seleccionada de un compuesto de Fórmula I 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 Fórmula I 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 Fórmula I 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 Fórmula I 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 Fórmula I no provee un beneficio terapéutico cuando se utiliza en una monoterapia para la enfermedad y (3) regímenes donde una cantidad seleccionada del compuesto de Fórmula I 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 Fórmula I 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 Fórmula I y un agente antiviral adicional, y sus equivalentes gramáticos, incluye cualquier régimen abarcado por cualquiera de las opciones (1) a (3) de anteriores.

Fibrosis

[00163] 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 Fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales. Más adelante se exponen las cantidades eficaces de los compuestos de Fórmula I, con y sin uno o más agentes antivirales adicionales, así como los regímenes de dosificación

[00164] La eficacia de un tratamiento con un compuesto de Fórmula I, 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 un 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.

[00165] 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.

[00166] 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 los 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.

[00167] 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.

[00168] La escala de Ishak está descripta 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.

[00169] El beneficio de la terapia antifibrótica también puede medirse usando la escala de Child-Pugh, que comprende un sistema de puntos de

componentes múltiples bsado en las anormalidades 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 anormalidad de estos parámetros, los pacientes pueden clasificarse en una de tres categorías de severidad creciente de la enfermedad clínica: A, B o C.

[00170] En algunas realizaciones, una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de Fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que produce un cambio en una unidad o más en el estadío 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 Fórmula I, 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.

[00171] También pueden usarse los índices secundarios o indirectos de la función hepática para evaluar la eficacia del tratamiento con un compuesto de Fórmula I. 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.

[00172] Una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, 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.

[00173] 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

[00174] Una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de Fórmula I, 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.

[00175] 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.

[00176] 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.

[00177] Una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de Fórmula I, 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.

[00178] Aquellos entrenados en la técnica pueden determinar fácilmente si el tratamiento con un compuesto de Fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es eficaz para reducir la incidencia de un trastorno asociado con cirrosis hepática.

[00179] 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 Fórmula I, 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-glutamiltranspeptidasa, 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.

[00180] 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.

[00181] 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.

[00182] Una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de Fórmula I, 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 Fórmula I, 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 Fórmula I, 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

[00183] En los métodos de la invención, el o los agentes activos (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales) pueden administrársele 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

[00184] 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 descripto 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.

[00185] 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.

[00186] 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.

[00187] 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.

[00188] 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.

[00189] 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 Nº 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.

[00190] 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.

[00191] 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.

[00192] 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.

[00193] 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.

[00194] 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.

[00195] 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.

[00196] 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

[00197] 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 Fórmula I, y opcionalmente uno o más agente(s) antiviral adicionale(s).

[00198] 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.

[00199] 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.

[00200] 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.

[00201] 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 Nº 8199, disponible en ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif. Su fabricación y formulación se describe en la Patente de los EEUU Nº 4211771. Algunas realizaciones también comprenden el uso de derivados de ribavirina (véase, por ejemplo, la Patente de los EEUU Nº 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.

[00202] 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.

[00203] 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 Nº 5.541.206 en la Patente de los EEUU Nº 5635523, la patente de los EEUU Nº 5648497, la patente de los EEUU Nº 5846987 y la Patente de los EEUU Nº 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.

[00204] 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

[00205] 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 períodos 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.

[00206] En muchas realizaciones, se administra un compuesto inhibidor de NS3 de las realizaciones por vía oral.

[00207] 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.

[00208] 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.

[00209] 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.

[00210] 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.

8. Terapias de combinación con ribavirina

[00211] 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.

[00212] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00213] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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 descriptos 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

[00214] 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

[00215] 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

[00216] 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

[00217] Los inhibidores de α-glucosidasa adecuados incluyen cualquiera de los imino azúcares descriptos 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 Nº 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.

[00218] 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.

[00219] 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.

[00220] En muchas realizaciones, se administra en forma oral un inhibidor de la α-glucosidasa.

[00221] Con relación a los métodos descriptos 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 dividas, 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.

[00222] 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 de10 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 100 mg tres veces por día. En algunas realizaciones, se administra un inhibidor de α–glucosidasa en una dosificación de entre aproximadamente 75 mg por día y aproximadamente 150 mg por día dividido en dos o tres dosis, donde el individuo pesa 60 kg o menos. En algunas realizaciones, un inhibidor de α–glucosidasa en una dosificación de entre aproximadamente 75 mg por día y aproximadamente 150 mg por día dividido en dos o tres dosis, donde el individuo pesa 60 kg o más.

[00223] La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, inhibidor de α-glucosidasa) que puede combinarse con materiales vehículo para producir una forma de dosificación puede variar según el hospedador a tratar y la forma particular de administración. Una preparación farmacéutica típica puede contener entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de ingrediente activo (% en peso). En otras realizaciones, la presentación farmacéutica puede contener entre aproximadamente 20% y aproximadamente 80% de ingrediente activo.

[00224] Aquellos entrenados en la técnica han de apreciar fácilmente que los niveles de dosificación pueden variar en función del inhibidor de α-

glucosidasa específico, la severidad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos colaterales. Aquellos entrenados en la técnica pueden determinar fácilmente las dosificaciones preferidas para un inhibidor de α-glucosidasa dado de distintas maneras. Una manera típica comprende medir el potencial fisiológico de un agente activo dado.

[00225] En varias realizaciones, se administran múltiples dosis de un inhibidor de α-glucosidasa. Por ejemplo, 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 ihibidor de α-glucosidasa, que se administran 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), a diario (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 α-timosina

[00226] 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 α-timosina. La α-timosina (Zadaxin™) se administra generalmente por inyección subcutánea. La α-timosina puede ser administrada 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, de manera

sustancialmente continua, o de manera continua durante el tratamiento deseado con el compuesto inhibidor de NS3. En muchas realizaciones, la α-timosina se administra dos veces por semana durante el tratamiento deseado con compuesto inhibidor de NS3. Las dosis efectivas de α-timosina varían 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 entre aproximadamente 4,5 mg y aproximadamente 5,0 mg. En realizaciones particulares, la α-timosina se administra en dosificaciones que contiene una cantidad de 1,0 mg o 1,6 mg.

[00227] La α-timosina puede administrarse durante un período de tiempo que comprende entre aproximadamente un día y aproximadamente un 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. En una realización, la α-timosina se administra durante el tratamiento deseado con compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con interferón (o interferones)

[00228] En muchas 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 agonista del receptor de interferón. En algunas realizaciones, se co-administra un compuesto de Fórmula I y un agonista del receptor de interferón Tipo I ó III en

los tratamientos que se describen en la presente documentación. Los agonistas del receptor de de interferón Tipo I adecuados para el uso en la presente documentación incluyen cualquier interferón-α (IFN-α). En determinadas realizaciones, en interferón-α es un interferón-α PEGilado. En otras realizaciones, el interferón-α es un interferón consenso, tal como interferón alfacon-1 de INFERGEN®. En aún otras realizaciones, el interferón-α es un interferón consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado.

[00229] Las dosis efectivas de un IFN-α varían entre aproximadamente 3 µg y aproximadamente 27 µg, entre aproximadamente 3 MU y aproximadamente 10 MU, entre aproximadamente 90 µg y aproximadamente 180 µg, o entre aproximadamente 18 µg y aproximadamente 90 µg. Las dosis efectivas de IFN-α consenso de Infergen® incluyen aproximadamente 3 µg, aproximadamente 6 µg, aproximadamente 9 µg, aproximadamente 12 µg, aproximadamente 15 µg, aproximadamente 18 µg, aproximadamente 21 µg, aproximadamente 24 µg, aproximadamente 27 µg, o aproximadamente 30 µg de droga por dosis. Las dosis efectivas de IFN-α2a e IFN-α2b varían entre 3 millones de Unidades (MU) y 10 MU por dosis. Las dosis efectivas de IFN-α2a pegilado de PEGASYS® contienen una cantidad de entre aproximadamente 90 µg y 270 µg, o aproximadamente 180 µg de droga por dosis. Las dosis efectivas de IFN-α2b pegilado de PEG-INTRON® contienen una cantidad de entre aproximadamente 0,5 µg y 3,0 µg de droga por kg de peso corporal por dosis. Las dosis efectivas de interferón pegilado consenso (PEG-CIFN) contienen una cantidad de entre aproximadamente 18 µg y aproximadamente 90 µg, o entre aproximadamente 27 µg y aproximadamente 60 µg, o aproximadamente 45 µg de peso de aminoácidos CIFN por dosis de PEG-CIFN. Las dosis efectivas de CIFN monoPEG(30 kD, lineal)-ilado contienen una cantidad de entre aproximadamente 45 µg y aproximadamente 270 µg, o entre aproximadamente 60 µg y aproximadamente 180 µg, o entre aproximadamente 90 µg y aproximadamente 120 µg de droga por dosis. El IFN-α puede administrarse a diario, día por medio, una vez a la semana, tres

veces por semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, de manera sustancialmente continua o de manera continua.

[00230] En muchas realizaciones, el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III, y/o el agonista del receptor de interferón Tipo II se administra 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 una vez al año, y puede administrarse por períodos de tiempo más prolongados. Los regimenes de dosificación incluyen administraciones 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 algunas realizaciones se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad, en los cuales la dosificación deseada de IFN-α se le administra a un paciente en forma subcutánea mediante administración en bolo diaria, día por medio, tres veces por semana, dos veces por semana, cada semana, semana por medio, tres veces por mes, o una vez por mes, o se administra por día al paciente en forma subcutánea 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 descriptos 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.

[00231] 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).

[00232] Las dosis efectivas de IFN-γ pueden variar entre aproximadamente 0,5 μg/m^2 y aproximadamente 500 μg/m^2, generalmente entre aproximadamente 1,5 μg/m^2 y 200 μg/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.

[00233] 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-γ1b.

[00234] 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.

[00235] 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 μg/m^2 y aproximadamente 20 μg/m^2. Por ejemplo, las dosificaciones de IFN-γ varían entre aproximadamente 20 μg/m^2 y aproximadamente 30 μg/m^2, entre aproximadamente 30 μg/m^2 y aproximadamente 40 μg/m^2, entre aproximadamente 40 μg/m^2 y aproximadamente 50 μg/m^2, entre aproximadamente 50 μg/m^2 y aproximadamente 60 μg/m^2, entre aproximadamente 60 μg/m^2 y aproximadamente 70 μg/m^2, entre aproximadamente 70 μg/m^2 y

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

[00236] 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.

[00237] 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.

[00238] El segundo régimen de dosificación del agonista de lreceptor 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 CIFN, el segundo régimen de dosificación comprende la administración de CIFN 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.

[00239] 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.

[00240] 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".

[00241] 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.

[00242] 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 CIFN, la dosis de CIFN 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.

[00243] 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.

[00244] 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 descriptos 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 descriptos en la presente documentación.

[00245] 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.

[00246] 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 µg de CIFN: 10 µg de IFN-γ, donde el CIFN e el IFN-γ son especies no pegiladas y no glicosiladas.

[00247] En una realización, en la invención se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00248] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00249] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00250] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00251] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00252] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00253] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00254] En general, una cantidad efectiva de IFN-α2a, 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-α2a, 2b, 2c: 30 µg IFN-γ, donde el IFN-α2a, 2b, 2c, y el IFN-γ son especies no pegiladas y no glicosiladas.

[00255] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad para utilizar una cantidad efectiva de IFN-α2a, 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-α2a, 2b, 2c que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1 MU y aproximadamente 20 MU de droga por dosis de IFN-α2a, 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 µg y aproximadamente 600 µg 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.

[00256] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad, modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN-α2a, 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-α2a, 2b, 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 3 MU de droga por dosis de IFN-α2a, 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 µg 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.

[00257] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad, modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN-α2a, 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-α2a, 2b, 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 10 MU de droga por dosis de IFN-α2a, 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 µg 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.

[00258] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad, modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN-α2a 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 µg y aproximadamente 360 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 30 µg y aproximadamente 1.000 µg 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.

[00259] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad, modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN-α2a 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.

[00260] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00261] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00262] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00263] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00264] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00265] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00266] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00267] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00268] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00269] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00270] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00271] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00272] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00273] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00274] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00275] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00276] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00277] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00278] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00279] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00280] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00281] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00282] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00283] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00284] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00285] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00286] Cualquiera de los métodos descriptos 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™.

[00287] 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 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 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.

[00288] 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.

[00289] 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 µg y aproximadamente 35 mg, 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, 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

[00290] 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.

[00291] 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 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.

[00292] 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 Nº 5310562, 5518729, 5716632 y 6090822.

[00293] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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

[00294] 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.

[00295] Las dosificaciones eficaces de un antagonista de TNF-α están en el rango de entre 0,1 µg y 40 mg por dosis, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 0,5 µg por dosis, entre aproximadamente 0,5 µg y aproximadamente 1,0 µg por dosis, entre aproximadamente 1,0 µg por dosis y aproximadamente 5,0 µg por dosis, entre aproximadamente 5,0 µg y aproximadamente 10 µg por dosis, entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 20 µg por dosis, entre aproximadamente 20 µg por dosis y aproximadamente 30 µg por dosis, entre aproximadamente 30 µg por dosis y aproximadamente 40 µg por dosis, entre aproximadamente 40 µg por dosis y aproximadamente 50 µg por dosis, entre aproximadamente 50 µg por dosis y aproximadamente 60 µg por dosis, entre aproximadamente 60 µg por dosis y aproximadamente 70 µg por dosis, entre aproximadamente 70 µg y aproximadamente 80 µg por dosis, entre aproximadamente 80 µg por dosis y aproximadamente 100 µg por dosis, entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 150 µg por dosis, entre aproximadamente 150 µg y aproximadamente 200 µg por dosis, entre aproximadamente 200 µg por dosis y aproximadamente 250 µg por dosis, entre aproximadamente 250 µg y aproximadamente 300 µg por dosis, entre aproximadamente 300 µg y aproximadamente 400 µg por dosis, entre aproximadamente 400 µg y aproximadamente 500 µg por dosis, entre aproximadamente 500 µg y aproximadamente 600 µg por dosis, entre aproximadamente 600 µg 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.

[00296] 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.

[00297] En muchas realizaciones, se administra un antagonista de TNF-α 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 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.

[00298] 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.

[00299] 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.

[00300] 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 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.

[00301] 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 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 con un compuesto inhibidor de NS3.

[00302] 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.

[00303] 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.

17. Terapias de combinación con timosina-α

[00304] 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.

[00305] 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.

[00306] 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.

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

[00307] 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.

[00308] 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 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.

[00309] 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.

[00310] 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.

[00311] 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 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.

[00312] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00313] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00314] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00315] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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 µg y aproximadamente 24 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 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.

[00316] 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 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 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.

[00317] 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 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 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.

[00318] 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 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.

[00319] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-α2a 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 µg y aproximadamente 360 µg 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 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.

[00320] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-α2a 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 µg 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 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.

[00321] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-α2b 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 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 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.

[00322] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos con anterioridad, modificado para usar una cantidad eficaz de IFN-α2b 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 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 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.

19. Terapias de combinación con otros agentes antivirales

[00323] 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 descriptas en la presente documentación. Las ribozimas, tales como Heptazyme™, 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 descriptas en la presente documentación.

[00324] 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 períodos de tratamiento coinciden. En otras realizaciones, los agentes antivirales adicionales se administran durante un período 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.

[00325] 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.

[00326] A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos 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 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.

[00327] 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 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.

[00328] 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.

[00329] 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.

[00330] 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.

[00331] 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.

[00332] 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.

[00333] 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.

[00334] 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.

[00335] 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.

[00336] 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 100 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[00337] 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 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.

[00338] 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.

[00339] 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 200 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.

[00340] 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.

[00341] 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 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 25 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[00342] 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 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.

[00343] 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 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.

[00344] 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 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.

[00345] 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 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.

[00346] 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 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.

[00347] 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 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.

[00348] 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 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.

[00349] 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 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.

[00350] 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 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.

[00351] 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 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.

[00352] 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 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 100 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[00353] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg 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 µg 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.

[00354] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg 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 µg 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.

[00355] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg 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 µg 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.

[00356] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg 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 µg 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.

[00357] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg 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 µg 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.

[00358] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg 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 µg 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.

[00359] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (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; 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.

[00360] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (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; 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.

[00361] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (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; 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.

[00362] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; (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; 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.

[00363] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; (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; 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.

[00364] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; (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; 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.

[00365] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (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; 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.

[00366] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (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; 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.

[00367] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg de droga por dosis, por vía subcutánea tres veces por semana; (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; 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.

[00368] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; (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; 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.

[00369] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; (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; 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.

[00370] A modo de ejemplos no limitativos, puede modificarse cualquiera de los métodos descriptos 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 µg de droga por dosis, por vía subcutánea una vez al día; (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; 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.

[00371] 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 IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 µg 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.

[00372] 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 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; 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.

[00373] 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 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; 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.

[00374] 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 9 µg 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.

[00375] 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 µg 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.

[00376] 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 µg 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.

[00377] 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 50 µg 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.

[00378] 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 100 µg 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.

[00379] A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos 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-2ª pegilado, que comprende administrar una dosificación de interferón alfa-2ª pegilado que contiene una cantidad de 180 µg 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.

[00380] A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos 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 µg y 1,5 µg 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.

[00381] A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00382] A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00383] A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00384] A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00385] A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00386] A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00387] A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00388] A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00389] A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00390] A modo de ejemplos no limitativos, cualquiera de los métodos descriptos 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.

20. Identificación del Paciente

[00391] 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.

[00392] De esta manera, en algunas realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00393] En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00394] En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00395] En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00396] En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00397] En otras realizaciones se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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 x 10^6 copias de genoma de HCV por mililitro de suero, y donde el paciente recibe una terapia durante el transcurso de 48 semanas.

[00398] En una realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00399] En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00400] En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00401] En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00402] En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00403] En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00404] En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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.

Solicitud Patente de Invención

09/136460

2/2

[00405] En otra realización, se provee cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00406] En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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.

[00407] En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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 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.

[00408] En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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 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.

[00409] En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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 período de tiempo de entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 24 semanas.

[00410] En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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 período de tiempo de al menos aproximadamente 24 semanas.

[00411] En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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 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.

[00412] En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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 entre aproximadamente 20 semanas y aproximadamente 50 semanas.

[00413] En otra realización, se proporciona cualquiera de los métodos descriptos 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.

21. Sujetos Aptos para el Tratamiento

[00414] Cualquiera de los regímenes de tratamiento mencionados con anterioridad puede administrársele a individuos a los que se les ha diagnosticado una infección de HCV. Cualquiera de los regímenes de tratamiento mencionados con anterioridad puede administrársele 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).

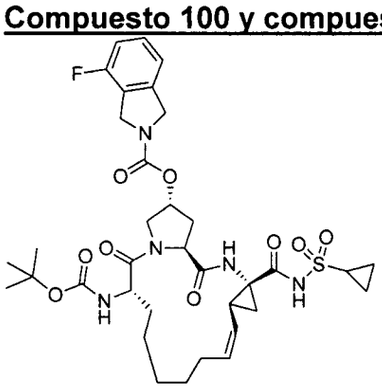
[00415] Los individuos a quienes se les ha diagnosticado una infección de HCV son de particular interés en muchas realizaciones. Los individuos que están infectados con HCV se identifican por poseer ARN de HCV en su sangre, y/o por poseer un anticuerpo anti-HCV en suero. Dichos individuos incluyen individuos 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.

[00416] 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).

[00417] 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.

[00418] 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 transplante 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).

Compuesto 100 y compuesto precursor



(**100**)

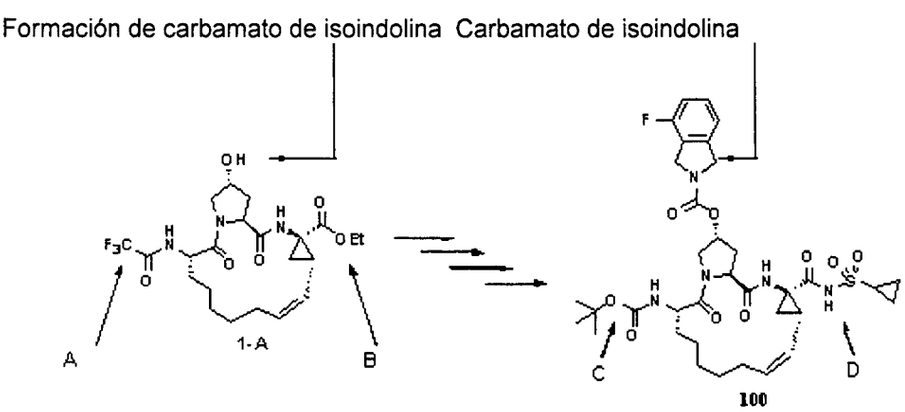
[00419] El compuesto **100** puede usarse para tratar una infección de hepatitis C. El compuesto **100** puede reducir la carga viral, incrementar la tasa de respuesta viral sostenida en la terapia y reducir la morbilidad o la mortalidad

en los resultados clínicos. El compuesto **100** puede usarse para tratar la fibrosis hepática (incluyendo las formas de la fibrosis hepática que son el resultado o están asociadas con las infecciones de HCV), lo generalmente comprende administrar una cantidad terapéutica de un compuesto **100**, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales. El compuesto **100** puede usarse para tratar una infección de hepatitis C y tratar la fibrosis hepática en combinación con ribavirina, levovirina, viramidina, ritonavir, inhibidores de la alfa-glucosidasa, timosina-α, uno o más interferones, pirfenidona, antagonistas de TNF-α, un antagonista de TNF-α y un interferón, y otros agentes antivirales.

[00420] El compuesto **100** es una molécula macrocíclica sintética. La obtención del compuesto **100** depende del desarrollo de métodos de síntesis eficientes. Por consiguiente, en algunas realizaciones se incluyen nuevos métodos para sintetizar el compuesto **100**.

Precursores del compuesto 100

Esquema 1-A



A Desprotección, formación de carbamato de ter-butilo

B Desprotección, formación de carbonil sulfonamida

C Carbamato de ter-butilo

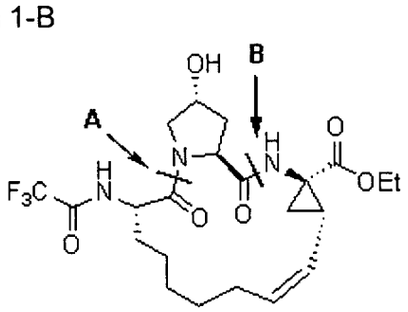
D Carbonil sulfonamida

[00421] El macrociclo **1-A** puede considerarse un precursor importante para el compuesto 100, como se ilustra en el **Esquema 1-A**. La formación del carbamato de isoindolina, la transformación del carbamato de ter-butilo y la transformación de la carbonil sulfonamida pueden llevarse a cabo en cualquier

orden para proporcionar el compuesto 100. En algunas realizaciones, el carbamato de isoindolina puede formarse en primer lugar en la secuencia de síntesis. Por ejemplo, la incorporación del carbamato de isoindolina puede ser seguida por la incorporación del carbamato de ter-butilo, y finalmente por la incorporación de la carbonil sulfonamida. En algunas realizaciones, el carbamato de ter-butilo puede formarse en primer lugar en la secuencia de síntesis. Por ejemplo, la incorporación del carbamato de ter-butilo puede ser seguida por la formación del carbamato de isoindolina, y finalmente por la incorporación de la carbonil sulfonamida. La formación del carbamato de ter-butilo y la carbonil sulfonamida pueden llevarse a cabo, respectivamente, después de la remoción del grupo protector de trifluoroacetilo y la hidrólisis del éster de etilo bajo condiciones apropiadas. Por ejemplo, el trifluoroacetilo puede eliminarse tratando el compuesto **1-A** con una cantidad estequiométrica de etóxido en etanol anhidro para proporcionar la amina libre. La protección subsiguiente de la amina con BOC puede proporcionar una forma intermediaria, a partir de la cual puede obtenerse el compuesto 100 de acuerdo con el método descripto en la Solicitud de Patente de los EEUU Nº 11/093884, presentada el 29 de Marzo de 2005, incorporada en la presente documentación en su totalidad.

[00422] El anillo macrocíclico del compuesto **1-A** puede formarse a través de una reacción de macrolactamización. El enlace amida de la lactama puede formarse potencialmente en dos sitios diferentes del compuesto **1-A**, la posición A y la posición B, como se indica con las flechas en el **Esquema 1-B**.

Esquema 1-B

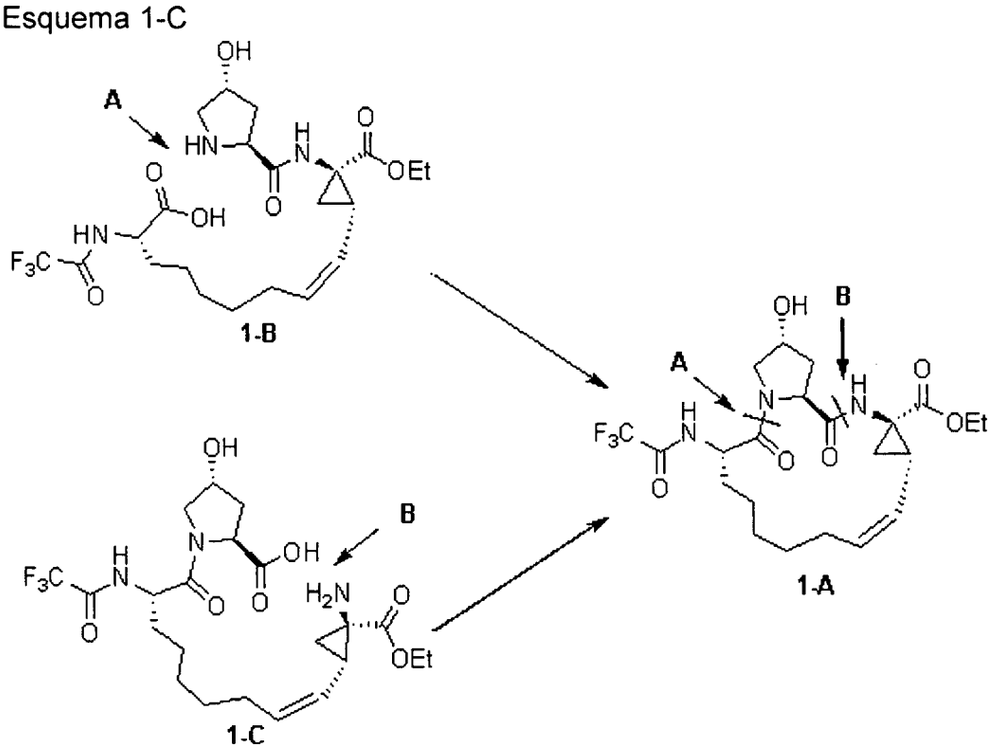


1-A

[00423] Se contempla la posibilidad de formar el anillo macrocíclico del compuesto **1-A** mediante la unión de un ácido carboxilico y una amina, como

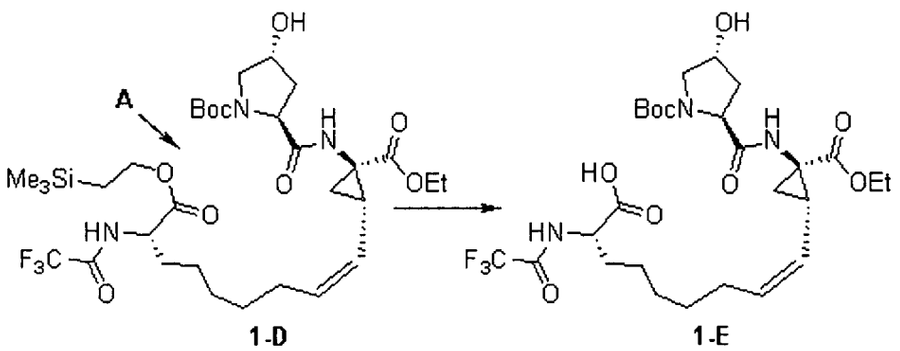
se indica en el **Esquema 1-C**. Se contempla la posibilidad de activar el ácido carboxílico del compuesto **1-B** con un agente de unión, para que luego el ácido carboxílico activado pueda condensarse con la amina secundaria para formar el compuesto **1-A**. De manera análoga, el ácido carboxílico del compuesto **1-C** puede activarse con un agente de unión, y luego el ácido carboxílico activado puede condensarse con la amina primaria para proporcionar el compuesto de fórmula **1-A**. Por razones de practicidad, el ácido carboxílico puede activarse con la amina protegida o desprotegida. De usarse una amina protegida, la protección puede realizarse in situ, y la reacción entre el ácido carboxílico activado y la amina libre puede llevarse a cabo posteriormente para obtener la macrolactama deseada de fórmula **1-A**.

Esquema 1-C



[00424] El ácido carboxílico **1-E**, relacionado con el compuesto **1-B**, puede sintetizarse a partir del éster de trimetilsililetilo **1-D**, mediante el corte del grupo protector de sililo, como se indica en el **Esquema 1-D**. Por ejemplo, el grupo protector de sililo puede cortarse con TBAF para proporcionar el ácido carboxílico **1-E**.

Esquema 1-D



1-D 1-E

[00425] El ácido carboxílico **1-E** puede convertirse en el macrociclo **1-A** a través de dos rutas, como se indica en el **Esquema 1-E**.

Ruta 1:

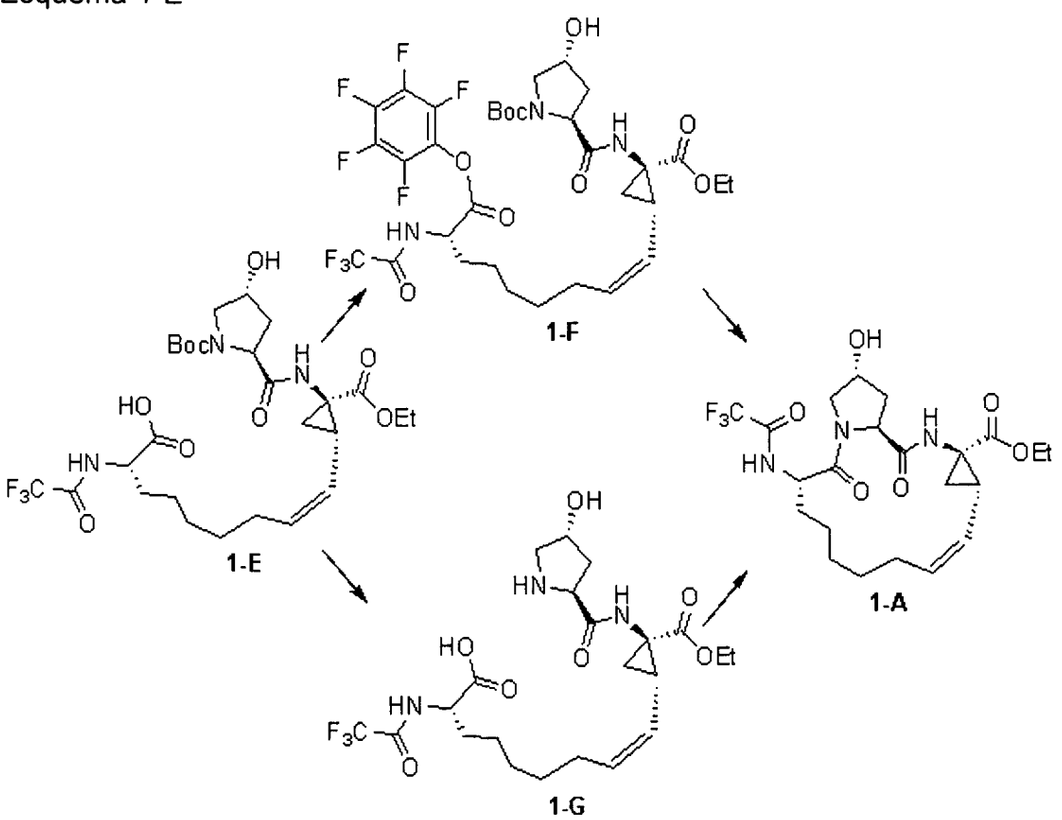
[00426] En una realización típica, el ácido carboxílico **1-E** puede convertirse en un éster activo, tal como un éster de PFP **1-F**. Después, puede eliminarse el grupo protector Boc y pueden aplicarse condiciones de ciclado para proporcionar el macrociclo **1-A**. Como alternativa, el ácido carboxílico **1-E** puede convertirse en un cloruro de acilo, un anhídrido mixto, un carbonato de acilo, y semejantes. Después, puede eliminarse el grupo protector Boc y pueden aplicarse condiciones de ciclado para proporcionar el macrociclo **1-A**.

Ruta 2:

[00427] En una realización típica, el grupo protector Boc de **1-E** puede eliminarse bajo condiciones ácidas, y después puede agregarse un reactivo de unión bajo condiciones apropiadas para proporcionar el macrociclo **1-A**. Por ejemplo, el grupo protector Boc puede eliminarse con ácido clorhídrico en un solvente etéreo (por ejemplo, HCl-dioxano) para proporcionar la amina **1-G** como una sal de clorhidrato, después de lo cual puede agregarse un agente de unión bajo condiciones apropiadas para proporcionar el macrociclo **1-A**. Por ejemplo, la sal de HCl de **1-G** puede disolverse en un solvente aprótico polar, tal como DMF, y luego puede tratarse con un agente de unión, tal como TBTU, HATU, HBTU, PyBOP, PyBrOP, y semejantes, para proporcionar el macrociclo **1-A**. Ha de apreciarse que también pueden aplicarse otras condiciones de unión a este sistema. Por ejemplo, pueden usarse agentes de unión tales como cloroformatos (por ejemplo, cloroformato de isopropilo), cloruros de ácidos (por ejemplo, cloruro de pivaloílo), equivalentes de fosgeno (por

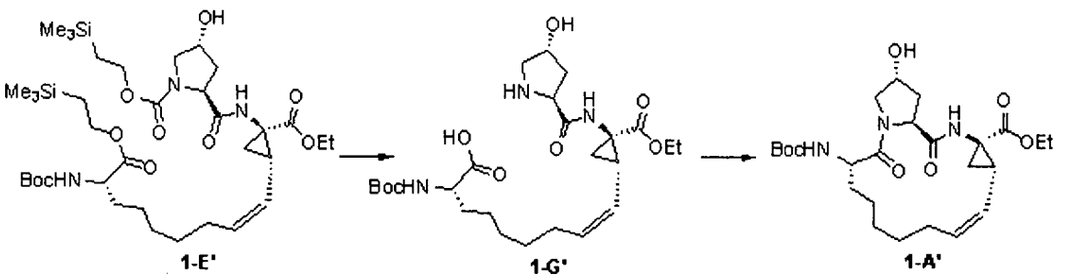
ejemplo, CDI), carbodiimidas (por ejemplo, EDAC) y carbodiimidas con HOBT, N-hidroxisuccinimida, PFP, y semejantes, en lugar del HATU.

Esquema 1-E



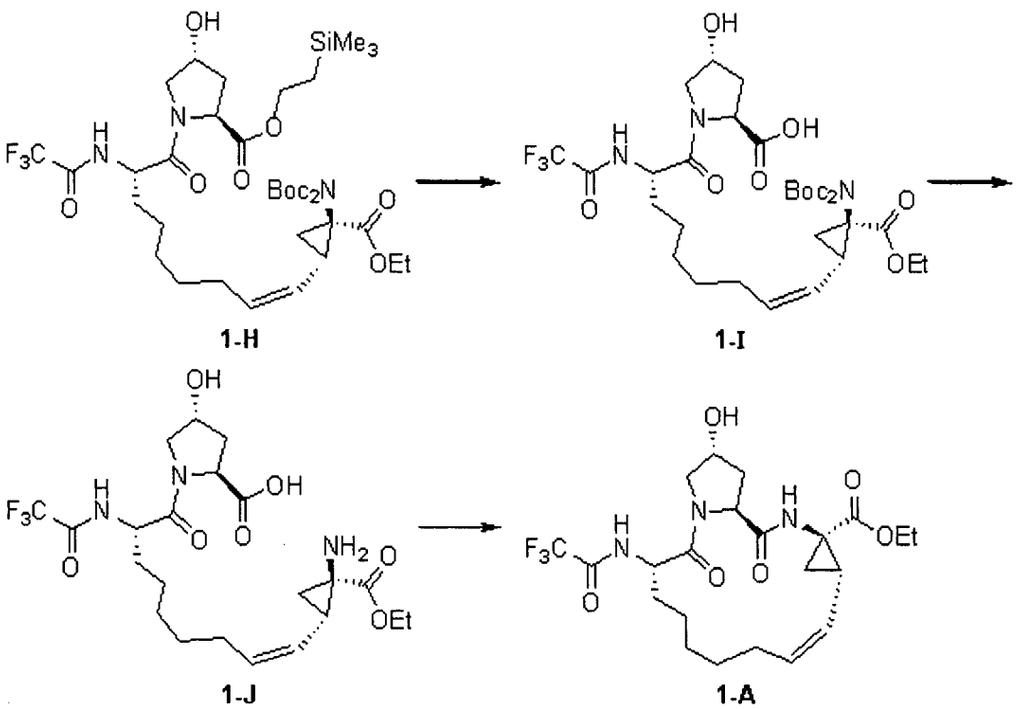
[00428] En algunas realizaciones, también pueden contemplarse estrategias que comprenden grupos protectores alternativos para proporcionar compuestos relacionados con el compuesto de fórmula **1-A**. Por ejemplo, un compuesto de fórmula **1-A'** puede sintetizarse a partir del compuesto de fórmula **1-E'** en un protocolo de síntesis de dos pasos, como se indica en el **Esquema 1-F**. Los grupos protectores de sililo pueden cortarse con TBAF para proporcionar el ácido carboxílico **1-G'**, después de lo cual puede agregarse un agente de unión bajo condiciones apropiadas para proporcionar el macrociclo **1-A'**. Por ejemplo, la amina **1-G'** puede disolverse en un solvente aprótico polar, tal como DMF, y luego puede tratarse con un agente de unión, tal como TBTU, HATU, HBTU, PyBOP, PyBrOP, EDAC-HCl con HOBT, DCC con HOBT, y semejantes, para proporcionar el macrociclo **1-A'**.

Esquema 1-F



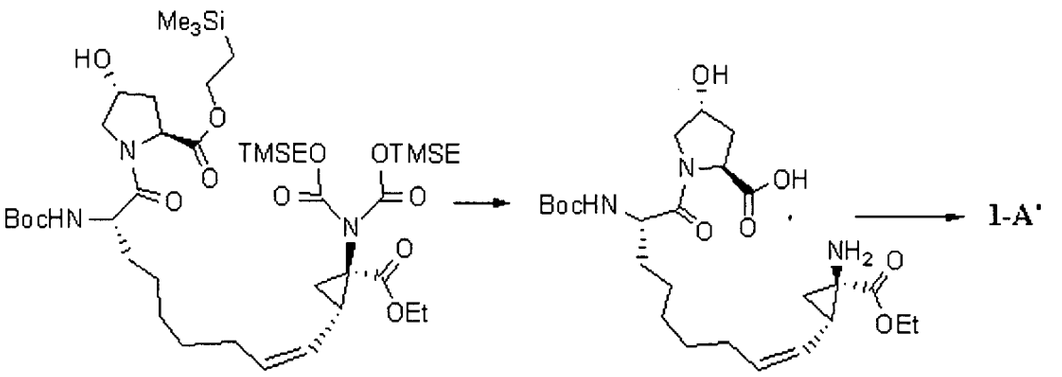
[00429] En algunas realizaciones, el compuesto formula **1-A** puede sintetizarse a partir del compuesto protegido con BisBoc de fórmula **1-H**, relacionado con el compuesto **1-C**, en un protocolo de dos pasos, como se indica en el **Esquema 1-G**. Por ejemplo, en una realización, el éster de trimetilsilio en el compuesto de fórmula **1-H** puede cortarse con TBAF para proporcionar el ácido carboxílico de fórmula **1-I**. Después, los grupos protectores Boc pueden eliminarse para proporcionar el compuesto de fórmula **1-J**. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los grupos protectores Boc pueden eliminarse con ácido clorhídrico en un solvente etéreo (por ejemplo, HCl-dioxano) para proporcionar la sal de HCl de la amina **1-J**. El compuesto de fórmula **1-J** puede tratarse con los agentes de unión apropiados para proporcionar el compuesto de fórmula **1-A**. Por ejemplo, la sal de HCl de **1-J** puede disolverse en un solvente aprótico polar, tal como DMF, y luego puede tratarse con un agente de unión, tal como TBTU, HATU, HBTU, PyBOP, PyBrOP, y semejantes, para proporcionar el macrociclo **1-A**. Ha de apreciarse que en este sistema también pueden aplicarse otras condiciones de unión. Por ejemplo, pueden usarse agentes de unión tales como cloroformatos (por ejemplo, cloroformato de isopropilo), cloruros de ácidos (por ejemplo, cloruro de pivaloílo), equivalentes de fosgeno (por ejemplo, CDI), carbodiimidas (por ejemplo, EDAC-HCl) y carbodiimidas con HOBT, N-hidroxisuccinimida, PFP, y semejantes, en lugar del HATU.

Esquema 1-G



[00430] En algunas realizaciones, también pueden contemplarse estrategias que comprenden grupos protectores alternativos para proporcionar compuestos relacionados con el compuesto de fórmula **1-A**. Por ejemplo, un compuesto de fórmula **1-A'** puede sintetizarse a partir del compuesto de fórmula **1-H'** en un protocolo de síntesis de dos pasos, como se indica en el **Esquema 1-I**. Los grupos protectores de sililo pueden cortarse con TBAF para proporcionar el ácido carboxílico **1-I'**, después de lo cual puede agregarse un agente de unión bajo condiciones apropiadas para proporcionar el macrociclo **1-A'**. Por ejemplo, la amina **1-I'** puede disolverse en un solvente aprótico polar, tal como DMF, y luego puede tratarse con un agente de unión, tal como TBTU, HATU, HBTU, PyBOP, PyBrOP, EDAC-HCl con HOBT, DCC con HOBT, y semejantes, para proporcionar el macrociclo **1-A'**.

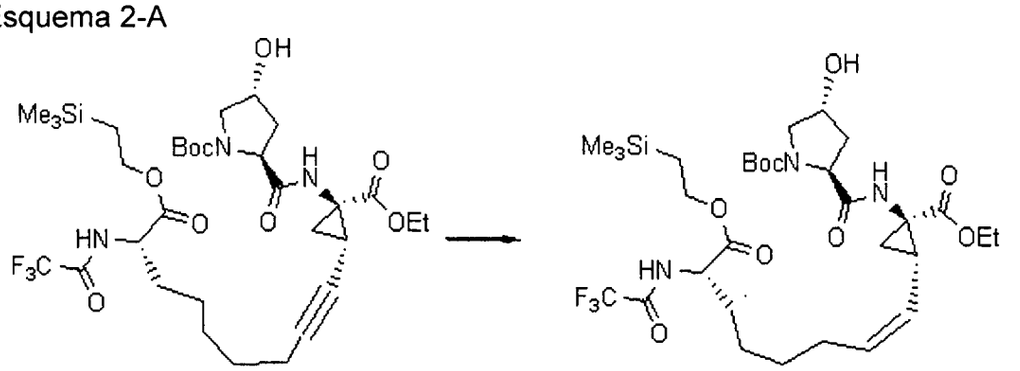
Esquema 1-I



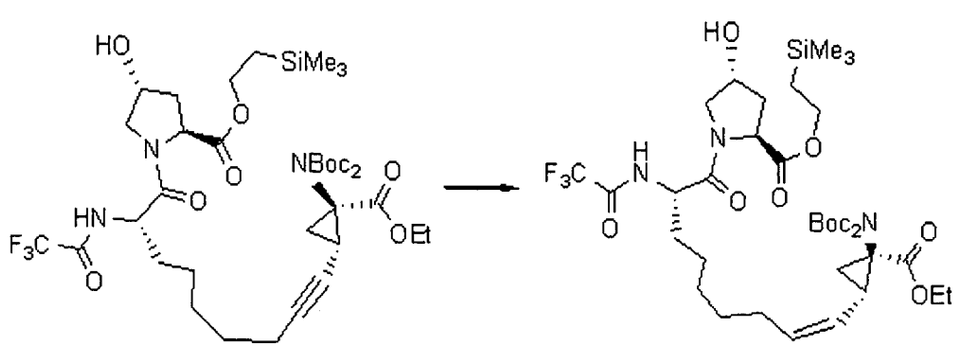
1-H' 1-I'

[00431] En algunas realizaciones, el compuesto **1-D** y el compuesto **1-H** pueden sintetizarse mediante la reducción de un enlace triple carbono-carbono, como se indica en el **Esquema 2-A**.

Esquema 2-A



2-A 1-D



2-B 1-H

[00432] En un ejemplo de realización, el enlace triple en el compuesto de fórmula **2-A** puede reducirse con hidrógeno gaseoso sobre un catalizador. Los catalizadores típicos para la hidrogenación selectiva de enlaces triples en enlaces dobles son el catalizador de Lindlar ($Pd/CaCO_3$:Pb envenenado), el catalizador de Lindlar con quinolina, $Pd/CaCO_3$ con quinolina, $Pd/BaSO_4$ con quinolina, $Pd/CaCO_3$ con piridina, $Pd/BaSO_4$ con piridina, y semejantes. Por

ejemplo, en una realización típica, el enlace triple en el compuesto **2-A** puede reducirse con hidrógeno gaseoso sobre $Pd/BaSO_4$ en presencia de quinolina.

[00433] En un ejemplo de realización, el enlace triple en el compuesto **2-B** puede reducirse con hidrógeno gaseoso sobre un catalizador. Los catalizadores típicos para la hidrogenación selectiva de enlaces triples en enlaces dobles son el catalizador de Lindlar ($Pd/CaCO_3$:Pb envenenado), el catalizador de Lindlar con quinolina, $Pd/CaCO_3$ con quinolina, $Pd/BaSO_4$ con quinolina, $Pd/CaCO_3$ con piridina, $Pd/BaSO_4$ con piridina, y semejantes. Por ejemplo, en una realización típica, el enlace triple en el compuesto **2-B** puede reducirse con hidrógeno gaseoso sobre $Pd/BaSO_4$ en presencia de quinolina.

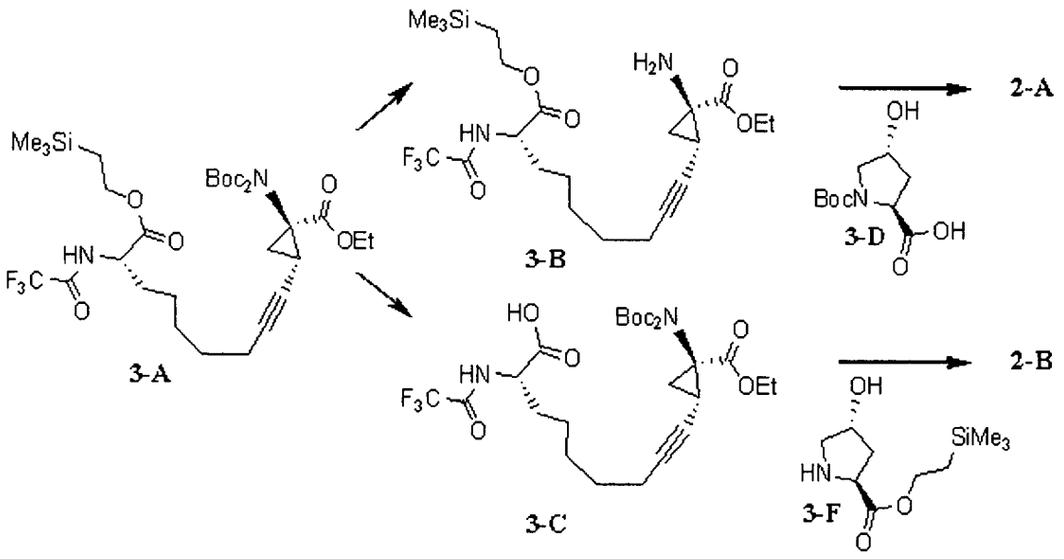
[00434] En algunas realizaciones, el intermediario común **3-A** puede usarse para sintetizar el tripéptido de fórmula **2-A** y el tripéptido de formula **2-B** en un procedimiento de dos pasos.

[00435] En un ejemplo de realización, el tripéptido de fórmula **2-A** puede sintetizarse a partir del dipéptido protegido en forma ortogonal de fórmula **3-A**. En una realización, los grupos protectores Boc pueden cortarse para proporcionar el compuesto **3-B**. Por ejemplo, en una realización típica, los grupos protectores Boc pueden eliminarse con ácido clorhídrico en un solvente etéreo (por ejemplo, HCl-dioxano) para proporcionar la sal de HCl de la amina **3-B**. La sal de HCl de la amina **3-B** puede tratarse con *N*-Boc 4-hidroxiprolina bajo condiciones apropiadas para proporcionar el compuesto **2-A**. Por ejemplo, la sal de HCl de **3-B** puede disolverse en un solvente aprótico polar, tal como DMF, y luego puede tratarse con *N*-Boc 4-hidroxiprolina y un agente de unión, tal como TBTU, HATU, HBTU, PyBOP, PyBrOP, y semejantes, para proporcionar el macrociclo **1-A**. En una realización típica, **3-B** puede disolverse en DMF, y luego puede tratarse con *N*-Boc 4-hidroxiprolina y HATU en presencia de DIEA. Ha de apreciarse que en este sistema también pueden aplicarse otras condiciones de unión. Por ejemplo, pueden usarse agentes de unión tales como cloroformatos (por ejemplo, cloroformato de isopropilo), cloruros de ácidos (por ejemplo, cloruro de pivaloílo), equivalentes de fosgeno (por ejemplo, CDI), carbodiimidas (por ejemplo, EDAC-HCl) y carbodiimidas

con HOBT, N-hidroxisuccinimida, PFP, y semejantes, en lugar del HATU. Adicionalmente, es posible cambiar el orden de adición de los agentes de unión y los sustratos para optimizar el rendimiento.

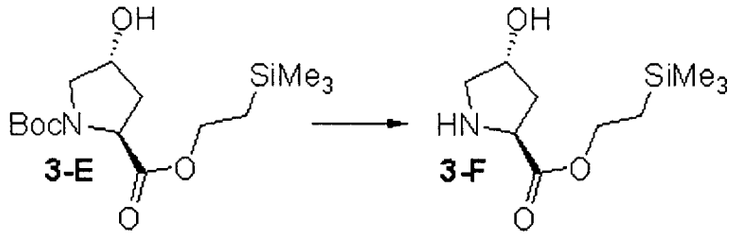
[00436] En un ejemplo de realización, el tripéptido de fórmula **2-B** puede sintetizarse a partir del dipéptido protegido en forma ortogonal de fórmula **3-A**. En una realización, el grupo protector de sililo puede cortarse para proporcionar el compuesto de fórmula **3-C**. Por ejemplo, en una realización típica, el grupo protector de sililo puede eliminarse con TBAF en un solvente etéreo (por ejemplo, TBAF en THF) para proporcionar el ácido carboxílico **3-C**. El ácido carboxílico **3-C** puede hacerse reaccionar con 4-hidroxiprolina protegida con sililo (**3-E**) bajo condiciones apropiadas para proporcionar el compuesto **2-B**. Por ejemplo, la sal de HCl de **3-E** puede tratarse con el ácido carboxílico **3-C** y un agente de unión, tal como TBTU, HATU, HBTU, PyBOP, PyBrOP, y semejantes, con DMF como solvente, para proporcionar el tripéptido **2-B**. En una realización típica, la sal de HCl de **3-E** puede disolverse en DMF, y luego puede tratarse con el ácido carboxílico **3-C** y HATU en presencia de DIEA. Ha de apreciarse que en este sistema también pueden aplicarse otras condiciones de unión. Por ejemplo, pueden usarse agentes de unión tales como cloroformatos (por ejemplo, cloroformato de isopropilo), cloruros de ácidos (por ejemplo, cloruro de pivaloílo), equivalentes de fosgeno (por ejemplo, CDI), carbodiimidas (por ejemplo, EDAC-HCl) y carbodiimidas con HOBT, N-hidroxisuccinimida, PFP, y semejantes, en lugar del HATU. Adicionalmente, es posible cambiar el orden de adición de los agentes de unión y los sustratos para optimizar el rendimiento.

Esquema 3



[00437] En algunas realizaciones, como se indica en el Esquema **3-A**, el compuesto de fórmula **3-F** puede sintetizarse a partir del compuesto de fórmula **3-E**. Por ejemplo, el compuesto de fórmula **3-E** puede tratarse con un ácido en un solvente etéreo para proporcionar el compuesto de fórmula **3-F**. En una realización típica, el compuesto de fórmula **3-E** puede tratarse con ácido clorhídrico en dioxano para proporcionar el compuesto de fórmula **3-F**

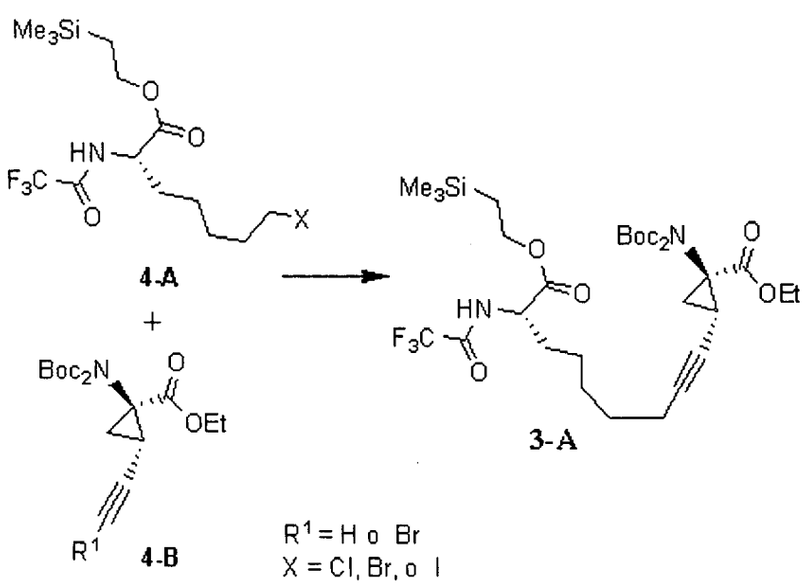
Esquema 3-A



[00438] En algunas realizaciones, el compuesto **3-A** puede sintetizarse usando un haluro de alquilo de fórmula **4-A** y un alquino de fórmula **4-B**, como se observa en el **Esquema 4**. En algunas realizaciones, el haluro de alquilo **4-A** puede convertirse en un compuesto organometálico, y luego puede unirse con el alquino **4-B** en presencia de un catalizador. En una realización típica, el haluro de alquilo **4-A**, donde **X** es I, puede convertirse en un compuesto de organocinc, y luego puede unirse con el alquino **4-B**, donde R^1 es bromo, en presencia de complejo de CuLi. Por ejemplo, el haluro de alquilo **4-A**, donde **X** es I, puede agregarse a polvo de cinc en THF para proporcionar un intermediario de organocinc, el intermediario de organocinc puede transferirse

posteriormente a una solución de complejo de CuLi (formado con CuCN y LiCl en THF). El complejo de organocinc-cobre puede tratarse con el alquino **4-B**, donde $\mathbf{R^1}$ es bromo, a una temperatura reducida, y la reacción puede proceder libremente hasta completarse, momento en el cual puede aislarse el compuesto de fórmula **3-A**.

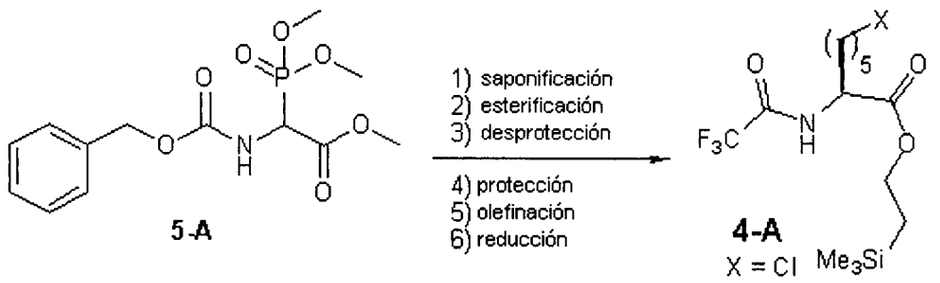
Esquema 4



[00439] En algunas realizaciones, el hidrógeno terminal del alquino **4-B**, donde $\mathbf{R^1}$ es hidrógeno, puede desprotonarse con una base, y luego puede alquilarse el haluro de alquilo **4-A** bajo condiciones apropiadas. Por ejemplo, la base puede ser K_2CO_3, Cs_2CO_3 LDA, LiHMDS, KHMDS iPrMgX, EtMgX, PhMgX, Et_2Zn, BuLi, sec-BuLi, NaH, KH, y semejantes. Adicionalmente, en algunas realizaciones, la alquilación catalizada con paladio del alquino **4-B**, donde $\mathbf{R^1}$ es hidrógeno, puede efectuarse usando las condiciones desarrolladas por el grupo de Fu (Eckhardt y Fu, "The First Applications of Carbene Ligands in Cross-Couplings of Alkyl Electrophiles: Sonogashira Reactions of Unactivated Alkyl Bromides and Iodides" *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 13642-13643, que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad).

[00440] En algunas realizaciones, el haluro de alquilo **4-A** puede sintetizarse a partir de (±) Cbz-α-fosfonoglicinato de trimetilo **5-A** en un procedimiento de seis pasos, como se indica en el **Esquema 5**.

Esquema 5

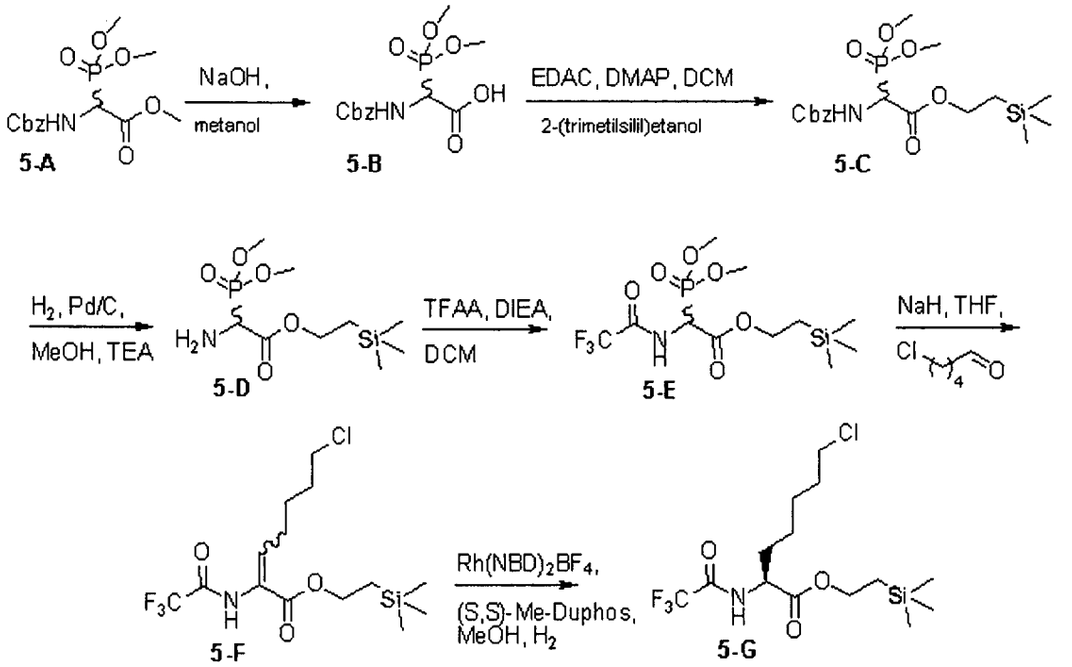


(±) Cbz-α-fosfonoglicinato de trimetilo

[00441] En una realización típica, la síntesis de seis pasos indicada en el **Esquema 5-A** permite obtener el haluro de alquilo **4-A** deseado, donde **X** es cloruro, con un buen rendimiento general y con un exceso enantiomérico alto. El éster de ácido carboxílico **5-A** puede saponificarse usando una base acuosa. Por ejemplo, en una realización típica, el éster de ácido carboxílico **5-A** puede saponificarse usando NaOH acuoso en MeOH y acidificarse para proporcionar el ácido carboxílico **5-B**. El ácido carboxílico **5-B** puede convertirse en el éster de sililo **5-C** usando 2-(trimetilsilil)etanol y condiciones de unión apropiadas. Por ejemplo, en una realización típica, el ácido carboxílico **5-B** puede convertirse en el éster de sililo **5-C** usando 2-(trimetilsilil)etanol con EDAC y DMAP en cloruro de metileno. Después, el grupo protector Cbz en el éster de sililo **5-C** puede eliminarse para proporcionar el éster de amino **5-D**. En una realización típica, el grupo protector Cbz en el éster de sililo **5-C** puede eliminarse por hidrogenólisis. Por ejemplo, la hidrogenólisis puede realizarse usando 10% de Pd/C con metanol como solvente, en presencia de TEA, bajo una atmósfera de hidrógeno. La amina libre del éster de amino **5-D** puede protegerse posteriormente para proporcionar la trifluoroacetil amida **5-E**. En una realización típica, la amina libre puede convertirse en la trifluoroacetil amida usando TFAA en cloruro de metileno en presencia de DIEA. La trifluoroacetil amida **5-E** puede condensarse posteriormente con 5-cloropentanal para proporcionar el éster α,β-insaturado de amino **5-F**. En una realización típica, la trifluoroacetil amida **5-E** puede tratarse con NaH en THF, y luego puede agregarse 5-cloropentanal en tolueno, que se prepara mediante la reducción de 5-cloropentanoato de

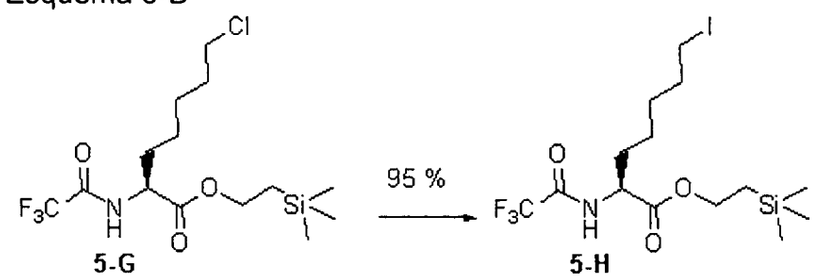
metilo con DIBALH, para proporcionar el éster α,β-insaturado de amino **5-F**. El centro estereogénico del haluro de alquilo **5-G** puede generarse por hidrogenación homogéna. En una realización, el centro estereogénico del haluro de alquilo **5-G** puede generarse por hidrogenación, usando Rh-(S,S)-Me-Duphos como catalizador y metanol como solvente. Por ejemplo, el haluro de alquilo **5-G** puede aislarse con 99% de rendimiento y con un de 99% mediante la hidrogenación de **5-F**, usando $Rh(NBD)_2BF_4$ como fuente de rodio y (*S*,*S*)-Me-Duphos como ligando quiral en metanol. En algunas realizaciones, pueden usarse catalizadores de rodio catiónicos y neutros alternativos en la reacción de hidrogenación, por ejemplo, $Rh(COD)_2BF_4$, $Rh(COD)_2SO_3CF_3$, $Rh(NBD)_2SO_3CF_3$, $[Rh(COD)Cl]_2$, $[Rh(NBD)Cl]_2$, y semejantes. En algunas realizaciones, pueden usarse catalizadores de iridio catiónicos y neutros alternativos en la reacción de hidrogenación, por ejemplo, $Ir(COD)_2BF_4$, $Ir(COD)_2SO_3CF_3$, $Ir(NBD)_2SO_3CF_3$, $[Ir(COD)Cl]_2$, $[Ir(NBD)Cl]_2$, y semejantes. En algunas realizaciones, pueden usarse ligandos quirales alternativos en la reacción de hidrogenación. Por ejemplo, los liganods quirales pueden ser (*S*,*S*,*R*,*R*)-TANGPHOS, BINAP, (*R*,*R*)-DiPAMP, (*S*,*S*)-DiPAMP, DIOP, (R)-MeO-BIPHEP, (*R*,*R*)-Et-BPE, (*S*,*S*)-Et-BPE, (*R*,*R*)-Me-BPE, (*S*,*S*)-Me-BPE, SEGPHOS, y semejantes. En la reacción de hidrogenación asimétrica también pueden usarse otros ligandos y catalizadores metálicos conocidos en la técnica que no hayan sido mencionados con anterioridad.

Esquema 5-A



[00442] En algunas realizaciones, el haluro de alquilo **5-G** (**4-A**, donde **X** es Cl) puede convertirse en el haluro de alquilo **5-H** (**4-A**, donde **X** es I) usando una reacción de Finkelstein. Por ejemplo, el haluro de alquilo **5-G** puede calentarse con NaI en acetona para proporcionar el haluro de alquilo **5-H** (Corey y Helal, "An Efficient Catalytic Stereoselective Route to a Key Intermediate for the Synthesis of the Long-Lived PGI_2 Analog ZK 96480 (Cicaprost™)", *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *43*, 7511-7514, que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad).

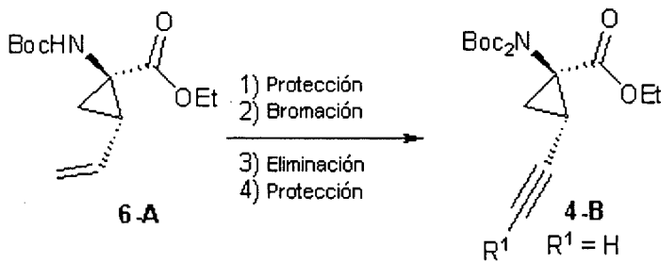
Esquema 5-B



[00443] El intermediario **4-A**, donde R^1 es hidrógeno, puede sintetizarse a partir de **6-A**, que se prepara de acuerdo con el método de Beaulieu *et al.* (Beaulieu *et al.*, "Synthesis of (1*R*,2*S*)-**1**-Amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid Vinyl-ACCA Derivatives: Key Intermediates for the Preparation of Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS3 Protease", *J. Org. Chem.* **2005**, 70(15), 5869-

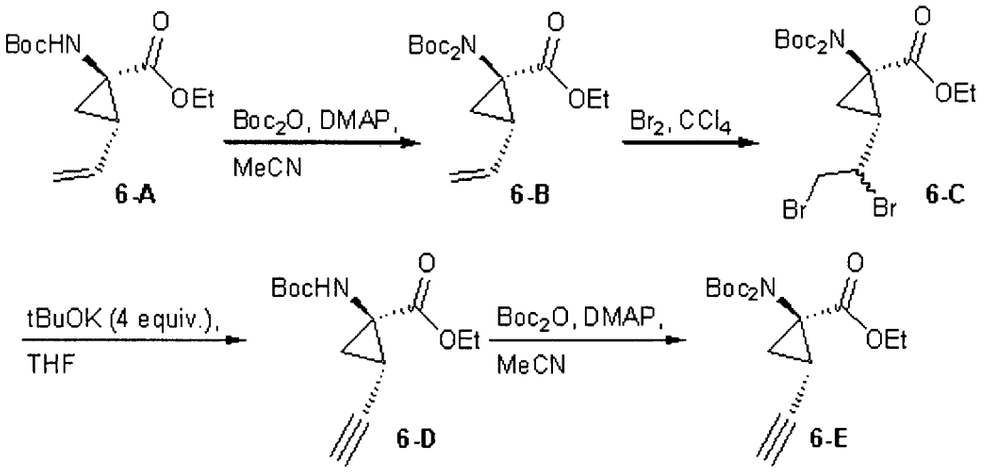
5879, incorporado en la presente documentación en su totalidad) en un protocolo de cuatro pasos, como se indica en el **Esquema 6**.

Esquema 6



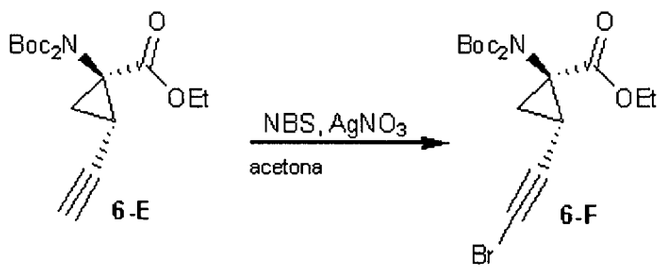
[00444] En una realización típica, la síntesis de cuatro pasos indicada en el **Esquema 6-A** permite obtener el alquino deseado **6-E** (**4-B**, donde **R^1** es hidrógeno) con un buen rendimiento general. En una realización, el éster de amino protegido con mono-Boc **6-A** puede convertirse en el éster de amino protegido con bis-Boc **6-B**. En una realización típica, el éster de amino protegido con mono-Boc **6-A** en MeCN puede tratarse con Boc_2O y DMAP para proporcionar el éster de amino protegido con bis-Boc **6-B**. Por ejemplo, puede agregarse Boc_2O (3 equiv.) y DMAP (0,3 equiv.) a una solución de **6-A** en MeCN para proporcionar el éster de amino protegido con bis-Boc **6-B**. En algunas realizaciones, el éster de amino protegido con bis-Boc **6-B** puede tratarse con Br_2 para proporcionar el dibromuro **6-C**. En una realización típica, el éster de amino protegido con bis-Boc **6-B** puede tratarse con Br_2 en CCl_4 para proporcionar el dibromuro **6-C**. En algunas realizaciones, el dibromuro **6-C** puede tratarse con una base para proporcionar el alquino protegido con mono-Boc **6-D**. Por ejemplo, la base puede ser ter-BuOK. En una realización típica, una solución del dibromuro **6-C** en THF puede tratarse con ter-BuOK (4 equiv. en THF) para proporcionar el alquino protegido con mono-Boc **6-D**. En una realización típica, el alquino protegido con mono-Boc **6-D** disuelto en MeCN puede tratarse con Boc_2O y DMAP para proporcionar el alquino protegido con bis-Boc **6-E**. Por ejemplo, puede agregarse Boc_2O (3 equiv.) y DMAP (0,2 equiv.) a una solución de **6-A** en MeCN para proporcionar el alquino protegido con bis-Boc **6-E** (**4-B**, donde **R^1** es hidrógeno) con un rendimiento elevado.

Esquema 6-A



[00445] En algunas realizaciones, el alquino terminal **6-E** puede convertirse además en el bromuro de alquinilo **6-F** (**4-B**, donde R^1 es bromo). En una realización típica, como se indica en el **Esquema 6-B**, puede agregarse NBS y $AgNO_3$ a una solución de **6-E** en acetona para proporcionar el bromuro de alquinilo **6-F** (**4-B**, donde R^1 es bromo) (Yoo et al., "Rhodium-Catalyzed Intramolecular [4 + 2] Cycloadditions of Alquinyl Halides", *Org. Lett.*, **2005**, 7 (26), 5853 -5856, que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia en su totalidad).

Esquema 6-B



Métodos para administrar un inhibidor de la infección del virus de hepatitis C (HCV)

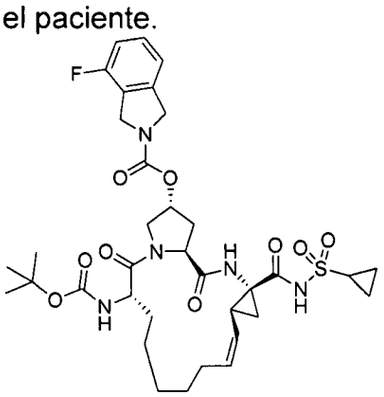
[00446] Se realizó un estudio con una dosis única ascendiente (SAD) del compuesto 100 en voluntarios saludables. El compuesto 100 se administró como monoterapia, con y sin alimento. Se evaluó la seguridad y el perfil farmacocinético de la dosis única del compuesto 100.

[00447] Se observaron los niveles del compuesto 100 en plasma en todos los grupos de dosis, y todas las dosis fueron bien toleradas después de la administración de la dosis única. Se observó una exposición mayor que la

anticipada cuando el compuesto 100 se administró con alimento, en comparación con la administración sin alimento.

[00448] La Publicación de Patente de los EEUU Nº 2005-0267018-A1, publicada el 1º de Diciembre de 2005, se incorpora en la presente documentación a modo de referencia, y particularmente con el fin de proporcionar descripciones de diversos términos usados en la presente documentación.

[00449] En una realización, se proporciona un método para administrar un inhibidor de la infección del virus de hepatitis C (HCV), que comprende administrarle a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto 100, o una sal, un éster o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, donde la administración se realiza en combinación con el consumo de alimentos por el paciente.



(**100**)

[00450] En algunas realizaciones, el compuesto **100**, o la sal, el éster o la prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, puede administrársele a un paciente mediante la administración oral de una composición farmacéutica que comprende el compuesto **100**, o la sal, el éster o la prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una sal aceptable para el uso farmacéutico del compuesto 100. En algunas realizaciones, la sal aceptable para el uso farmacéutico del compuesto **100** es una sal de sodio.

[00451] Como se indica en el Figura 1, cuando la administración del compuesto 100, o la sal, el éster o la prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, se realiza en combinación con el consumo de alimentos por el paciente, aumenta el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo

(AUC_{0-inf} después de una sola dosis o AUC_{0-24} en estado estable) para el compuesto 100, o un metabolito activo de éste. El consumo de alimentos por el paciente es efectivo para proporcionar una AUC_{0-inf} o una AUC_{0-24} que es mayor que cuando la administración no se realiza en combinación con el consumo de alimentos por el paciente. En algunas realizaciones, el consumo de alimentos por el paciente se realiza de forma sustancialmente simultánea con la administración del compuesto 100, o la sal, el éster o la prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico.

[00452] En otra realización, se proporciona un método para administrar un inhibidor de la infección del virus de hepatitis C (HCV), que comprende administrarle a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto 100, o una sal, un éster o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico; y proporcionarle información al paciente que indica que la administración del compuesto 100, o la sal, el éster o la prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, debería ser acompañada por el consumo de alimento. En una realización, el compuesto 100, o una sal, un éster o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, se le administra a un paciente mediante la administración oral de una composición farmacéutica que comprende el compuesto 100, o una sal, un éster o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una sal aceptable para el uso farmacéutico del compuesto 100. En algunas realizaciones, la sal aceptable para el uso farmacéutico puede ser una sal de sodio.

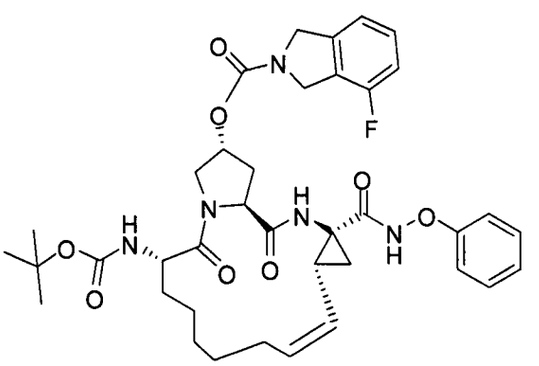
[00453] En otra realización, se proporciona un método para distribuir una forma de dosificación oral, que comprende distribuir una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica comprende un compuesto 100, o una sal, un éster o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico; y distribuir concomitantemente información que indica que la administración de la composición farmacéutica debería ser acompañada por el consumo de alimento.

EJEMPLOS

Preparación de Inhibidores de NS3

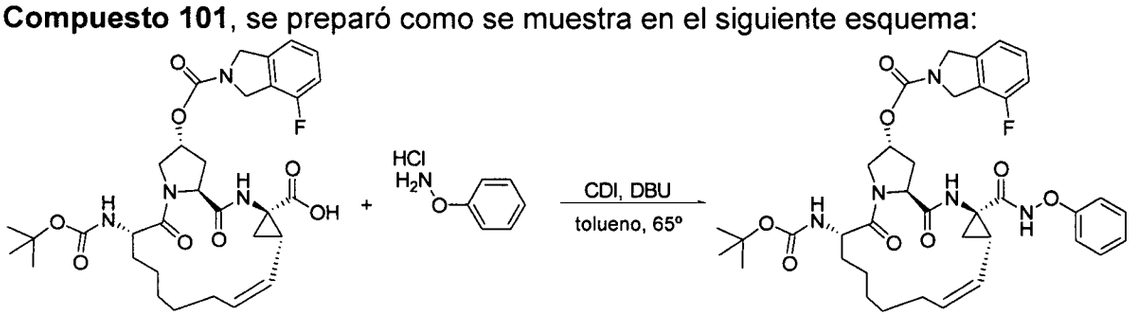
[00454] Los inhibidores de la proteasa del HCV en las siguientes secciones pueden prepararse de acuerdo a los procedimientos y esquemas que se indican en cada sección. Las numeraciones en cada una de las siguientes secciones de preparación de inhibidores de NS3 tienen significado solamente para la sección específica en particular, y no deben interpretarse o confundirse con la misma numeración en otras secciones.

Ejemplo 1



Compuesto 101

[00455] El 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-14a-(fenoxicarbamoil)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 101**, se preparó como se muestra en el siguiente esquema:

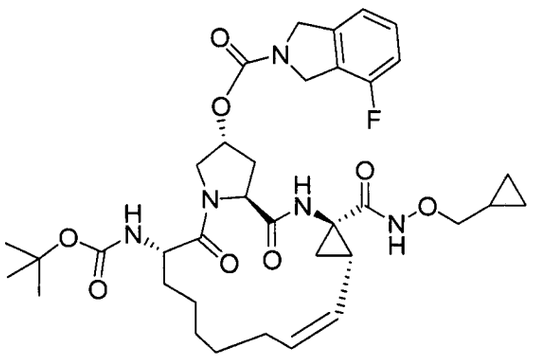


Intermediario 1
(WO 2007/015824)

[00456] El **Intermediario 1** (0,050 g, 0,078 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (0,0181 g, 0,111 mmol) en tolueno se agitó a 65 °C durante 2 horas. Se agregaron 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,036 mL, 0,24 mmol) y clorhidrato de O-fenilhidroxilamina (0,017 g, 0,12 mmol) y la reacción se agitó a

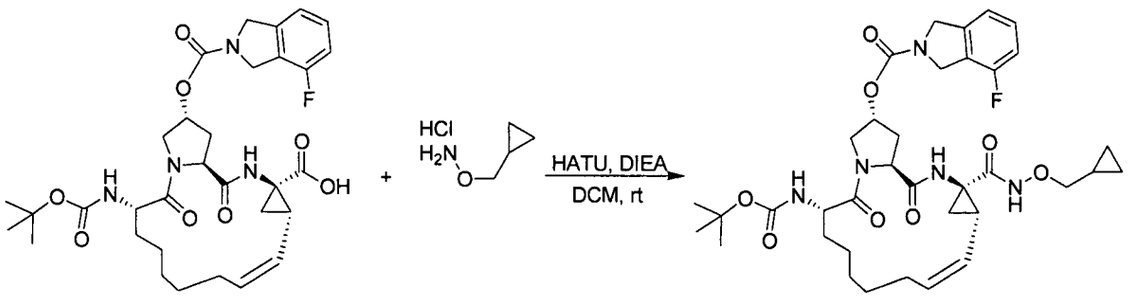
65 °C durante 18 horas y luego se agregó agua (5 mL) y la reacción se acidificó con $KHSO_4$ saturado hasta que el pH llegó a 3-4. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía para dar 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-14a-(fenoxicarbamoil)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 101**, (0,027 g, 47%) como un sólido blanco. MS: Calculado: 719,3; Hallado: $[M+H]^+$ 720,1. ^1H RMN (400 MHz, d^6-DMSO) 11,52 (s, 1H), 8,78 & 8,76 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,08-7,10 (m, 3H), 6,99 (m, 3H), 5,45 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,62 (s, 4H), 4,41 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,02-1,73 (m, 20H).

Ejemplo 2



Compuesto 102

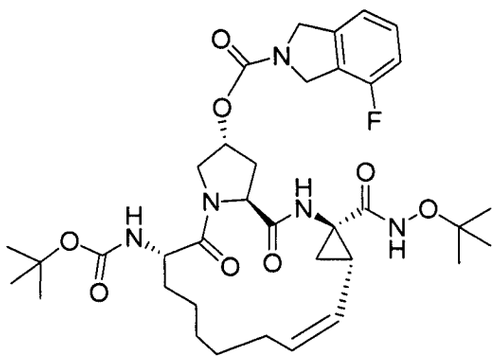
[00457] El 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-14a-(ciclopropilmetoxicarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 102**, se preparó como se muestra en el siguiente esquema:



Intermediario 1
(WO 2007/015824)

[00458] Al **Intermediario 1** (0,075 g, 0,119 mmol), clorhidrato de O-(ciclopropilmetil)hidroxilamina (0,016 g, 0,18 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,0454 g, 0,119 mmol) en DMF (3 mL) se agregó diisopropiletilamina (d = 0,742 g/mL) (0,052 mL, 0,30 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas se agregó el H_2O (5 mL) y se acidificó con $KHSO_4$ saturado hasta pH=3~4. La mezcla se extrajo con éter etílico (20 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía para dar 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-14a-(ciclopropilmetoxicarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo , el **Compuesto 102**, (0,042 g, 61%) como un sólido blanco. MS: Calculado: 697,4; Hallado: $[M+H]^+$ 698,1. ^1H RMN (400 MHz, d^6-DMSO). 10,62 (s, 1H), 8,63 & 8,61 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,02-7,18 (m, 3H), 5,47 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,62 & 4,61 (s, 4H), 4,40 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,00-1,68 (m, 21H), 0,44 (m, 2H), 0,20 (m, 2H).

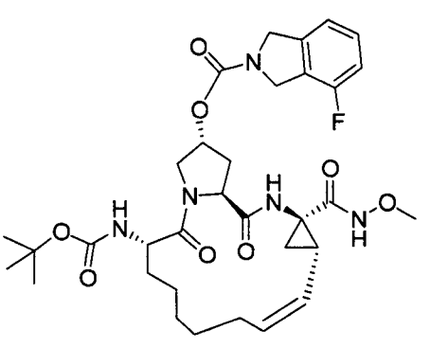
Ejemplo 3



Compuesto 103

[00459] El 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(tert-butoxicarbamoil)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo , el **Compuesto 103**, se preparó en una forma similar a la que se describe para el **Compuesto 102** en el **Ejemplo 2**, excepto que se usó clorhidrato de O-tert-butil-hidroxilamina en lugar de clorhidrato de O-(ciclopropilmetil)hidroxilamina . MS: Calculado: 699,4; Hallado: $[M-H]^+$ 698,4. ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-DMSO) 10,03 (s, 1H), 8,87 & 8,84 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 5,49 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,67 (s, 4H), 4,46 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,04-1,68 (m, 29H).

Ejemplo 4

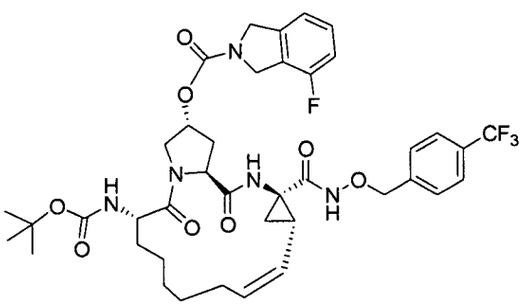


Compuesto 104

[00460] El 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-14a-(metoxicarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 104**, se preparó en una forma similar a la que se describe para el

Compuesto 102 en el **Ejemplo 2**, excepto que se usó clorhidrato de O-metilhidroxilamina en lugar clorhidrato de O-(ciclopropilmetil)hidroxilamina . MS: Calculado: 657,3; Hallado: $[M-H]^+$ 656,3. ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-DMSO) 10,75 (s, 1H), 8,63 & 8,61 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,09-7,20 (m, 3H), 5,46 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,67 & 4,66 (s, 4H), 4,40 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,07-1,69 (m, 20H).

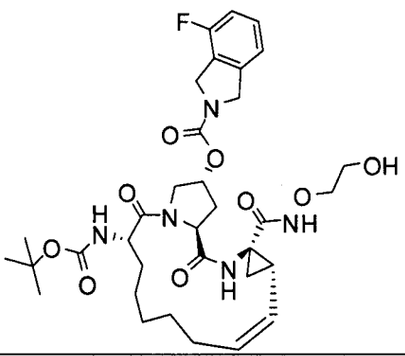
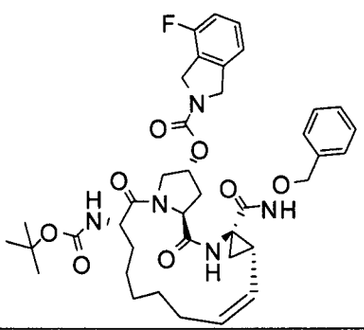
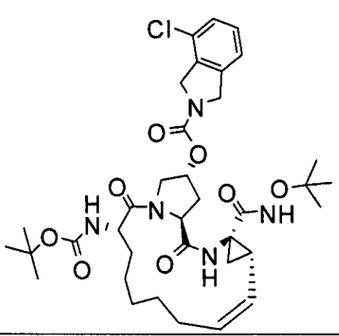
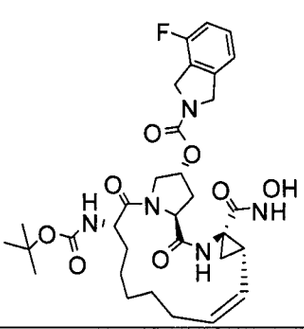
Ejemplo 5

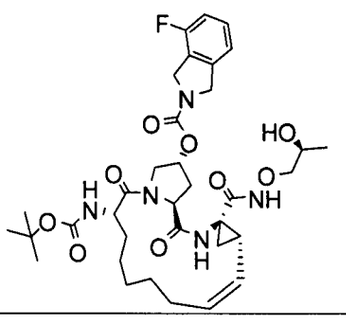


Compuesto 105

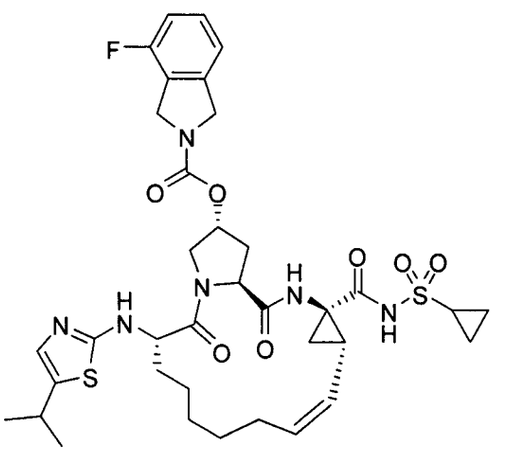
[00461] El 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,Z)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-14a-(4-(trifluotometil)benciloxicarbamoil)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 105**, se preparó en una forma similar a la que se describe para el **Compuesto 102** en el **Ejemplo 3**, excepto que se usó O-(4-(trifluorometil)bencil)hidroxilamina en lugar de clorhidrato de O-(ciclopropilmetil)hidroxilamina . ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-DMSO) 10,86 (s, 1H), 8,69 & 8,67 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,09-7,21 (m, 3H), 5,47 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,67 & 4,66 (s, 4H), 4,39 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,07-1,66 (m, 20H).

Tabla 1: Ejemplos adicionales de compuestos preparados usando los procedimientos de los Ejemplos 1-3

Compuesto	Estructura	Datos de Esp. de Masa	Ejemplo de Procedimiento usado
106		(APCI+) m/z 688 (M+1)	3
107		(APCI+) m/z 734 (M+1)	3
108		(APCI+) m/z 717 (M+1)	1
109		(APCI+) m/z 632 (M-1)	1

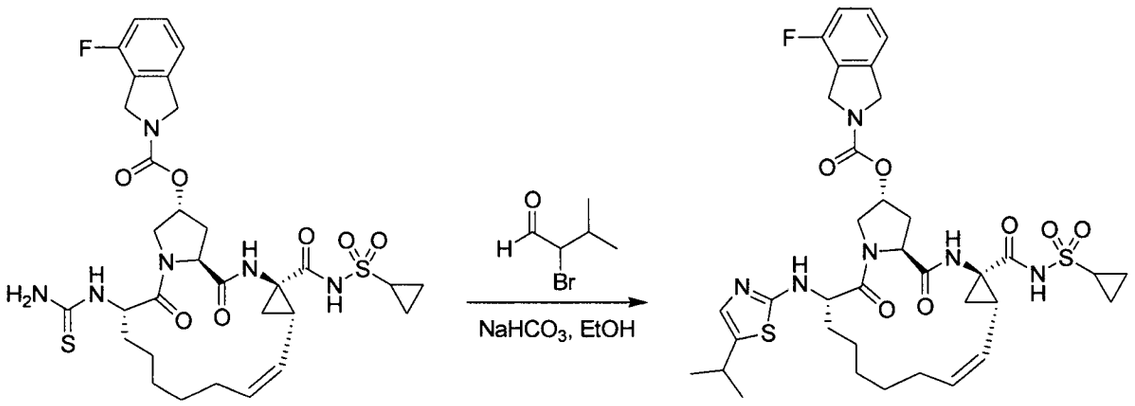
Compuesto	Estructura	Datos de Esp. de Masa	Ejemplo de Procedimiento usado
110		(APCI+) m/z 702 (M+1)	3

Ejemplo 6



Compuesto 201

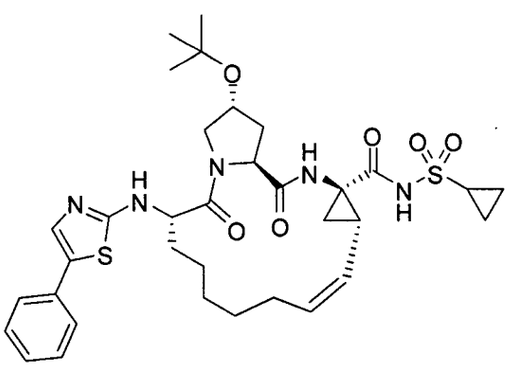
[00462] El 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-6-(5-isopropiltiazol-2-ilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 201**, se preparó como sigue:



Intermediario 2
(WO 2007/015824)

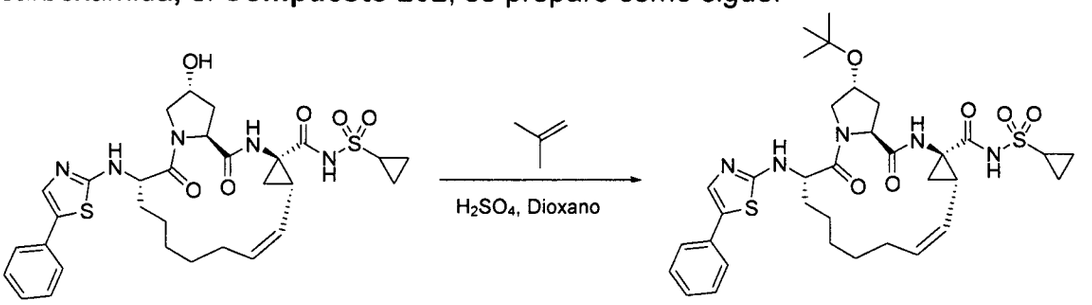
[00463] Se mezclaron 2-bromo-3-metilbutanal (110mg, 0,434 mmol) y **Intermediario 2** (150 mg, 0,217 mmol) y $NaHCO_3$ (182 mg, 2,17 mmol) en un vial de 4 ml de EtOH equipado con una varilla de agitación. Se selló y se calentó a 100 °C durante 20 minutos con agitación. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y se recargó con más 2-bromo-3-metilbutanal (110 mg, 0,434 mmol), se selló y se calentó a 100 °C durante 10 minutos luego se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en fase reversa (Biotage SP4). El sólido blanco resultante luego se trituró en hexanos y se filtró para dar 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-6-(5-isopropiltiazol-2-ilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 201,** (98 mg, 0,13 mmol, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (APCI-) m/z 755,3 (MH^-).

Ejemplo 7



Compuesto 202

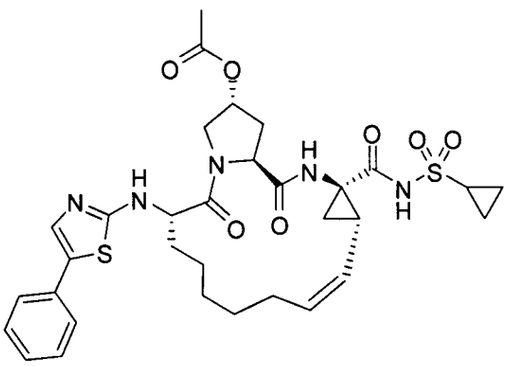
[00464] La (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,Z)-2-tert-butoxi-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(5-feniltiazol-2-ilamino)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, el **Compuesto 202**, se preparó como sigue:



Intermediario 3 (WO 2007/015824)

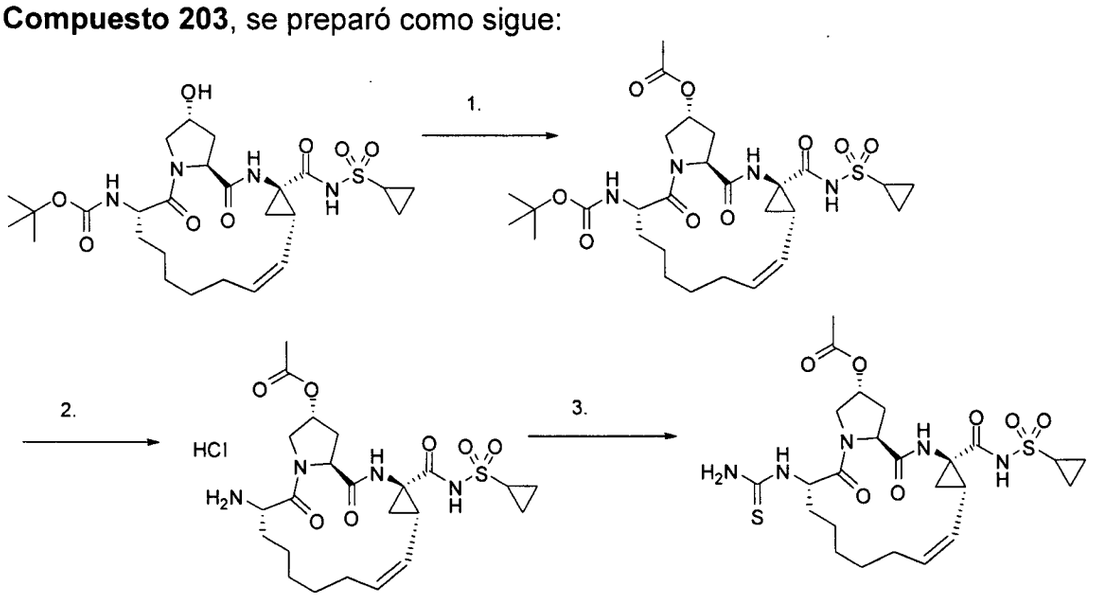
[00465] Al **Intermediario 3** (22 mg, 0,035 mmol) en dioxano (0,5 mL) se agregó H_2SO_4 (0,0004 mL, 0,007 mmol) en un recipiente de reacción de alta presión de 2 ml con una barra de agitación. La mezcla resultante se enfrió a −78 °C y se inyectó 2-metilprop-1-eno en el vial hasta que aproximadamente 0,1 mL de 2-metilprop-1-eno precipitaron en el vial. La reacción se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas luego se volvió a enfriar a −78 °C y se retiró el sello para permitir que se evaporara el 2-metilprop-1-eno. Después de concentrar al vacío la reacción se purificó por cromatografía en fase reversa para dar (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,Z)-2-tert-butoxi-N-(ciclopropilsulfonil)-5,16-dioxo-6-(5-feniltiazol-2-ilamino)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, el **Compuesto 202**, (2 mg, 0,0029 mmol, 8,3% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (APCI-) m/z 682,4 (MH^-).

Ejemplo 8



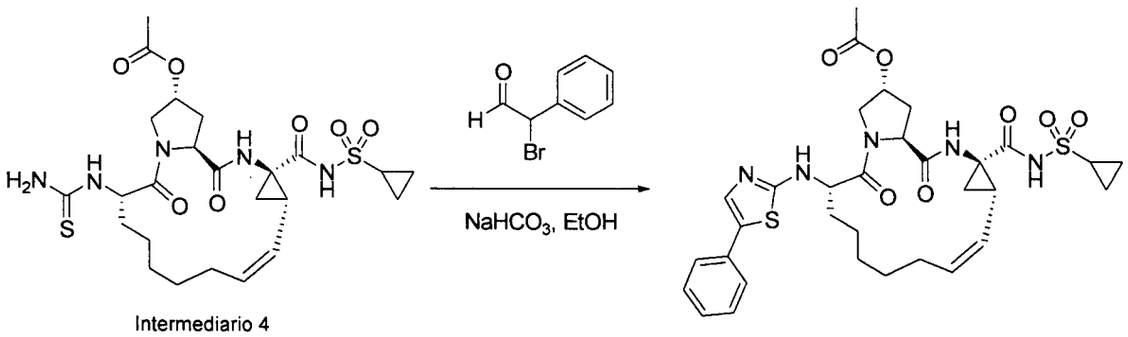
Compuesto 203

[00466] El compuesto del título, acetato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-6-(5-feniltiazol-2-ilamino)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 203**, se preparó como sigue:



Intermediario 4

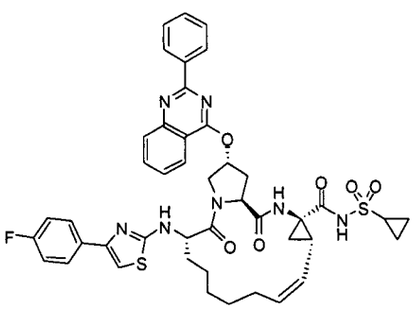
1. Cloruro de acetilo (1,2 eq), piridina (15 eq), en THF, temperatura ambiente 3 horas, 59%. 2. HCl 4M/dioxano (15 eq), 30 minutos, 100% 3. (a) trietilamina (5 eq), Tio-carbonildiimidazol (1,5 eq), en THF, 1 hora, temperatura ambiente (b) amoníaco (~10 eq burbujeo), 1hr, temperatura ambiente, 65%.



Intermediario 4

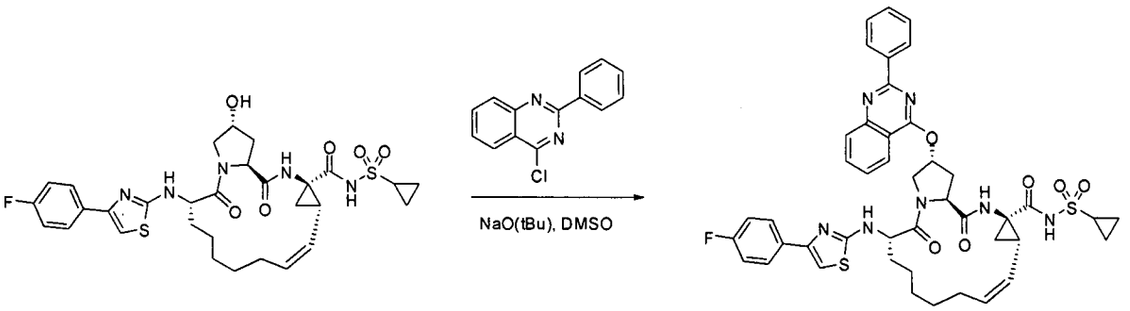
[00467] El **Intermediario 4** (70 mg, 0,12 mmol) se disolvió en 1 mL EtOH y a esta solución se agregó $NaHCO_3$ (103 mg, 1,23 mmol) y 2-bromo-2-fenilacetaldehido (61 mg, 0,31 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100° C durante 10 minutos. La reacción se concentró al vacío *y* se purificó por cromatografía en fase reversa para dar acetato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-6-(5-feniltiazol-2-ilamino)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo , el **Compuesto 203**, (50 mg, 0,075 mmol, 61% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (APCI-) m/z 668,4 (MH^-).

Ejemplo 9



Compuesto 204

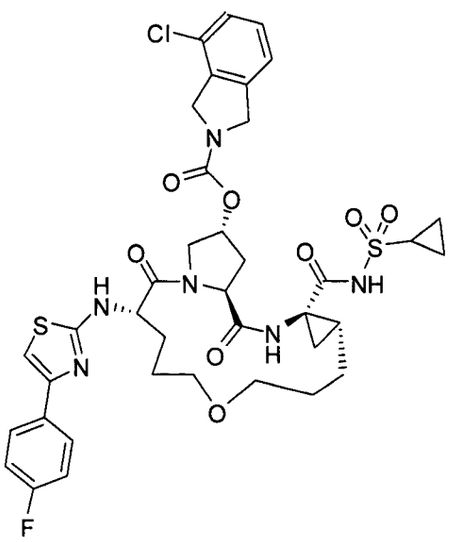
[00468] (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)-5,16-dioxo-2-(2-fenilquinazolin-4-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, el **Compuesto 204**, se preparó como sigue:



Intermediario 3
(WO 2007/015824)

A una solución de dimetilsulfóxido (0,16 ml) de **Intermediario 3** (10 mg, 0,0155 mmol) se agregó tBuONa (4,46 mg, 0,0465 mmol) a temperatura ambiente en una porción. La reacción se agitó durante 30 minutos se agregó la 4-cloro-2-fenilquinazolina (4,03 mg, 0,0163 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción luego se detuvo con ácido cítrico helado (10%, aq) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se lavó con ácido cítrico y salmuera, luego se secó (Na_2SO_4). El material crudo se purificó por cromatografía en columna en fase reversa (25 a 95% MeCN/agua), para obtener el producto como un sólido blanco. LCMS (APCI+) m/z 850,2 (MH^+).

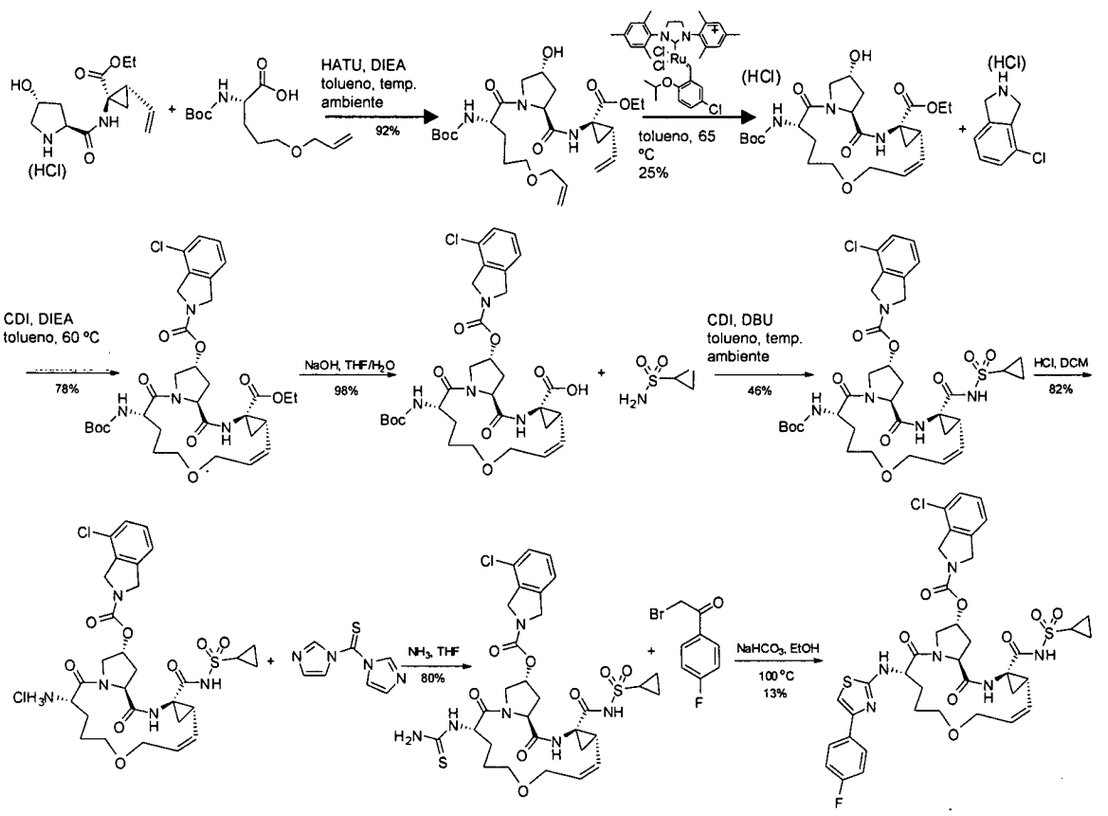
Ejemplo 10



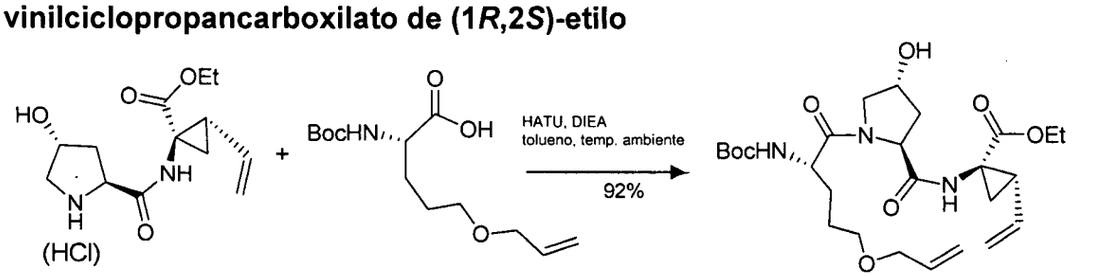
Compuesto 246

[00469] El compuesto del título, 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*R*,14a*R*,16a*S*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-6-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)-5,16-dioxohexadecahidro-1*H*-

ciclopropa[e]pirrolo[2,1-i][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo , el **Compuesto 246**, se preparó como se muestra en el siguiente esquema:



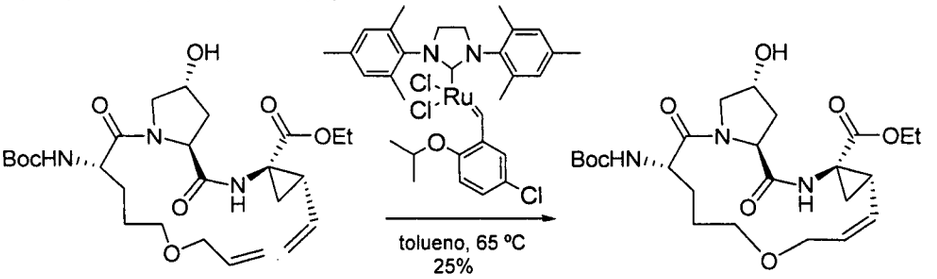
Paso 1: Síntesis de 1-((2*S*,4*R*)-1-((*S*)-5-(aliloxi)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pentanoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropancarboxilato de (1*R*,2*S*)-etilo



[00470] A sal clorhidrato de (1*R*,2*S*)-etil-1-((2*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropancarboxilato (WO2005095403) (2,44 g, 7,76 mmol), ácido (*S*)-5-(aliloxi)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-pentanoico (WO2004094452) (2,02 g, 7,39 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (3,09 g, 8,13 mmol) en tolueno (36 mL) y MeCN (4 mL) se agregó diisopropiletilamina (2,58 mL, 14,78 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó acetato de etilo (30 mL) y

agua (20 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo) para dar 1-((2*S*,4*R*)-1-((*S*)-5-(aliloxi)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pentanoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropancarboxilato de (1*R*,2*S*)-etilo como un sólido ceroso blanco (3,55 g, 92%). MS: Calculado: 523; Hallado: $[M+H]^+$ 524.

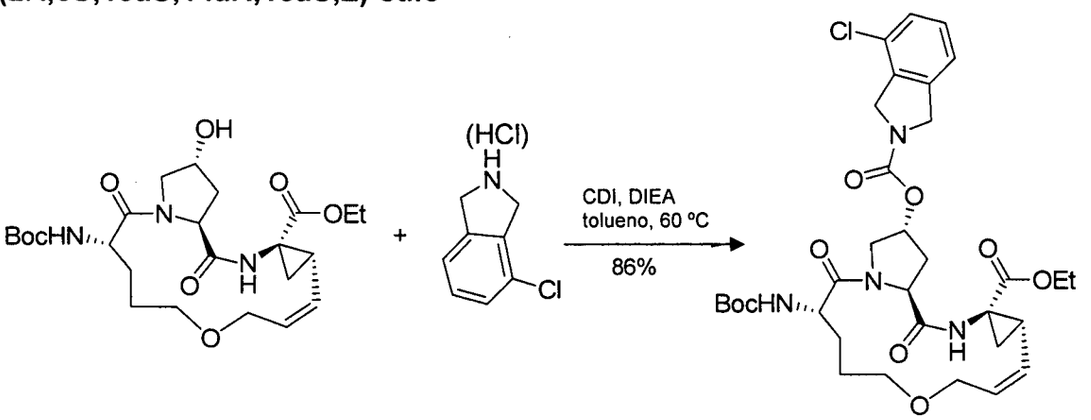
Paso 2: Síntesis de 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(e)pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-etilo



[00471] Se desgasificó 1-((2*S*,4*R*)-1-((*S*)-5-(aliloxi)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pentanoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropancarboxilato de (1*R*,2*S*)-etilo (3,55 g, 6,78 mmol) en tolueno (750 mL) burbujeando una corriente de nitrógeno a través de la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó cloruro de (5-cloro-2-isopropoxibenciliden)(1,3-dimesitilimidazolidin-2-il)rutenio(V) (0,090 g, 0,14 mmol) a la mezcla y la mezcla se calentó a 68 °C (baño de aceite) y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo:MeOH=40:1) para dar 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*e*)pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-etilo como un sólido blancuzco (0,84 g, 25%). MS: Calculado: 495; Hallado: $[M+H]^+$ 496. ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-DMSO) δ8,42 (s, 1H), 6,89 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 5,48-5,60 (m, 2H), 5,10 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,35

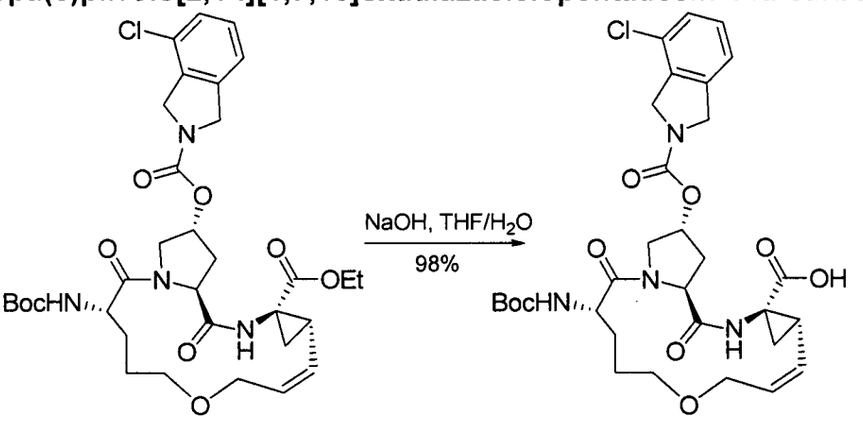
(m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,36 (s, 9 H), 1,13 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

Paso 3: Síntesis de 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*e*)pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-etilo



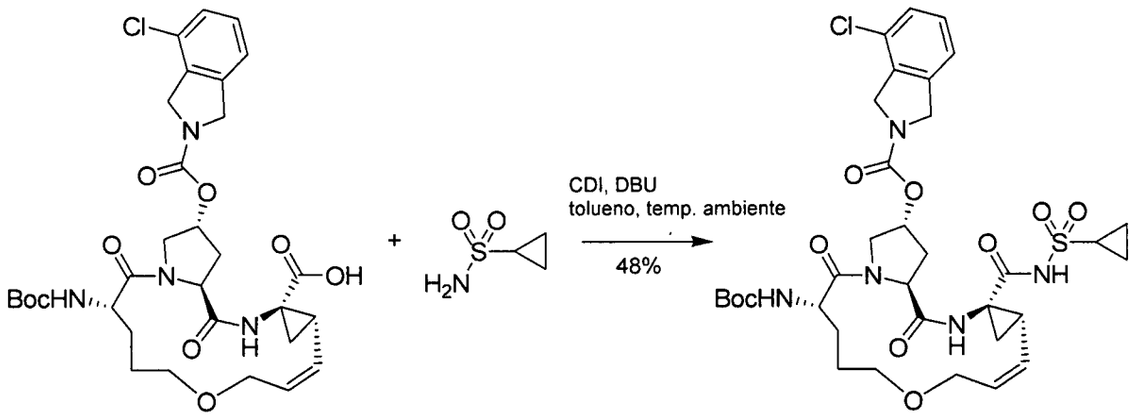
[00472] A 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*e*)pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-etilo (0,30 g, 0,61 mmol) en tolueno (5 mL) se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (0,12 g, 0,73 mmol) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la reacción luego se agregó la *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,53 mL, 3,0 mmol), seguida por sal clorhidrato de 4-cloroisoindolina (0,15 g, 0,79 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. El solvente se eliminó. El residuo se particionó entre acetato de etilo (20 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía (Hexano:acetato de etilo=1:3) para dar 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*e*)pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-etilo como un sólido blanco (0,18 g, 86%). MS: Calculado: 674,3; Hallado: $[M+H]^+$ 675,1.

Paso 4: Síntesis de ácido (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)-5, 16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*e*)pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-14a-carboxílico



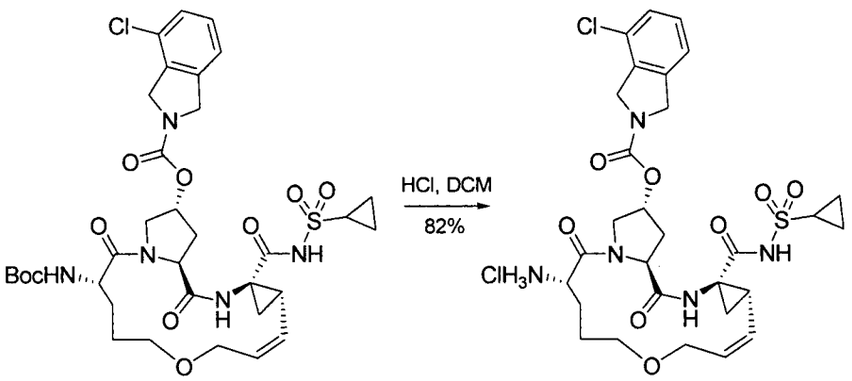
[00473] A 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*e*)pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-etilo (0,32 g, 0,47 mmol) en THF (6 mL) se agregó solución de NaOH 0,4 N(2,96 mL, 1,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó agua (5 mL) y éter (15 mL). La capa acuosa se separó y se acidificó con solución saturada de sulfato ácido de potasio hasta pH=2~3. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x15 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, dio ácido (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*e*)pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-14a-carboxílico como un sólido blanco (0,30 g, 98%). MS: Calculado: 646,2; Hallado: $[M+H]^+$ 647,1.

Paso 5: Síntesis de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5, 16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*e*)pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo



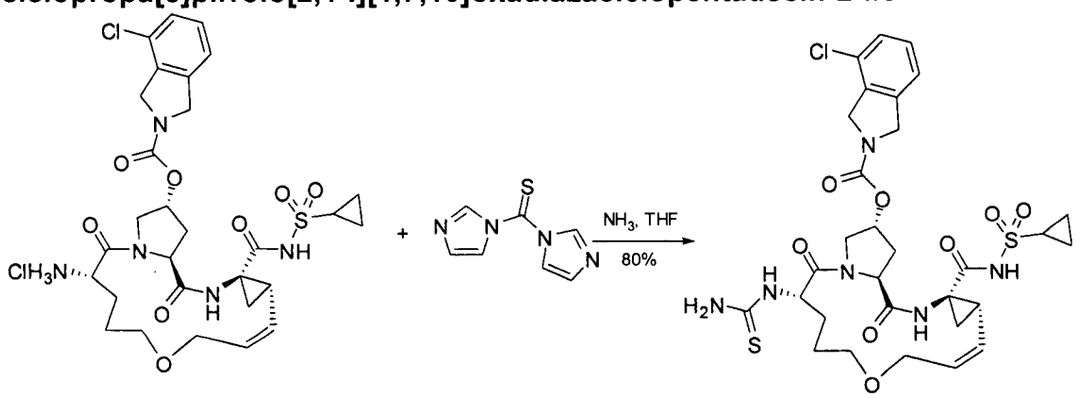
[00474] A ácido (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*e*)pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-14a-carboxílico (0,30 g, 0,46 mmol) en tolueno (3 mL) se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (0,097 g, 0,60 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. Se agregó ciclopropansulfonamida (0,084 g, 0,69 mmol), seguida por la adición de 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,14 mL, 0,92 mmol). La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se agregó agua (5 mL) y se acidificó con sulfato ácido de potasio saturado hasta pH=2~3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo) para dar 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*e*)pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo como un sólido blanco (0,16 g, 46%). MS: Calculado: 749,3; Hallado: $[M+H]^+$ 750,0.

Paso 6: Síntesis de clorhidrato de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-amino-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1H-ciclopropa[e]pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo



[00475] A 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*e*)pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo (0,12 g, 0,16 mmol) en DCM (5 mL) se agregó HCl (0,24 mL, 0,96 mmol) en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se eliminó para dar el clorhidrato de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-amino-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1H-ciclopropa[e]pirrolo[2,1-i][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo como un sólido blanco (0,090 g, 82%).

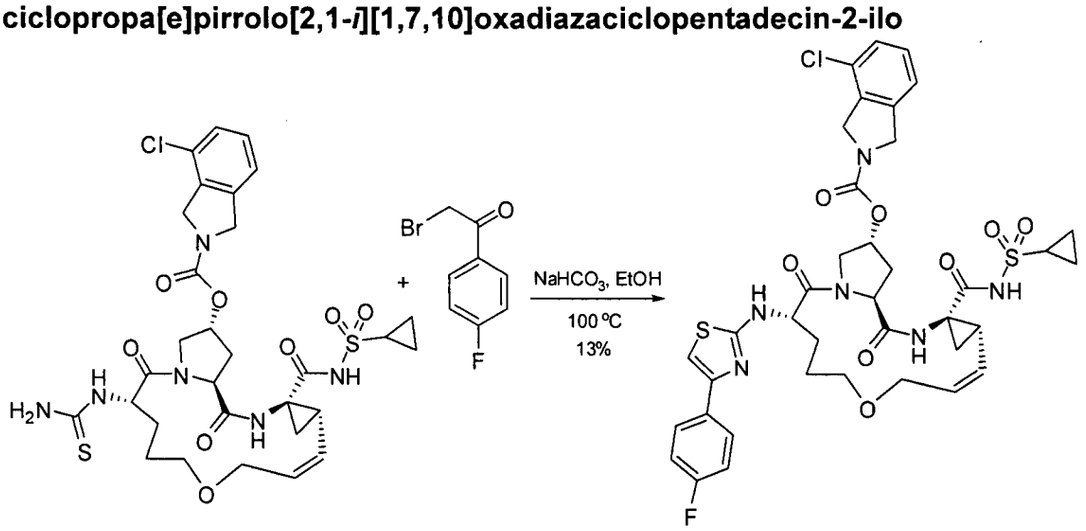
Paso 7: Síntesis de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-6-tioureido-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1H-ciclopropa[e]pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo



[00476] A clorhidrato de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-amino-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-

ciclopropa[e]pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo (0,090 g, 0,13 mmol) y trietilamina (d = 0,726 g/mL) (0,037 mL, 0,26 mmol) en THF (10 mL) se agregó di(1H-imidazol-1-il)metanotiona (0,035 g, 0,20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se burbujeó NH_3 durante 15 minutos y se selló. Se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se agregó agua (5 mL) y se acidificó con sulfato ácido de potasio saturado hasta pH=2~3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente dio 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-6-tioureido-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[e]pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo como un sólido blanco (0,074 g, 80%).

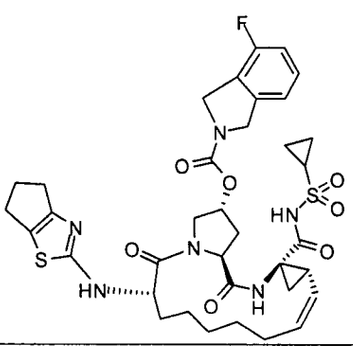
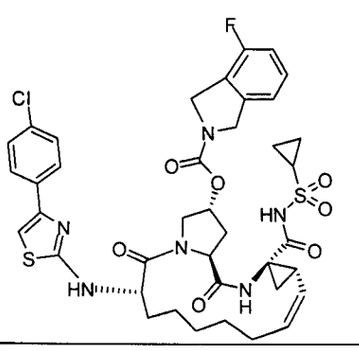
Paso 8: Síntesis de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-6-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[e]pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo

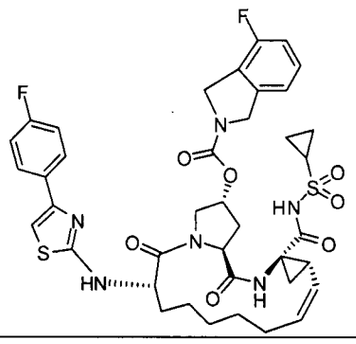
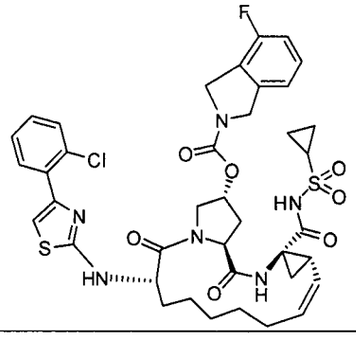
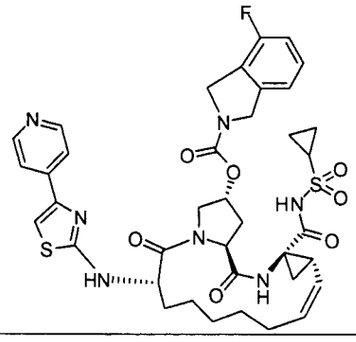
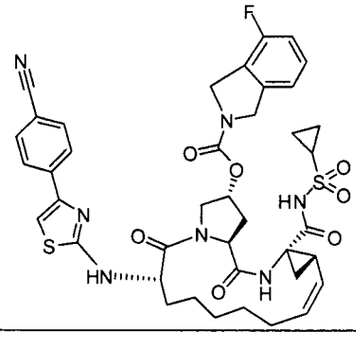


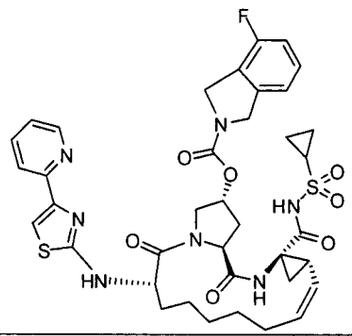
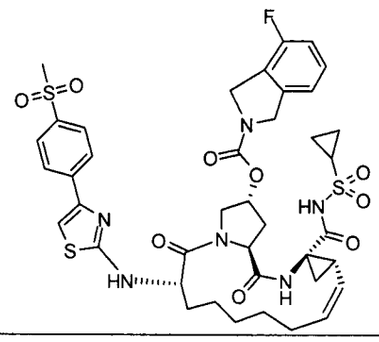
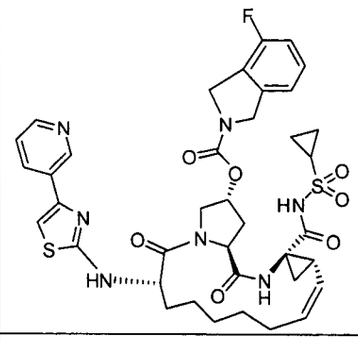
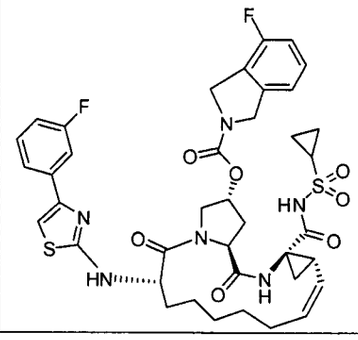
[00477] Se selló 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-6-tioureido-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[e]pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo (0,074 g, 0,10

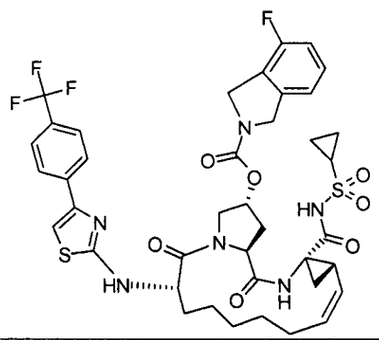
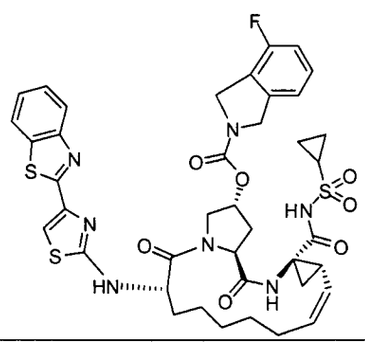
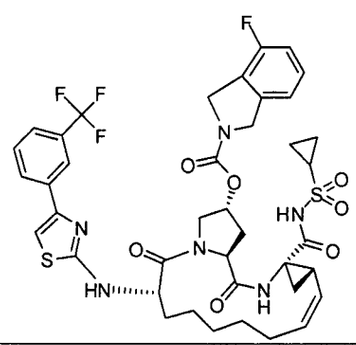
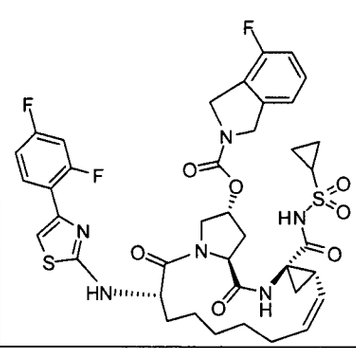
mmol), $NaHCO_3$ (0,044 g, 0,52 mmol) y 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (0,034 g, 0,16 mmol) en EtOH (2 mL) y se calentó a 100°C durante 5 minutos. El solvente se eliminó. Se agregó agua (5 mL) y se acidificó con sulfato ácido de potasio saturado hasta pH=2~3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo) para dar 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-6-(4-(4-fclorofenil)tiazol-2-ilamino)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[e]pirrolo[2,1-*i*][1,7,10]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 246,** como un sólido blanco (0,011 g, 13%). MS: Calculado: 826,2; Hallado: $[M+H]^+$ 827,1.

Tabla 2: Ejemplos adicionales de compuestos preparados usando los procedimientos de los Ejemplos 6-9

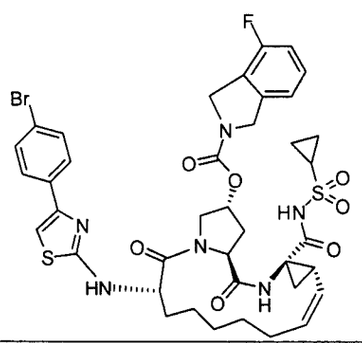
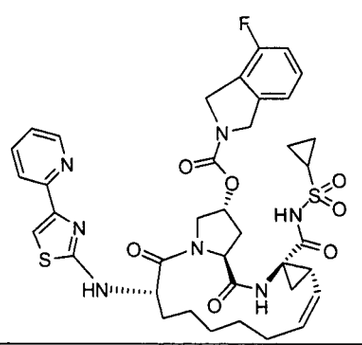
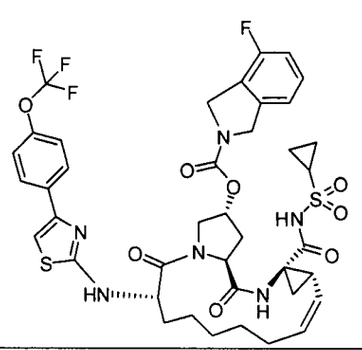
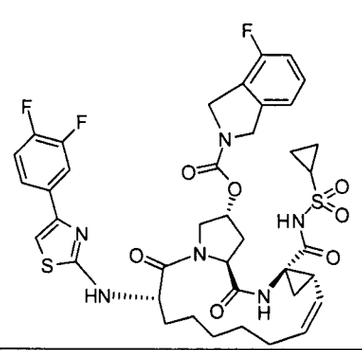
Compuesto	Estructura	Datos de Esp. de Masa	Ejemplo de Procedimiento usado
206		(APCI-) m/z 753 (M-1)	6
207		(APCI-) m/z 823 (M-1)	6

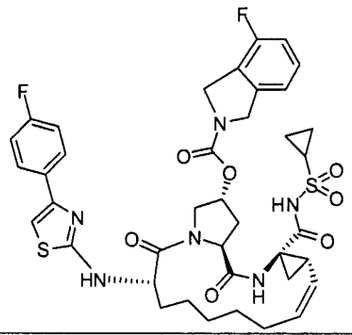
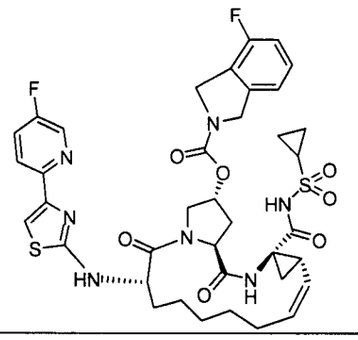
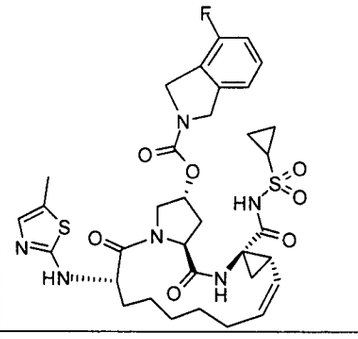
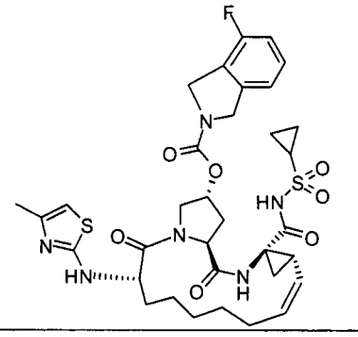
Compuesto	Estructura	Datos de Esp. de Masa	Ejemplo de Procedimiento usado
208		(APCI-) m/z 807 (M-1)	6
209		(APCI-) m/z 823 (M-2)	6
210		(APCI-) m/z 790 (M-1)	6
211		(APCI-) m/z 814 (M-1)	6

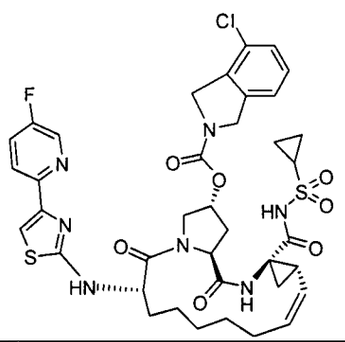
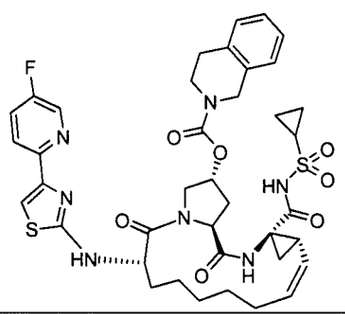
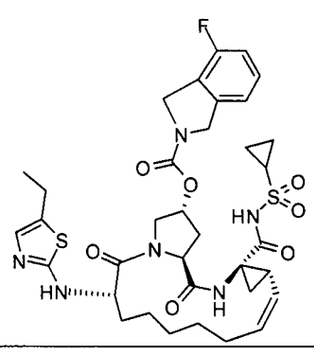
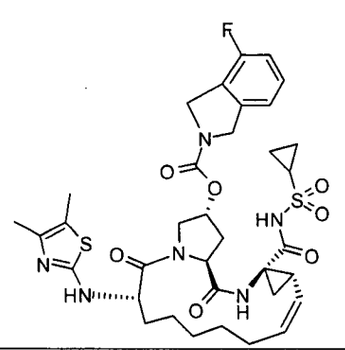
Compuesto	Estructura	Datos de Esp. de Masa	Ejemplo de Procedimiento usado
212		(APCI-) m/z 790 (M-1)	6
213		(APCI-) m/z 868 (M-1)	6
214		(APCI-) m/z 790 (M-1)	6
215		(APCI-) m/z 808 (M-0)	6

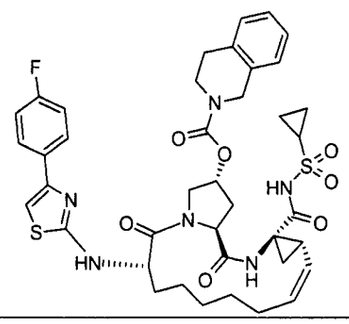
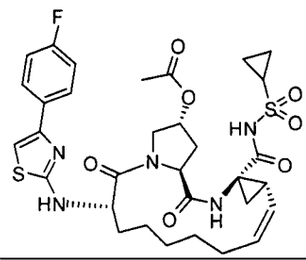
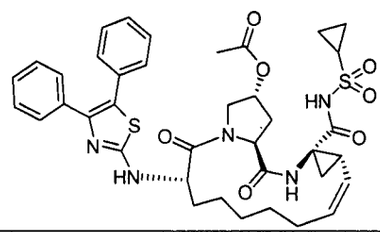
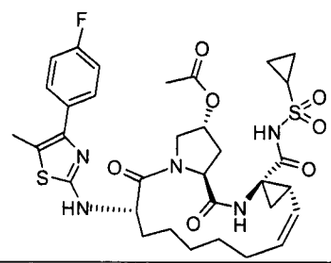
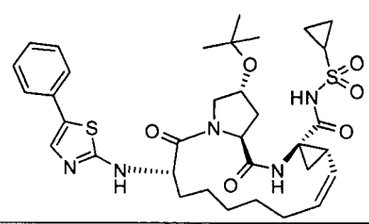
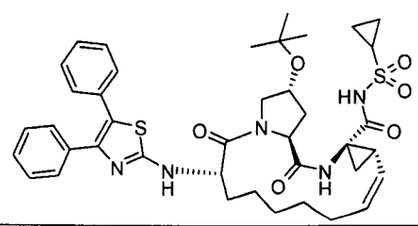
Compuesto	Estructura	Datos de Esp. de Masa	Ejemplo de Procedimiento usado
216		(APCI-) m/z 857 (M-1)	6
217		(APCI-) m/z 846 (M-1)	6
218		(APCI-) m/z 858 (M-0)	6
219		(APCI-) m/z 825 (M-1)	6

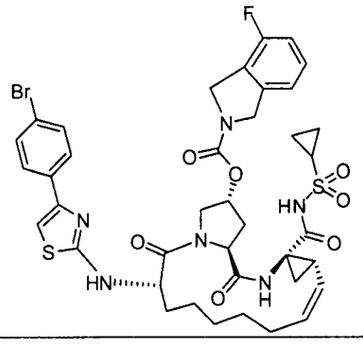
220

Compuesto	Estructura	Datos de Esp. de Masa	Ejemplo de Procedimiento usado
220		(APCI-) m/z 869 (M-0)	6
221		(APCI-) m/z 790 (M-1)	6
222		(APCI-) m/z 873 (M-0)	6
223		(APCI-) m/z 825 (M-1)	6

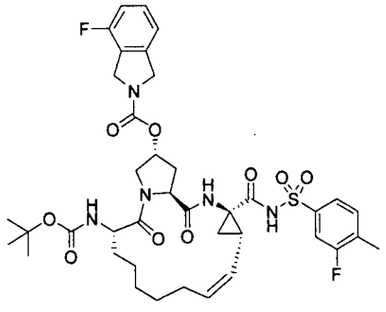
Compuesto	Estructura	Datos de Esp. de Masa	Ejemplo de Procedimiento usado
224		(APCI-) m/z 807 (M-1)	6
225		(APCI-) m/z 808 (M-1)	6
226		(APCI-) m/z 727 (M-1)	6
227		(APCI-) m/z 727 (M-1)	6

Compuesto	Estructura	Datos de Esp. de Masa	Ejemplo de Procedimiento usado
228		(APCI-) m/z 824 (M-2)	6
229		(APCI-) m/z 804 (M-1)	6
230		(APCI-) m/z 741 (M-1)	6
231		(APCI-) m/z 741 (M-1)	6

Compuesto	Estructura	Datos de Esp. de Masa	Ejemplo de Procedimiento usado
232		(APCI-) m/z 803 (M-1)	6
233		(APCI-) m/z 686 (M-1)	8
235		(APCI-) m/z 744 (M-1)	6
239		(APCI-) m/z 700 (M-1)	8
241		(APCI-) m/z 682 (M-1)	7
242		(APCI-) m/z 759 (M-0)	7

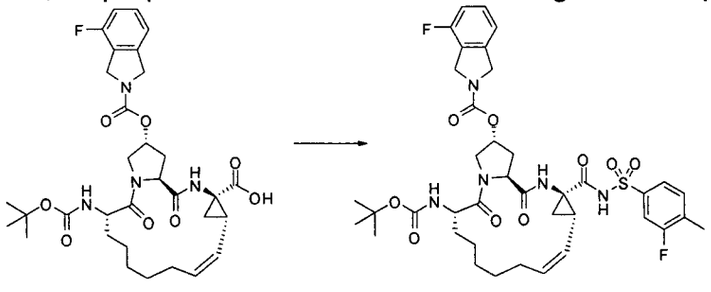
Compuesto	Estructura	Datos de Esp. de Masa	Ejemplo de Procedimiento usado
243		(APCI-) m/z 869 (M-0)	6

Ejemplo 11



Compuesto 301

[00478] El 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-14a-(3-fluoro-4-metilfenilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 301**, se preparó como se muestra en el siguiente esquema:

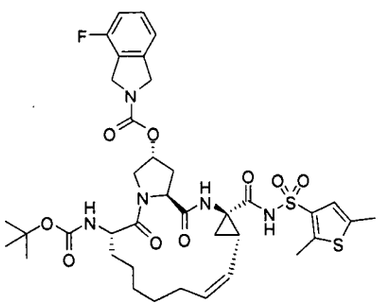


Intermediario 1
(WO 2007/05824)

[00479] El **Intermediario 1** (50 mg, 0,080 mmol), se disolvió en 0,4 mL de THF anhidro, y luego se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (14 mg, 0,088 mmol) en una porción, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas,

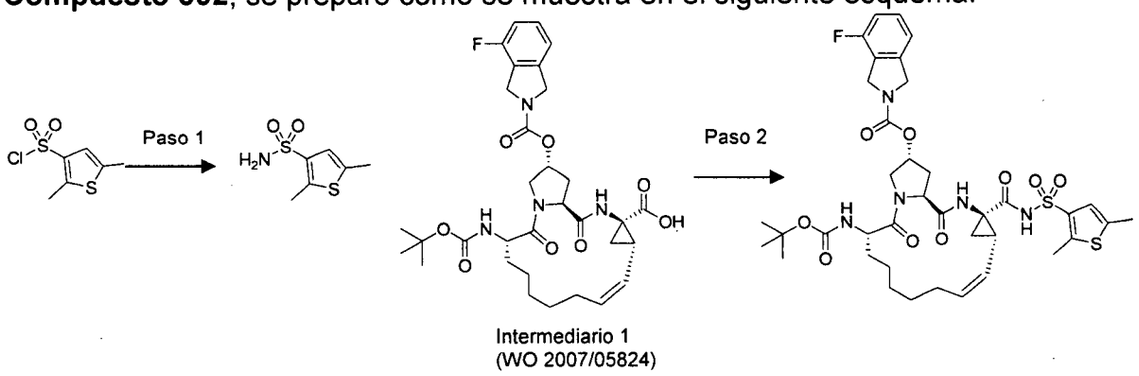
luego se agregó bencensulfonamida (18 mg, 0,12 mmol), y luego se agregó DBU (18 mg, 0,12 mmol), y la reacción se calentó a 50 °C durante 2h. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna en fase reversa (eluyente = 5% a 85% MeCN en agua), dando el 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-14a-(3-fluoro-4-metilfenilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 301** como un sólido blanco (38 mg, 60 % de rendimiento).

Ejemplo 12



Compuesto 302

[00480] El 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-14a-(2,5-dimetiltiofen-3-ilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 302**, se preparó como se muestra en el siguiente esquema:

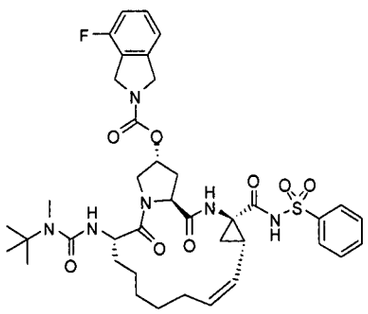


[00481] Paso 1: Se enfrió THF anhidro (20 mL) a 0 °C y se saturó con gas amoníaco anhidro usando un tubo de dispersión de gas con burbujeo durante 10 minutos. A la solución se agregó cloruro de 2,5-dimetiltiofeno-3-sulfonilo (530 mg, 2,5 mmol) en THF anhidro (2,5 mL) por goteo a lo largo de 15

minutos (se formó inmediatamente un precipitado blanco debido a la adición). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1h y se purgó con nitrógeno seco durante 10 minutos. La mezcla purgada se diluyó con un volumen igual de hexanos, se trató con carbón activado y se filtró a través de un tapón de Celite cubierto con una capa de $MgSO_4$. La solución se concentró para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en Et_2O seco y se filtró a través de una almohadilla de Celite cubierta con una capa de $MgSO_4$. La solución en Et_2O se concentró para dar 2,5-dimetiltiofeno-3-sufonamida como un sólido blanco (449 mg, 94%). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 2,39 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 4,85 (s ancho, 2H), 6,94 (s, 1H).

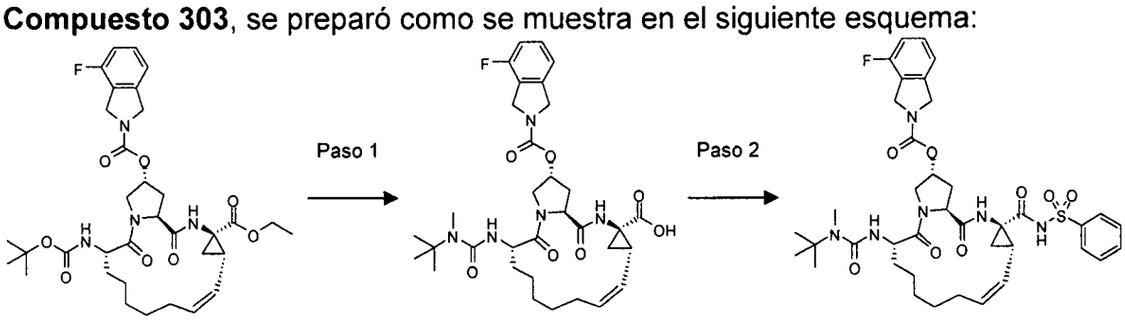
[00482] Paso 2: A una solución de carbonildiimidazol (19,5 mg, 0,12 mmol) en THF seco (1,0 mL) se agregó el **Intermediario 1** y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron consecutivamente Dimetiltiofeno-3-sufonamida sulfonamida (23,0 mg, 0,12 mmol) y DBU (22,9, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 7h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el THF se evaporó. El residuo se trató con Et_2O (2 mL) y HCl 1M (3 mL) y la mezcla bifásica se agitó hasta que ambas fases fueran homogéneas. La fase en Et_2O se eliminó y la fase acuosa restante se extrajo con Et_2O. Los extractos en Et_2O combinados se lavaron con H_2O y NaCl acuoso saturado. La solución se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró a través de un tapón de gel de sílice cubierto con una capa de $MgSO_4$ (elución con EtOAc). La solución se concentró para dar el producto crudo como un sólido blanco que se purificó en una columna de SiO_2 (gradiente de elución en pasos CH_2Cl_2, 25%, 50%, 100% EtOAc/hexanos) para obtener 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-14a-(2,5-dimetiltiofen-3-ilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo puro, el **Compuesto 302,** 46 mg, 57%. MS (apci negativo) 800,4 (M-1).

Ejemplo 13



Compuesto 303

[00483] El compuesto del título, 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(3-tert-butil-3-metilureido)-5,16-dioxo-14a-(fenilsulfonilcarbamoil)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 303**, se preparó como se muestra en el siguiente esquema:



Paso 1: a) HCl 4N (dioxano); b) TEA, THF, CDI; c) tBu(Me)NH; d) LiOH, THF:MeOH:agua.
Paso 2: e) CDI, THF; f) $PhSO_2NH_2$, DBU

Paso 1: Síntesis de ácido (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(3-tert-butil-3-metilureido)-2-(4-fluoroisoindolin-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxílico.

El éster macrocíclico, 6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-fluoroisoindolin-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-etilo (1,9 g, 2,89 mmol), primero se desprotegió con HCl 4N (dioxano) (20 mL) a temperatura ambiente durante 4h. Después de eliminar el solvente, el residuo sólido blanco se disolvió en 30 mL de THF y se trató con trietilamina (1,21 mL, 8,68 mmol). Se tornó una suspensión blanca al tratarse con trietilamina. A la suspensión de base libre de amina se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (0,704 g, 4,34 mmol) en una porción a

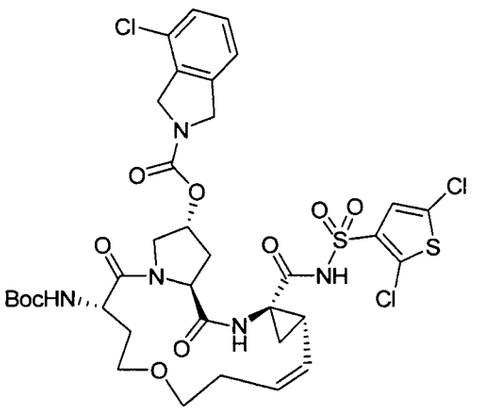
temperatura ambiente y se agitó durante 4h, y luego se agregó metil-tert-butilamina (1,73 mL, 14,5 mmol) en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante durante la noche, la reacción se concentró. El residuo espeso volvió a suspenderse en 150 mL de EtOAc y se lavó con HCl 1N (2 × 100 mL), agua y salmuera (100 mL cada uno), y se secó (Na_2SO_4), para obtener el producto crudo suficientemente limpio como 1,85 g de sólido espumoso blanco. El producto crudo del paso previo (1,85 g, 2,76 mmol) se disolvió en una mezcla de solventes de THF/MeOH/agua (2:2:1 v/v, 27 mL) y luego se agregó $LiOH \cdot H_2O$ (0,348 g, 8,29 mmol) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante durante la noche. Después de eliminar los solventes, el residuo sólido se redisolvió en 150 mL de agua y se lavó con éter etílico (100 mL). La capa acuosa luego se acidificó con HCl 1N hasta pH ~ 2, y se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se secó (Na_2SO_4). La eliminación del solvente dio el producto deseado como un sólido vitroso blanco, 1,58 g. Resultó lo suficientemente puro como para ser usado directamente en el siguiente paso de acoplamiento sin purificación adicional.

Paso 2: Síntesis de 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(3-tert-butil-3-metilureido)-5,16-dioxo-14a-(fenilsulfonilcarbamoil)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el Compuesto 303.

[00484] El producto crudo del Paso 1, (50 mg, 0,078 mmol), se disolvió en 0,4 mL de THF DriSolve, y luego se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (14 mg, 0,086 mmol) en una porción, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h. Luego se agregó bencensulfonamida (18 mg, 0,12 mmol), y luego se agregó DBU (18 mg, 0,12 mmol), y la reacción se calentó a 50 °C durante 2h. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna en fase reversa (eluyente = 5 a 85% MeCN en agua), dando 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(3-tert-butil-3-metilureido)-5,16-dioxo-14a-

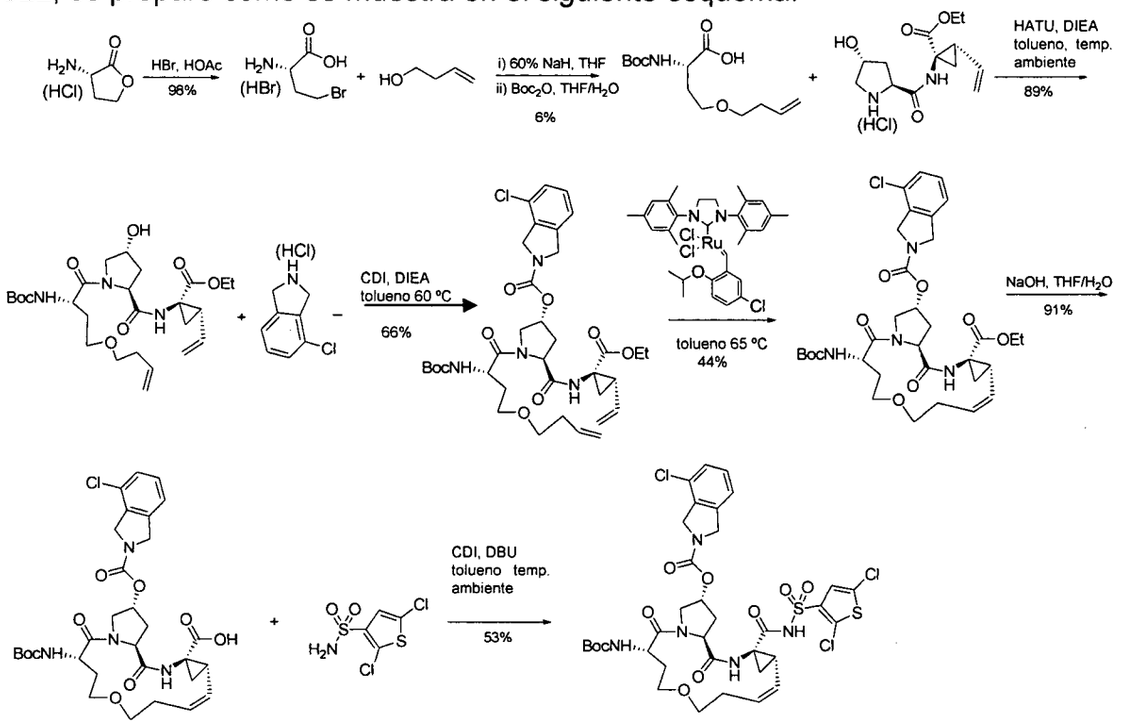
(fenilsulfonilcarbamoil)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 303**, como un sólido blanco (25 mg, 41 % de rendimiento).

Ejemplo 14

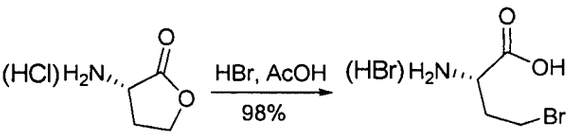


Compuesto 322

[00485] El 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-14a-(2,5-diclorotiofen-3-ilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[*j*]pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 322**, se preparó como se muestra en el siguiente esquema:

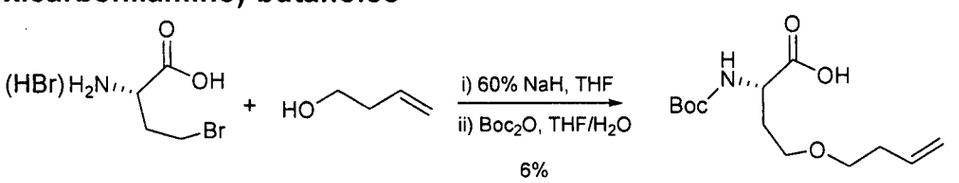


Paso 1: Síntesis de bromhidrato de ácido (*S*)-2-amino-4-bromobutanoico



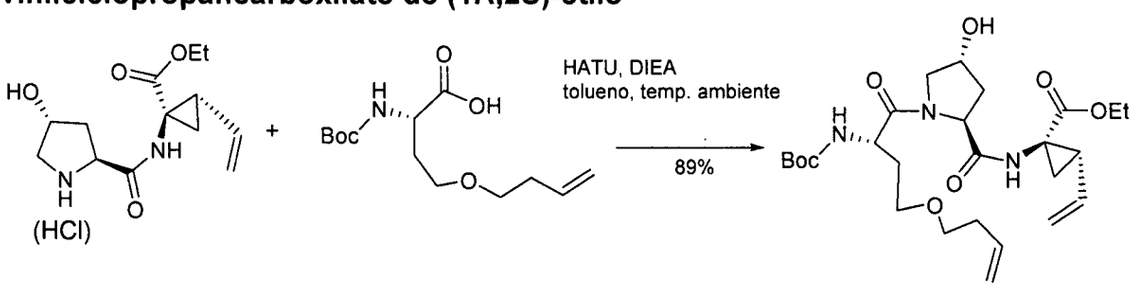
[00486] Se agitó clorhidrato de (*S*)-3-aminodihidrofuran-2(3*H*)-ona (10,30 g, 74,87 mmol) en 58 mL de HBr 30% p/p en AcOH a 65 °C durante 30 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el sólido resultante se suspendió en MTBE (200 mL) y se agitó durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración y se lavó con MTBE (200 mL) y se secó para dar bromhidrato de ácido (*S*)-2-amino-4-bromobutanoico como un sólido blanco (19,33 g, 98%). ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-DMSO) δ8,37 (s, 3H), 4,01 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,33 (m, 2H).

Paso 2: Síntesis de ácido (*S*)-4-(but-3-eniloxi)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-butanoico



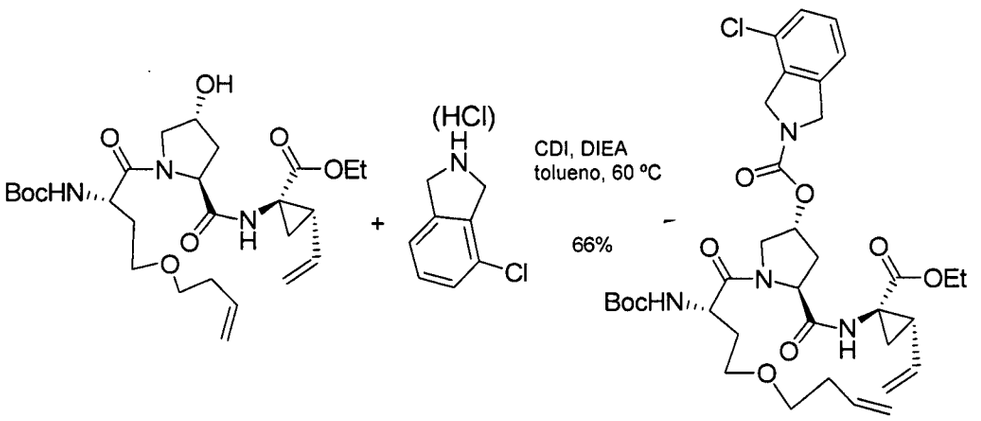
[00487] A but-3-en-1-ol (98,2 mL, 1140 mmol) en THF (50 mL) se agregó NaH (27,4 g, 685 mmol) en porciones. Cuando cesó la emisión de gas hidrógeno, se agregó bromhidrato de ácido (*S*)-2-amino-4-bromobutanoico (15 g, 57 mmol) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó agua (100 mL) y se eliminó todo el solvente. Se agregó agua (200 mL) y se extrajo con éter etílico (400 mL). La capa acuosa se acidificó hasta pH=3 y se extrajo con EtOAc (2x200 mL), se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía (hexano:acetato de etilo=3:1) para dar ácido (*S*)-4-(but-3-eniloxi)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-butanoico como un aceite color amarillo pálido (1,0 g, 6%). MS: Calculado: 273; Hallado: $[M-H]^+$ 272. ^{1}H RMN (400 MHz, d^6-DMSO) δ12,44 (s, 1H), 7,01 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,03 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,41 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Paso 3: Síntesis de 1-((2*S*,4*R*)-1-((*S*)-4-(but-eniloxi)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)butanoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropancarboxilato de (1*R*,2*S*)-etilo



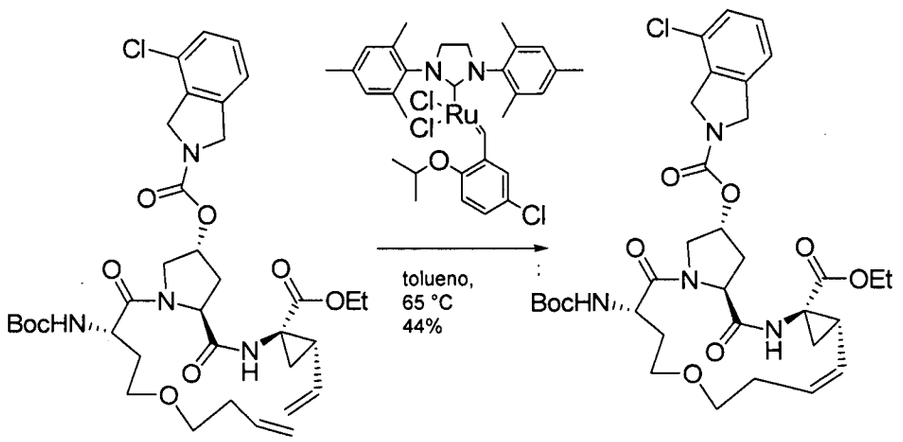
[00488] A sal clorhidrato de (1*R*,2*S*)-etil-1-((2*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropancarboxilato (WO2005095403) (1,21 g, 3,84 mmol), ácido (*S*)-4-(but-3-eniloxi)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-butanoico (1,00 g, 3,66 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,53 g, 4,03 mmol) en tolueno (18 mL) y MeCN (2 mL) se agregó diisopropiletilamina (1,28 mL, 4,03 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó acetato de etilo (30 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo) para dar 1-((2*S*,4*R*)-1-((*S*)-4-(but-eniloxi)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)butanoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropancarboxilato de (1*R*,2*S*)-etilo como un sólido ceroso blanco (1,7 g, 89%). MS: Calculado: 523; Hallado: $[M+H]^+$ 524.

Paso 4: Síntesis de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-1-((S)-4-(but-3-eniloxi)-2-(tert-butoxicarbonilamino)butanoil)-5-((1*R*,2*S*)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo



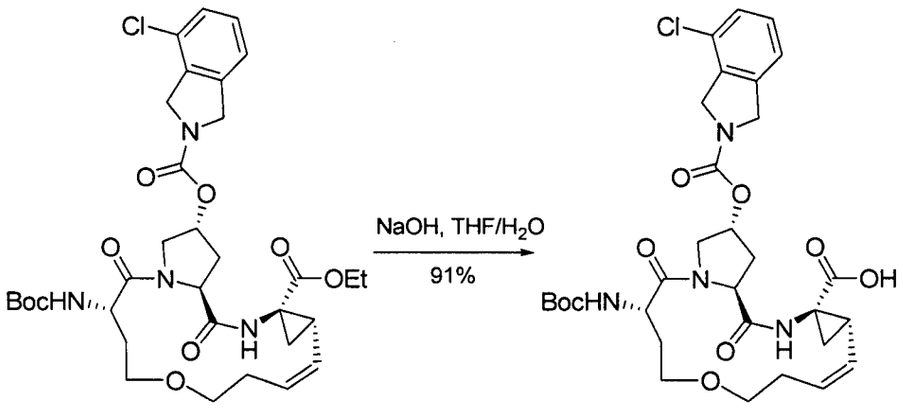
[00489] A 1-((2*S*,4*R*)-1-((*S*)-4-(but-eniloxi)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)butanoil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamido)-2-vinilciclopropancarboxilato de (1*R*,2*S*)-etilo (0,55 g, 1,1 mmol) en THF (20 mL) se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (0,204 g, 1,26 mmol) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la reacción luego se agregó la *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,92 mL, 5,3 mmol), seguida por clorhidrato de 4-cloroisoindolina (0,258 g, 1,37 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas. El solvente se eliminó. El residuo se particionó entre acetato de etilo (20 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía (Hexano:acetato de etilo=1:3) para dar 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-1-((S)-4-(but-3-eniloxi)-2-(tert-butoxicarbonilamino)butanoil)-5-((1*R*,2*S*)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo como un sólido blanco (0,49 g, 66%). MS: Calculado: 702,3; Hallado: $[M+H]^+$ 703,1.

Paso 5: Síntesis de 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*j*)pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-etilo



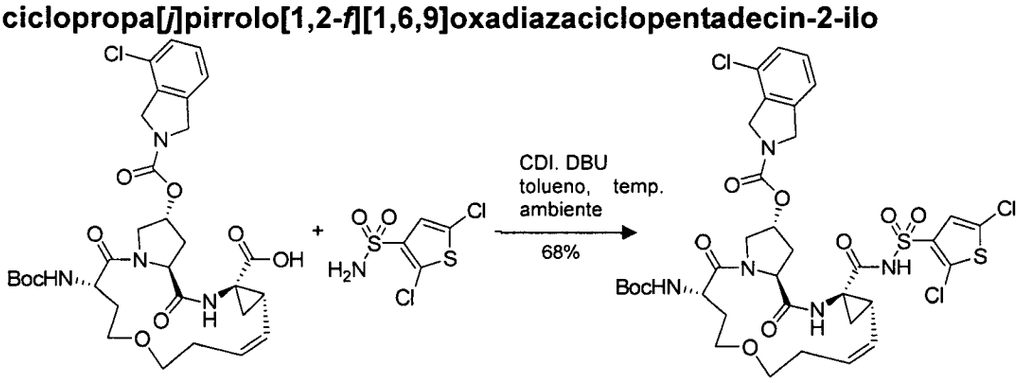
[00490] Se desgasificó 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-1-((*S*)-4-(but-3-eniloxi)-2-(tert-butoxicarbonilamino)butanoil)-5-((1*R*,2*S*)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo (0,49 g, 0,70 mmol) en tolueno (130 mL) burbujeando una corriente de nitrógeno a través de la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó cloruro de (5-cloro-2-isopropoxibenciliden)(1,3-dimesitilimidazolidin-2-il)rutenio(V) (0,0090 g, 0,014 mmol) a la mezcla y la mezcla se calentó a 68 °C (baño de aceite) y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo) para dar 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*j*)pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-etilo como un sólido blancuzco (0,21 g, 44%). MS: Calculado: 674,3; Hallado: $[M+H]^+$ 675,0.

Paso 6: Síntesis de ácido (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*j*)pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-14a-carboxílico



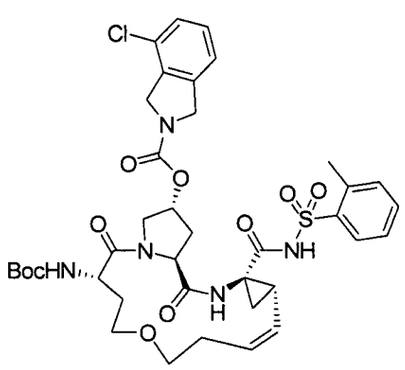
[00491] A 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*j*)pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-etilo (0,205 g, 0,304 mmol) en THF (2 mL) se agregó solución de NaOH 0,4 N (1,90 mL, 0,76 mmol) en H_2O. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó agua (5 mL) y éter (15 mL). La capa acuosa se separó y se acidificó con solución saturada de sulfato ácido de potasio hasta pH=2~3. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x15 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, dio ácido (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*j*)pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-14a-carboxílico como un sólido blanco (0,179 g, 91%). MS: Calculado: 646,2; Hallado: $[M+H]^+$ 647,0.

Paso 7: Síntesis de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-14a-(2,5-diclorotiofen-3-ilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[*j*]pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo



[00492] A ácido (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloroisoindolin-2-carboniloxi)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa(*j*)pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-14a-carboxílico (0,030 g, 0,046 mmol) en tolueno (3 mL) se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (0,011 g, 0,065 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. Se agregó 2,5-diclorotiofeno-3-sulfonamida (0,019 g, 0,083 mmol), y luego se agregó DBU (0,012 mL, 0,083 mmol). La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se agregó agua (5 mL) y se acidificó con sulfato ácido de potasio saturado hasta pH=2~3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo) para dar 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-14a-(2,5-diclorotiofen-3-ilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[*j*]pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 322**, como un sólido blanco (0,021 g, 53%). MS: Calculado: 859,1; Hallado: $[M+H]^+$ 860,0.

Ejemplo 15

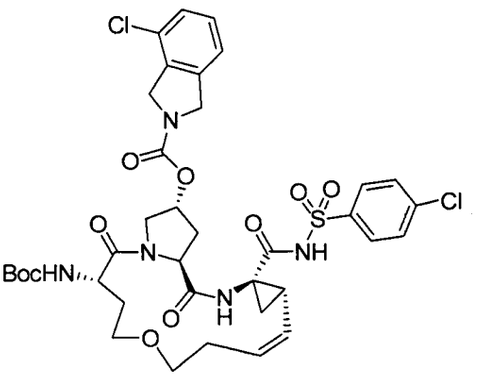


Compuesto 321

[00493] El compuesto del título, 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-5,16-dioxo-14a-(o-tolilsulfonilcarbamoil)-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1H-ciclopropa[*j*]pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo, se preparó en una forma similar a la que se describe para el Ejemplo 14, el **Compuesto 321**,

excepto que se usó 2-metilbencensulfonamida en lugar de 2,5-diclorotiofeno-3-sulfonamida. MS: Calculado: 799,3; Hallado: $[M+H]^+$ 799,7.

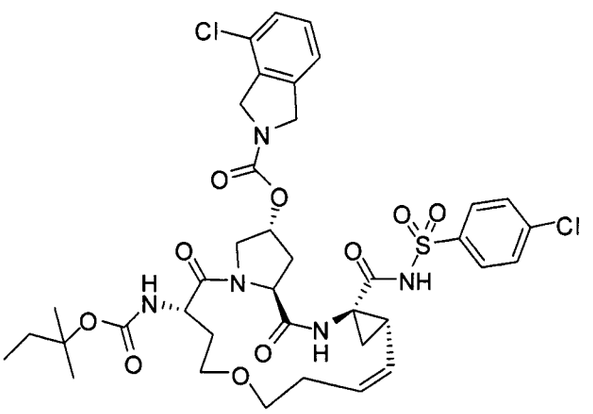
Ejemplo 16



Compuesto 324

[00494] El compuesto del título, 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-14a-(4-clorofenilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1H-ciclopropa[*j*]pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 324**, se preparó en una forma similar a la que se describe para el **Ejemplo 14**, el **Compuesto 322**, excepto que se usó 4-clorobencensulfonamida en lugar de 2,5-diclorotiofeno-3-sulfonamida. MS: Calculado: 819,2; Hallado: $[M-H]^+$ 818,2.

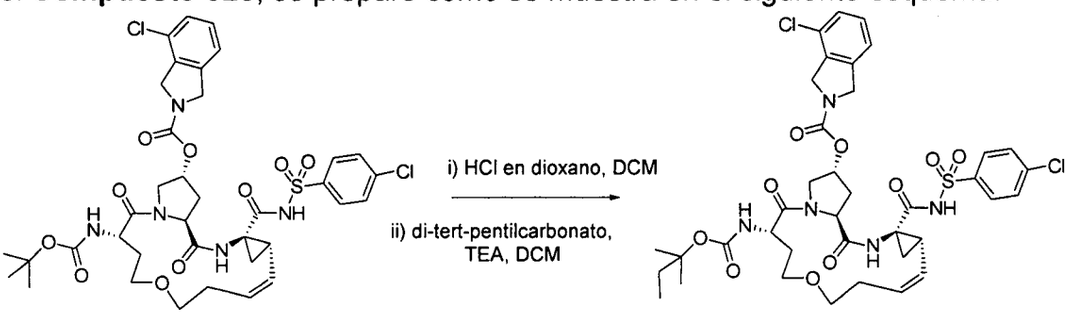
Ejemplo 17



Compuesto 325

[00495] El compuesto del título, 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(4-clorofenilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-6-(tert-pentiloxicarbonilamino)-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[*j*]pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 325**, se preparó como se muestra en el siguiente esquema:

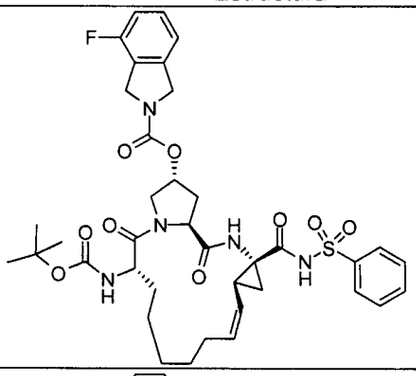
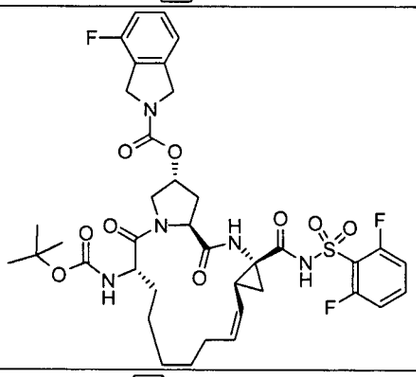
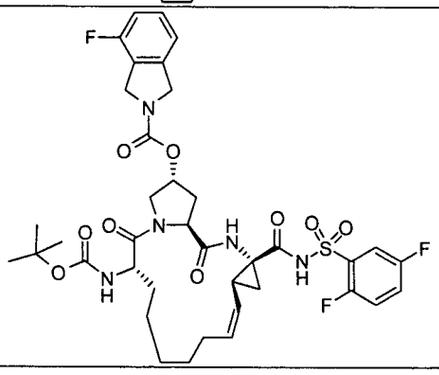


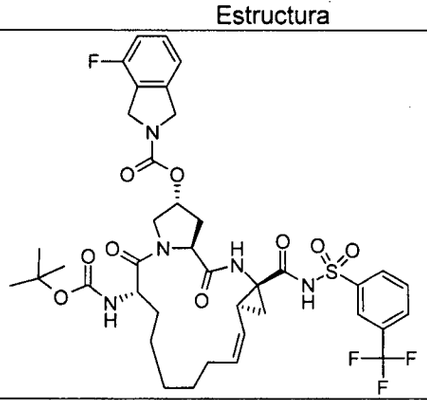
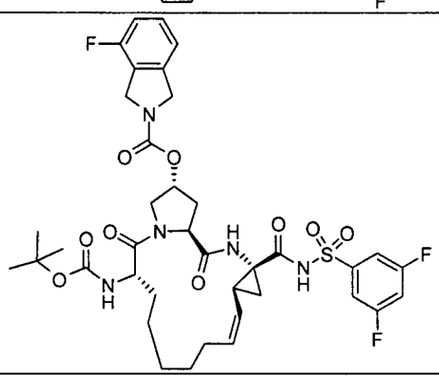
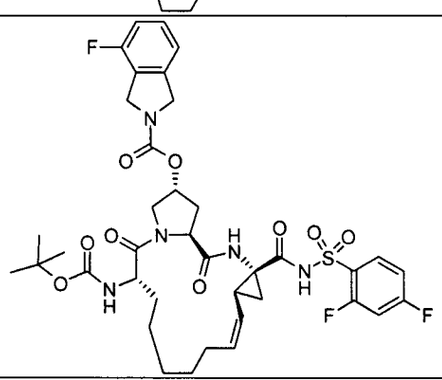
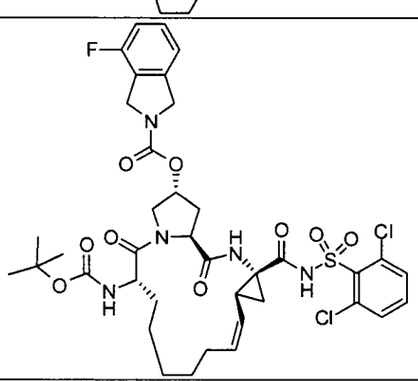
[00496] A 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(tert-butoxicarbonilamino)-14a-(4-clorofenilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[*j*]pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo (0,075 g, 0,091 mmol) en DCM (4 mL) se agregó HCl en dioxano (0,183 mL, 0,73 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. El solvente se eliminó para dar clorhidrato de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-amino-14a-(4-clorofenilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[*j*]pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo como un sólido blanco (0,069 g, 99,7%).

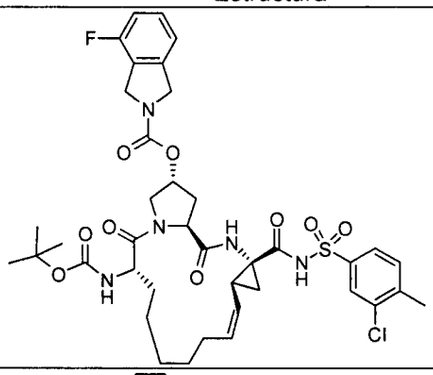
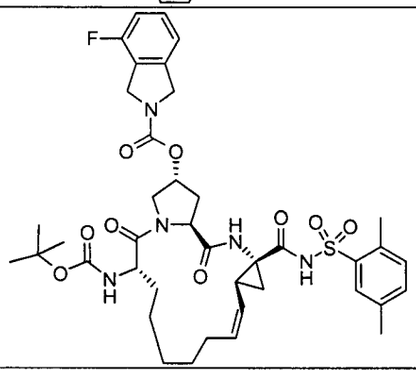
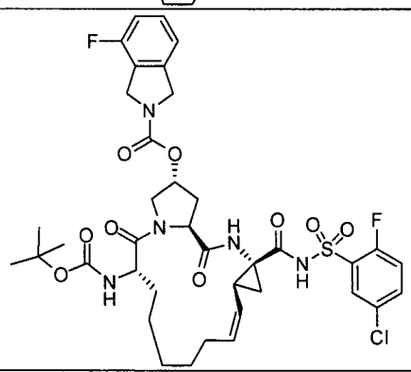
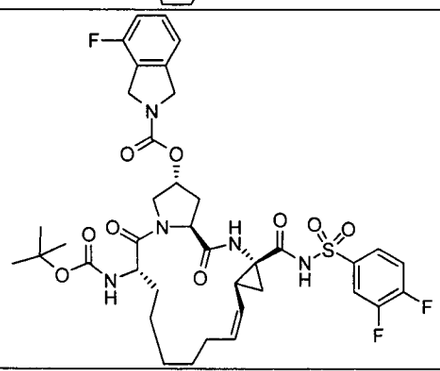
[00497] A clorhidrato de 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-amino-14a-(4-clorofenilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[*j*]pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo (0,069 g, 0,091 mmol) y carbonato de di-tert-pentilo (0,034 g, 0,14 mmol) en DCM (4 mL) se agregó trietilamina (d = 0,726 g/mL) (0,038 mL, 0,27 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante horas. Se agregó agua (5 mL) y se acidificó con sulfato ácido de potasio saturado hasta pH=2~3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo) para dar 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(4-clorofenilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-6-(tert-pentiloxicarbonilamino)-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

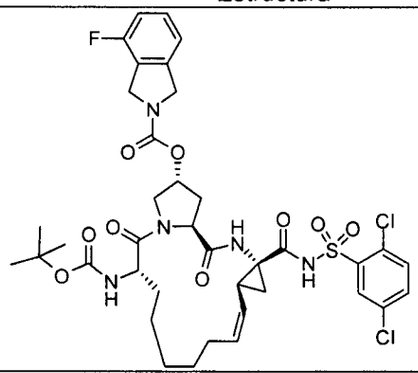
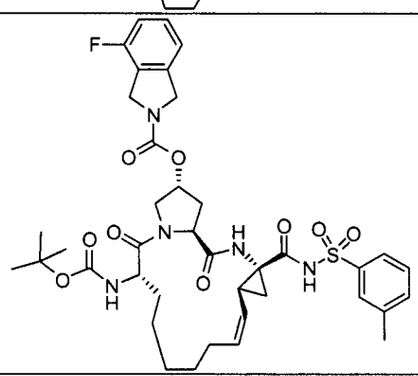
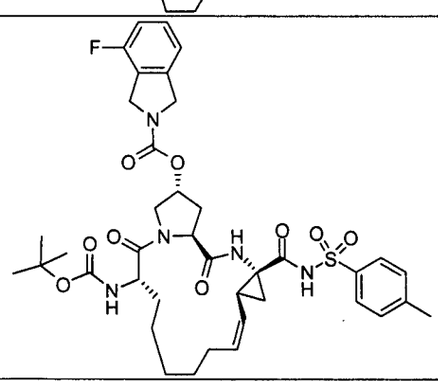
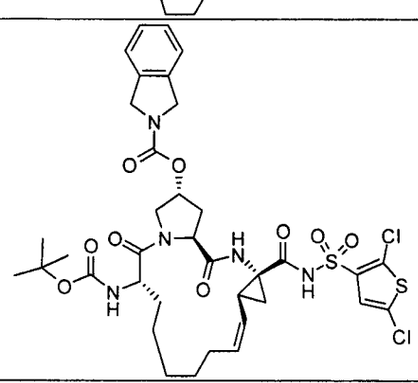
tetradecahidro-1*H*-ciclopropa[*j*]pirrolo[1,2-*f*][1,6,9]oxadiazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 325**, como un sólido blanco (0,052 g, 68%). MS: Calculado: 833,2; Hallado: $[M-H]^+$ 832,3.

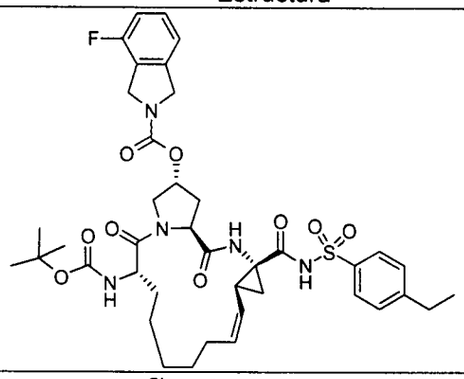
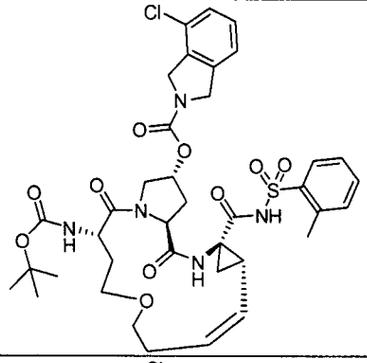
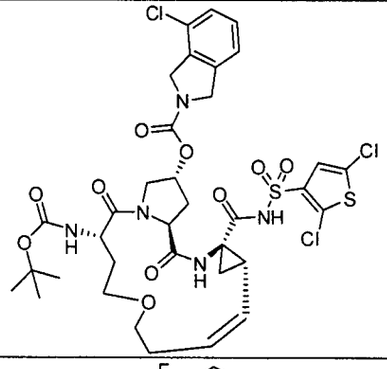
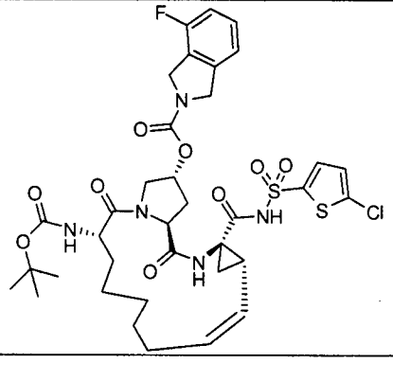
Tabla 3: Ejemplos adicionales de compuestos preparados usando Los procedimientos de los Ejemplos 11-17.

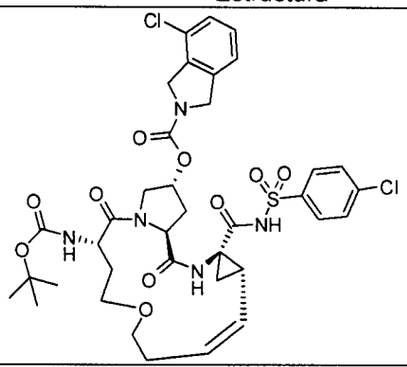
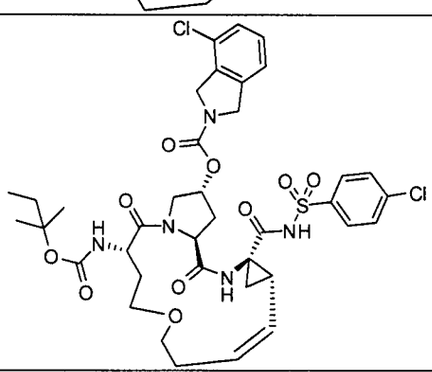
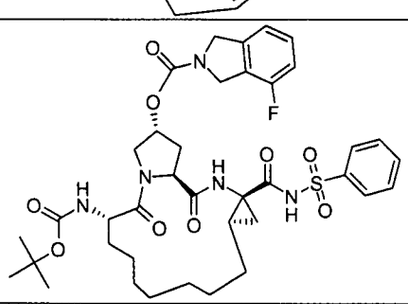
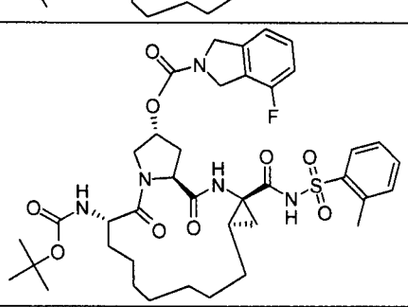
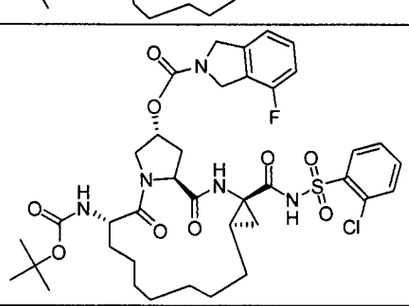
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
305		(APCI-) m/z 766,4 (M-1)	11
306		(APCI-) m/z 802,3 (M-1)	11
307		(APCI-) m/z 802,7 (M-1)	11

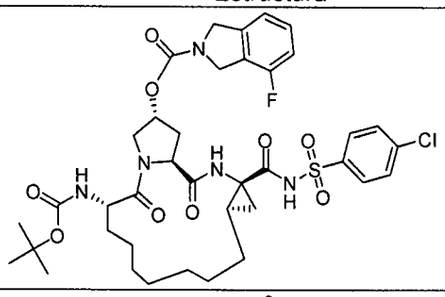
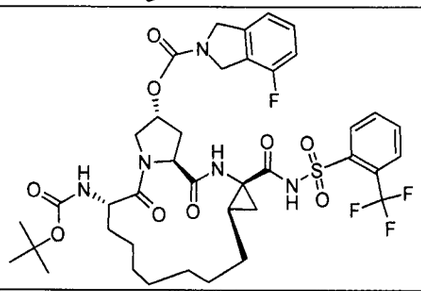
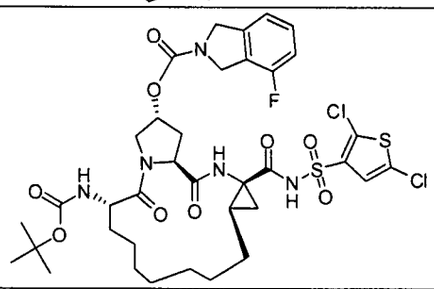
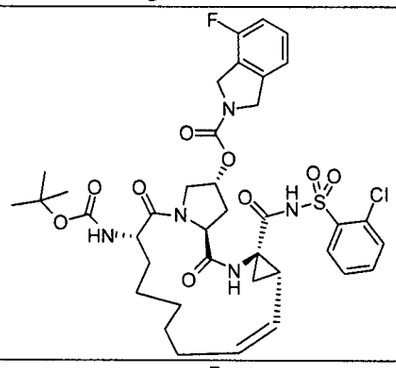
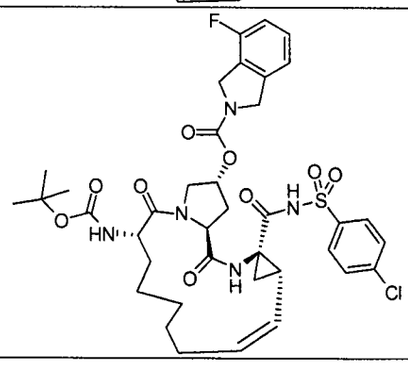
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
308		(APCI-) m/z 834,3 (M-1)	11
309		(APCI-) m/z 802,7 (M-1)	11
310		(APCI-) m/z 802,4 (M-1)	11
311		(APCI-) m/z 834,2 (M-2)	11

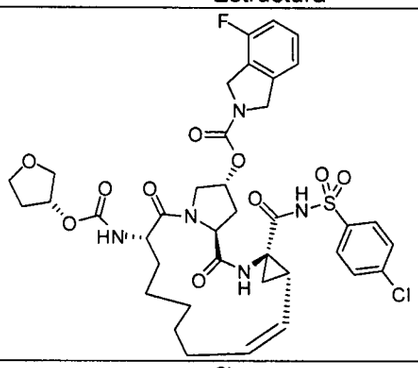
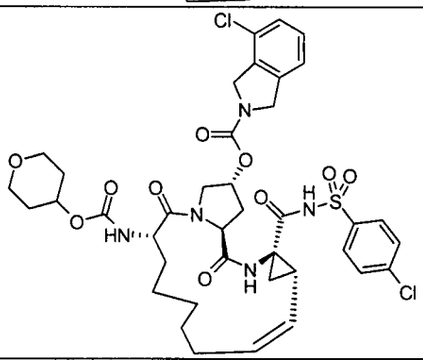
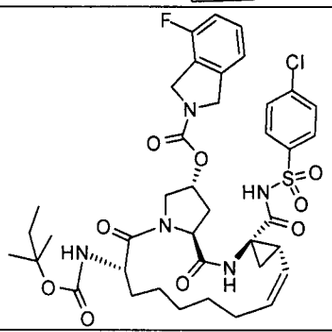
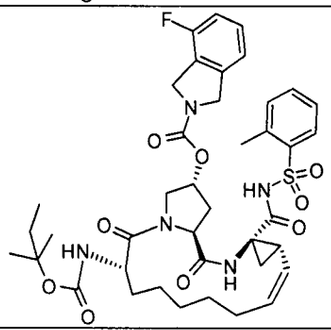
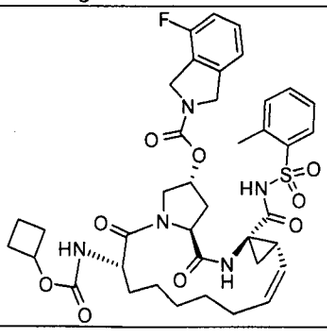
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
312		(APCI-) m/z 814,4 (M-2)	11
313		(APCI-) m/z 794,4 (M-1)	11
314		(APCI-) m/z 818,3 (M-2)	11
315		(APCI-) m/z 802,3 (M-1)	11

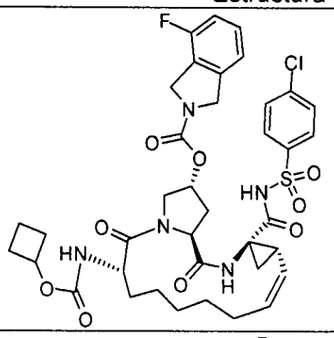
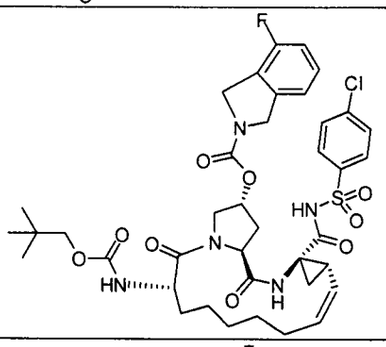
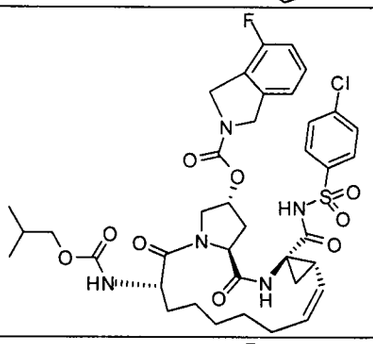
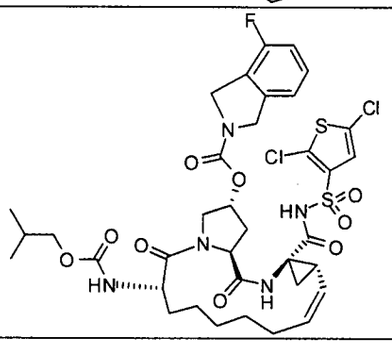
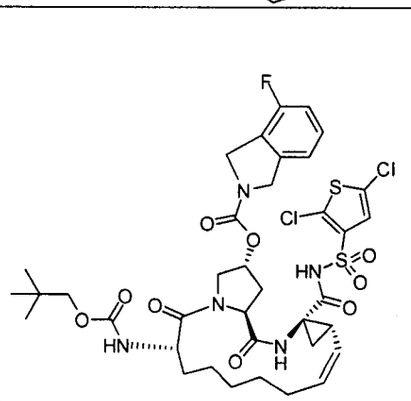
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
316		(APCI-) m/z 834,4 (M-2)	11
317		(APCI-) m/z 780,4 (M-1)	11
318		(APCI-) m/z 780,4 (M-1)	11
319		(APCI-) m/z 822,3 (M-2)	11

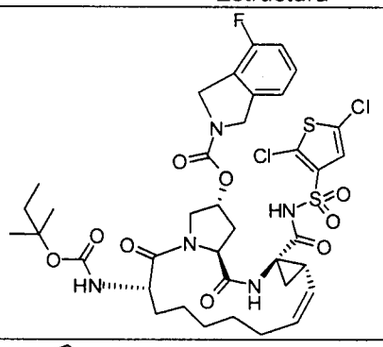
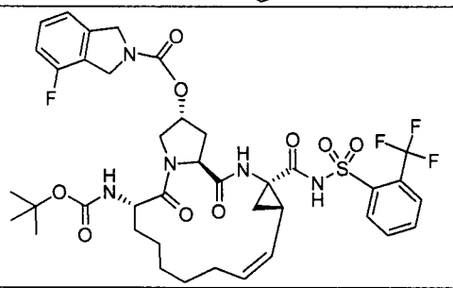
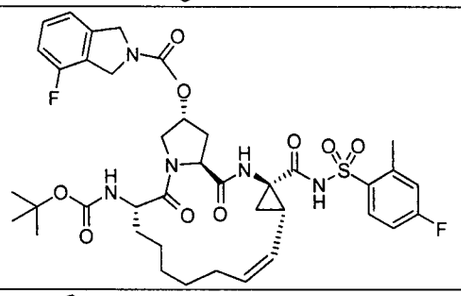
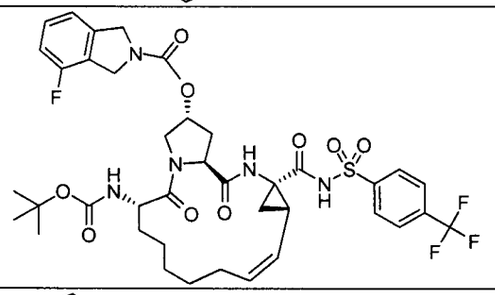
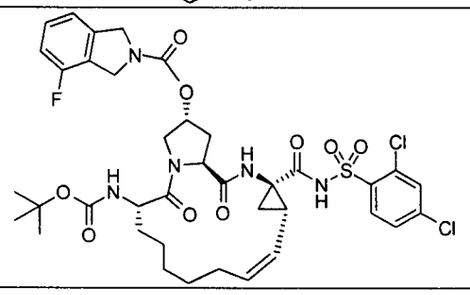
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
320		(APCI-) m/z 794,4 (M-1)	11
321		(APCI-) m/z 199,7 (M+1)	11
322		(APCI-) m/z 861,8 (M+1)	12
323		(APCI-) m/z 807,9 (M+1)	12

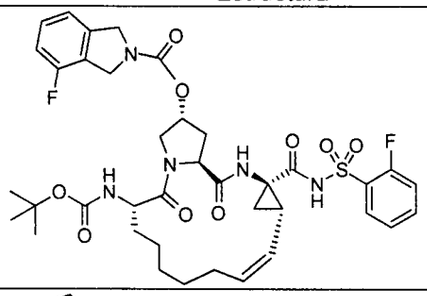
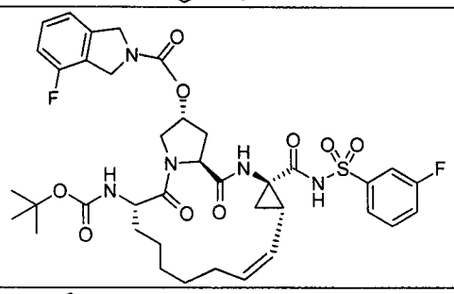
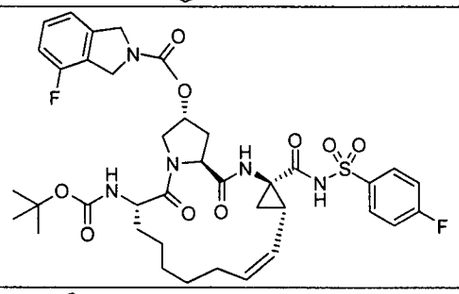
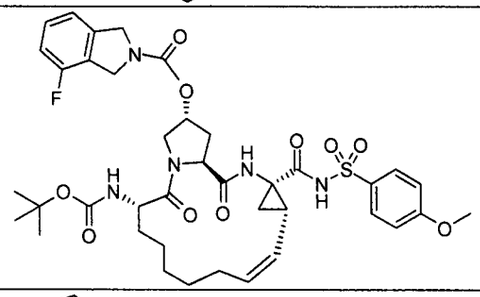
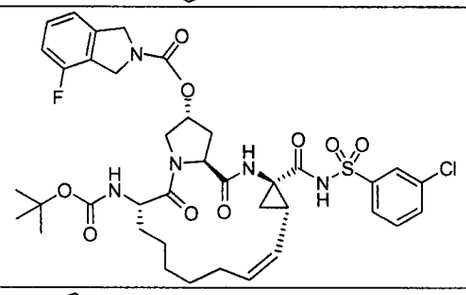
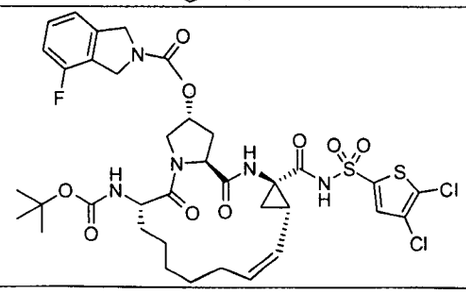
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
324		(APCI-) m/z 818,2 (M-1)	11
325		(APCI-) m/z 832,3 (M-1)	13 luego 22
326		(APCI-) m/z 670,3 (M-Boc+1)	14
327		(APCI-) m/z 684,3 (M-Boc+1)	14
328		(APCI-) m/z 704,2 (M-Boc+1)	14

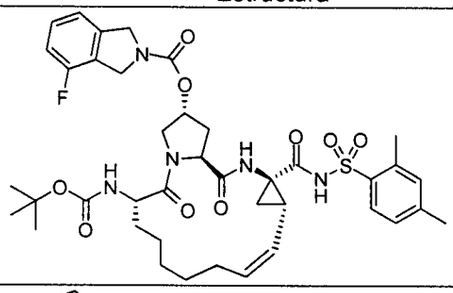
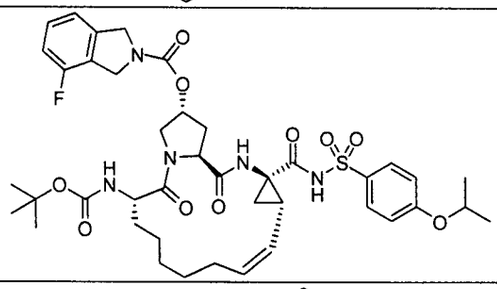
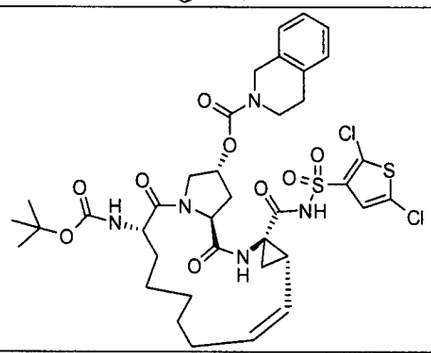
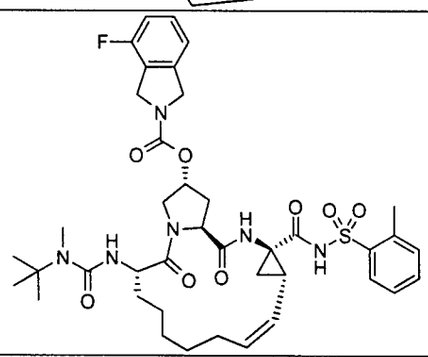
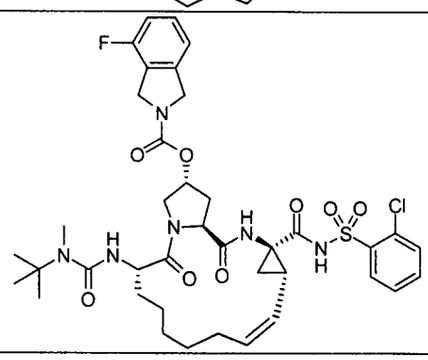
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
329		(APCI-) m/z 704,2 (M-Boc+1)	14
330		(APCI-) m/z 738,3 (M-Boc+1)	14
331		(APCI-) m/z 744,2 (M-Boc+1)	14
332		(APCI+) m/z 702 (M-Boc)	11
333		(APCI+) m/z 702 (M-Boc)	11

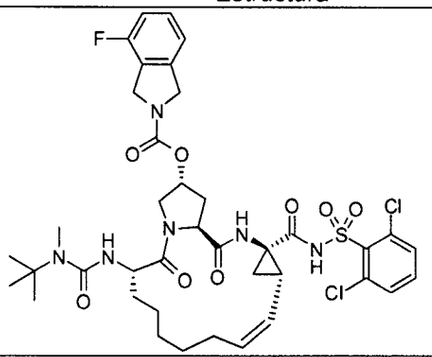
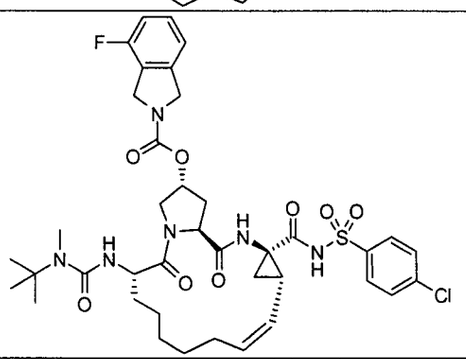
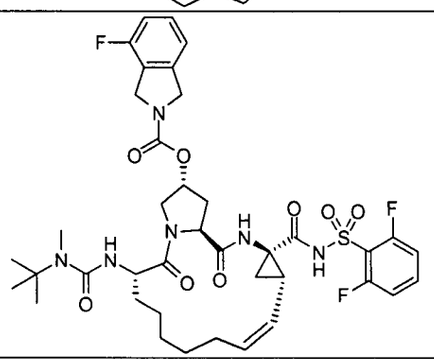
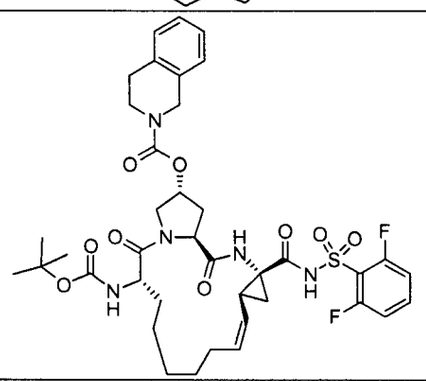
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
334		(APCI-) m/z 814 (M-2)	11 luego 14
335		(APCI-) m/z 844 (M-2)	11 luego 13
336		(APCI-) m/z 814 (M-2)	11 luego 22
337		(APCI-) m/z 794 (M-1)	11 luego 22
338		(APCI-) m/z 778 (M-1)	11 luego 23

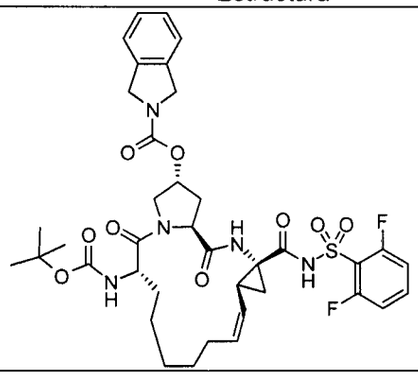
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
339		(APCI-) m/z 798 (M-2)	11 luego 23
340		(APCI-) m/z 814 (M-2)	11 luego 23
341		(APCI-) m/z 800 (M-2)	11 luego 21
342		(APCI-) m/z 840 (M-2)	12 luego 21
343		(APCI-) m/z 854 (M-2)	12 luego 23

Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
344		(APCI-) m/z 854 (M-2)	12 luego 22
345		(APCI -) m/z 834,4 (M-1)	11
346		(APCI -) m/z 798,4 (M-1)	11
347		(APCI -) m/z 834,4 (M-1)	11
348		(APCI -) m/z 834,3 (M-1)	11

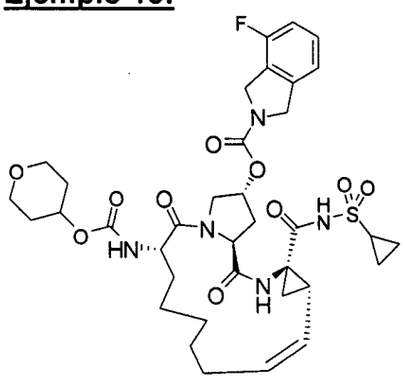
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
349		(APCI -) m/z 784,4 (M-1)	11
350		(APCI -) m/z 784,4 (M-1)	11
351		(APCI -) m/z 784,4 (M-1)	11
352		(APCI -) m/z 796,4 (M-1)	11
353		(APCI -) m/z 800,4 (M-1)	11
354		(APCI -) m/z 840,3 (M-1)	12

Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
355		(APCI -) m/z 794,4 (M-1)	11
356		(APCI -) m/z 824,4 (M-1)	11
357		(APCI+) m/z 738,1(M-Boc)	12
358		(APCI+) m/z 796,2 (MH+)	13
359		(APCI+) m/z 816,2 (MH+)	13

Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
360		(APCI+) m/z 849,3 (M)	13
361		(APCI+) m/z 815,2 (M)	13
362		(APCI+) m/z 818,2 (MH+)	13
363		(APCI-) m/z 798,4 (M-1)	11

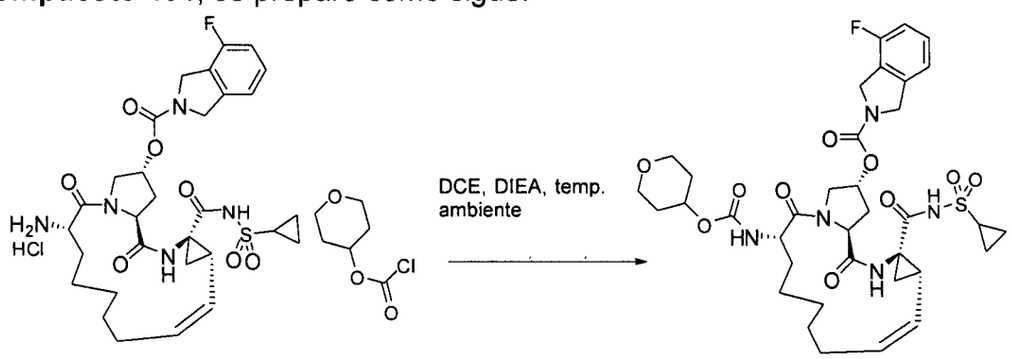
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
364		(APCI-) m/z 784,2 (M-1)	11

Ejemplo 18:



Compuesto 401

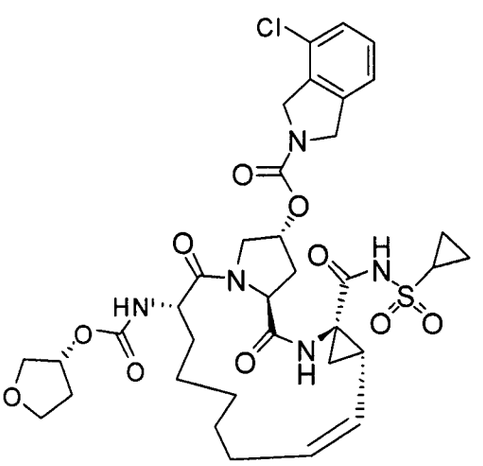
[00498] El 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)carbonilamino)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 401**, se preparó como sigue:



[00499] A una solución en DCE anhidra (1,5 mL) de la sal clorhidrato de la amina macrocíclica (síntesis descrita en otras partes de esta solicitud) (200 mg,

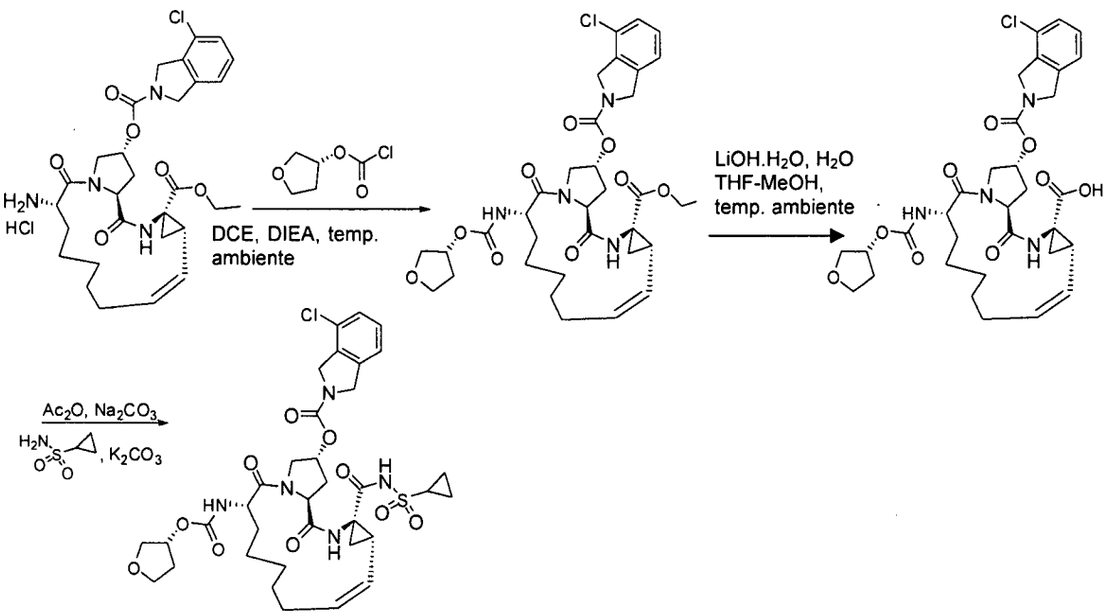
0,229 mmol), se agregó diisopropiletilamina (0,209 mL, 1,20 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. Se agregó carbonoclorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (síntesis descrita en las siguientes secciones) (74 mg, 0,45 mmol) por goteo y la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y la solución se lavó con HCl 1N, agua y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró . El residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente = 3% MeOH en DCM), para dar 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)carbonilamino)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 401,** como un sólido color crema (14,7 mg, 64 % de rendimiento). LCMS (APCI-) m/z 758 (M-1).

Ejemplo 19:



Compuesto 402

[00500] El 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,Z)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)5,16-dioxo-6-(((*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonilamino)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 402**, se preparó como sigue:

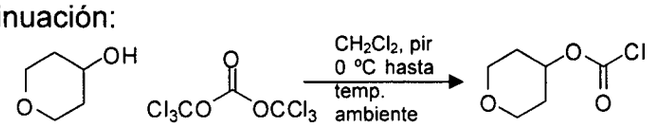


[00501] Se agregó carbonoclorhidrato de (*R*)-Tetrahidrofuran-3-ilo (síntesis descrita en las siguientes secciones) (74 mg, 0,49 mmol) por goteo a una solución enfriada en un baño de hielo-agua de la sal etiléster de clorhidrato de amina macrocíclica (síntesis de descrita en otras partes de esta solicitud) (200 mg, 0,328 mmol) y diisopropiletilamina (0,229 mL, 1,31 mmol) en DCE anhidro (1,5 mL) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL), se lavó con HCl 1N y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró . El aceite crudo luego se agitó en THF anhidro (2 mL) y MeOH (1 mL) y a esta solución se agregó una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (41 mg, 0,98 mmol) en agua (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con HCl 1N, agua y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 4-cloroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)5,16-dioxo-6-(((*R*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)carbonilamino)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 402**, como una espuma color tostado. LCMS (APCI+) m/z 659 (M^+).

[00502] Una solución del ácido carboxílico macrocíclico (167 mg, 0,253 mmol) en THF anhidro (2,5 mL) se trató con anhidruro acético (0,03 mL, 0,32

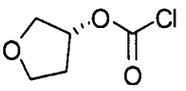
mmol) y Na_2CO_3 (81 mg, 0,76 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 16 h. Luego se agregó K_2CO_3 (175 mg, 1,27 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 30 minutos, y luego se agregó ciclopropansulfonamida (46 mg, 0,38 mmol). La temperatura de reacción se aumentó a 60°C y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (5 mL) y se agitó durante 10 minutos y se separaron las fases. La capa orgánica luego se lavó con HCl 1N, agua y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró . El residuo se purificó por TLC preparativa (eluyente = 3% MeOH en DCM), para obtener el producto del título como un sólido blanco (83 mg, 43 % de rendimiento). LCMS (APCI+) m/z 762 (M^+).

[00503] Las síntesis de los derivados de cloroformato que se utilizan en el paso de formación de carbamato mencionado pueden ejemplificarse con la preparación de carbonoclorhidrato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo como se muestra a continuación:



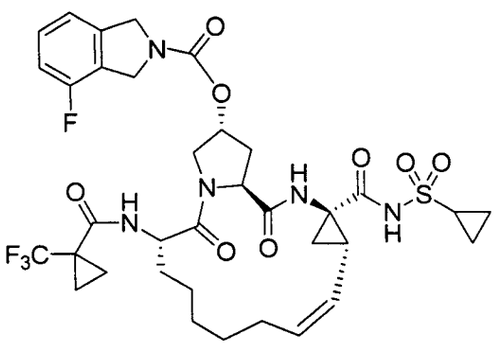
[00504] A una solución de tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (1,77 g, 17 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (50 mL) enfriado en una baño de hielo-agua, se agregó por goteo una solución de trifosgeno (2,02 g, 6,79 mmol) y piridina (1,37 mL, 17 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (30 mL). La mezcla se dejó subir la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El solvente luego se evaporó a temperatura ambiente y el residuo volvió a suspenderse en EtOAc (100 mL) y se agitó durante 30 minutos. La suspensión se filtró y el solvente se eliminó a 30 °C para obtener el producto del título como un líquido color paja (2,41 g, 86 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,0–5,1 (m, 1 H), 3,9–4,0 (m, 2 H), 3,5–3,6 (m, 2 H), 2,0–2,1 (m, 2 H), 1,7-1,88 (m, 2 H). El líquido resultó de pureza suficiente y se usó directamente para el siguiente paso de formación de carbamato sin purificación adicional.

[00505] De manera similar también se preparó carbonoclorhidrato de (*R*)-tetrahidrofuran-3-ilo:



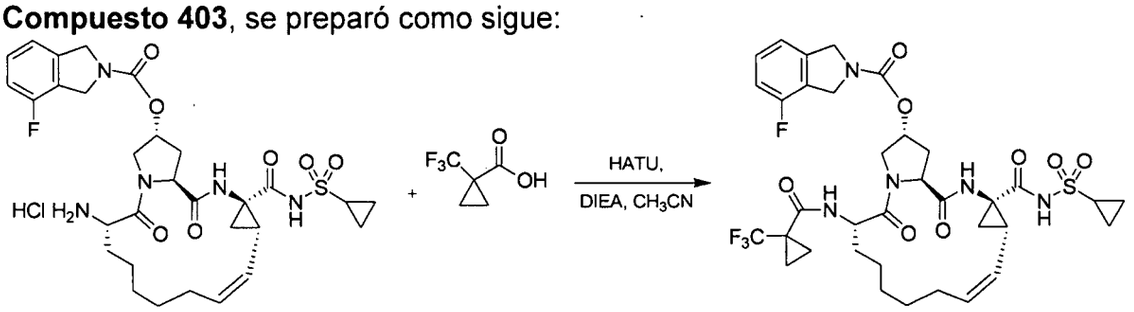
líquido transparente incoloro, (3 g, 88 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,84–4,02 (m, 5 H), 2,14–2,3 (m, 2 H).

Ejemplo 20



Compuesto 403

[00506] El 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-6-(1-(trifluorometil)ciclopropancarboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 403**, se preparó como sigue:

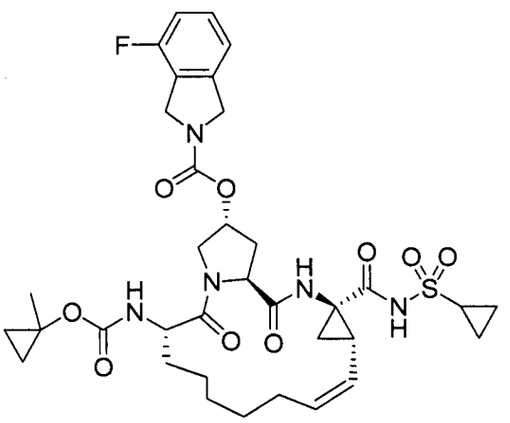


Intermediario 5
(WO 2007/05824)

[00507] A una solución en MeCN (0,20 mL) del **Intermediario 5** (35 mg, 0,052 mmol), hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (29,9 mg, 0,078 mmol) y ácido 1-(trifluorometil)ciclopropancarboxílico (12 mg, 0,078 mmol) se agregó diisopropiletilamina (27 μL, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16h, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna para dar el 4-fluoroisoindolin-2-

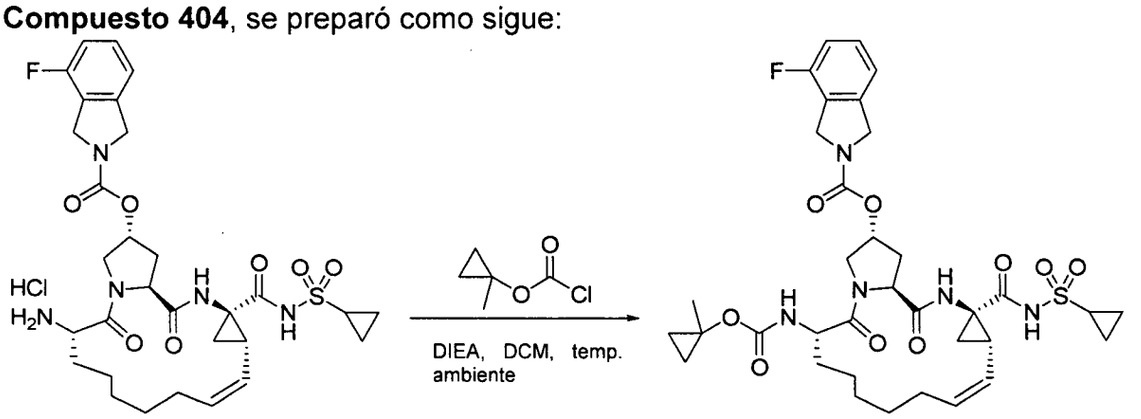
carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-6-(1-(trifluorometil)ciclopropancarboxamido)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 403**, como un sólido blanco (19 mg, 49 % de rendimiento). LCMS (APCI+) m/z 768,2 (MH^+).

Ejemplo 21



Compuesto 404

[00508] El 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-6-((1-metilciclopropoxi)carbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 404**, se preparó como sigue:

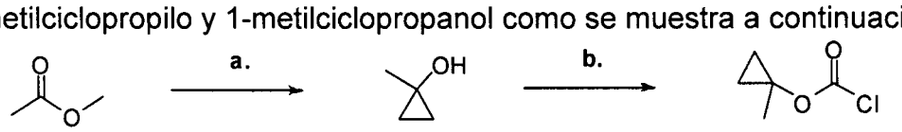


Intermediario 5
(WO 2007/05824)

[00509] Una solución en DCM del carbonoclorhidrato de 1-metilciclopropilo (síntesis descrita en las siguientes secciones) (0,10 g, 0,75 mmol) se agregó por goteo a una solución de la sal clorhidrato de la amina

macrocíclica (síntesis de descrita en otras partes de esta solicitud) (0,1 g, 0,15 mmol), y luego se agregó diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,75 mmol) por goteo a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4. El aceite crudo se trató con cromatografía en columna en fase reversa (eluyente = 5 a 85% MeCN en agua), para obtener el producto final como un sólido vitroso blanco. LCMS (APCI+) m/z 730,1 (MH^+).

[00510] Las síntesis de alcoholes ciclopropilo alfa-sustituidos y sus derivados cloroformato que se usan en el paso de formación de carbamato mencionado pueden ejemplificarse con la preparación de carbonoclorhidrato de 1-metilciclopropilo y 1-metilciclopropanol como se muestra a continuación:

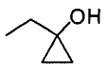


a. $Ti(OIPC)_4$ 10 mol %, EtMgBr, éter, temp. ambiente. **b.** fosgeno, tolueno

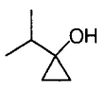
a. A una solución agitada de acetato de metilo (1,98 mL, 25,0 mmol) y $Ti(OiPr)_4$ (0,754 mL, 2,50 mmol) en éter etílico (80 mL) se agregó bromuro de etilmagnesio (17,5 mL, 52,4 mmol) en éter etílico (volumen total 60 mL) lentamente a lo largo de 1 h a temperatura ambiente, y la agitación continuó durante 10 minutos. Para el tratamiento posterior, la mezcla de reacción se volcó sobre H_2SO_4 aq 10% helado (250 mL) y la capa acuosa se extrajo con éter etílico (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (100 mL cada uno) y se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó. El producto 1-metilciclopropanol se obtuvo como un líquido incoloro transparente por medio de destilación.

b. Una solución 20 % en tolueno de fosgeno (7,2 mL, 14 mmol) se enfrió en un baño de hielo, y luego se agregó 1-metilciclopropanol (0,3 g, 1,4 mmol) en tolueno (2 mL) por goteo. Se eliminó el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante durante la noche. La reacción se concentró, se redisolvió en DCM y se concentró nuevamente. Esta solución que contenía carbonoclorhidrato de 1-metilciclopropilo se usó directamente para el siguiente paso de formación de carbamato sin purificación adicional.

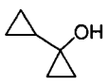
[00511] De manera similar, se prepararon los siguientes alcoholes de ciclopropilo alfa-sustituidos—sustituyendo acetato de metilo en el Paso **a**. con los ésteres de alquilo correspondientes:



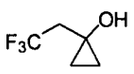
[00512] Etilciclopropanol, líquido transparente incoloro, p.f. = 30-33 °C (30 mbar).



[00513] Isopropilciclopropanol, líquido transparente incoloro, p.f. = 35-37 °C (28 mbar).

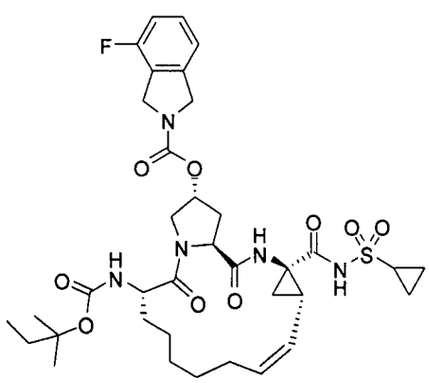


[00514] Bi(ciclopropan)-1-ol, líquido transparente incoloro, p.f. = 48-50 °C (28 mbar).



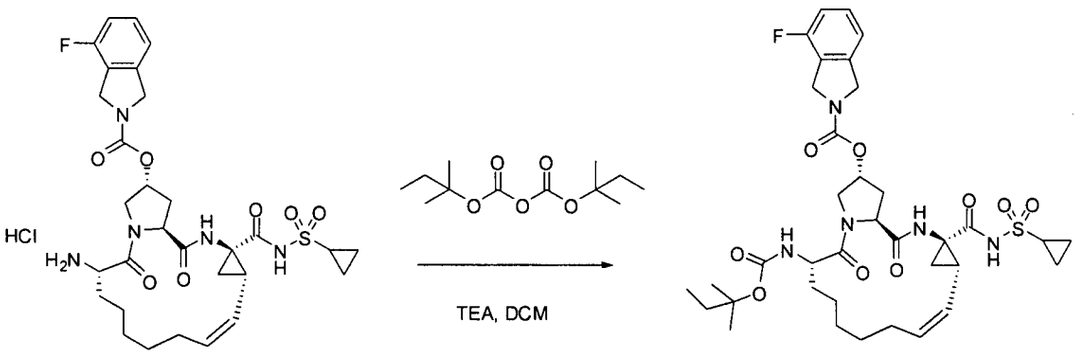
[00515] 1-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopropanol, líquido transparente incoloro, p.f. = 35 °C (40 mbar).

Ejemplo 22



Compuesto 405

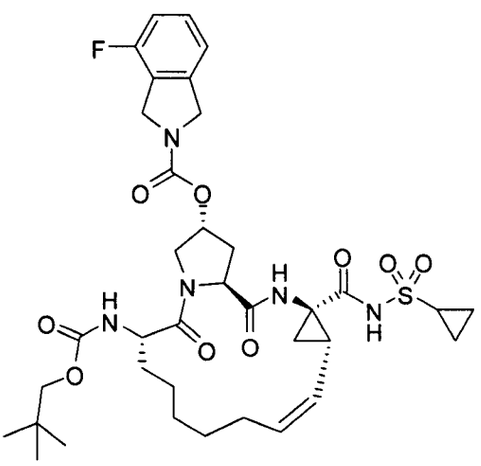
[00516] El compuesto del título, 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-6-(tert-pentiloxicarbonilamino)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 405**, se preparó como sigue:



Intermediario 5
(WO 2007/05824)

[00517] El Intermediario 5 (200 mg, 0,299 mmol), trietilamina (d = 0,726 g/mL) (0,17 mL, 1,2 mmol), dicarbonato de di-tert-pentilo (0,15 mL, 0,60 mmol) en 2 mL de diclorometano se agitaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en fase reversa (Biotage SP4) para dar 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-6-(tert-pentiloxicarbonilamino)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 405**, (126 mg, 0,169 mmol, 56% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (APCI-) m/z 744,4 (MH^-).

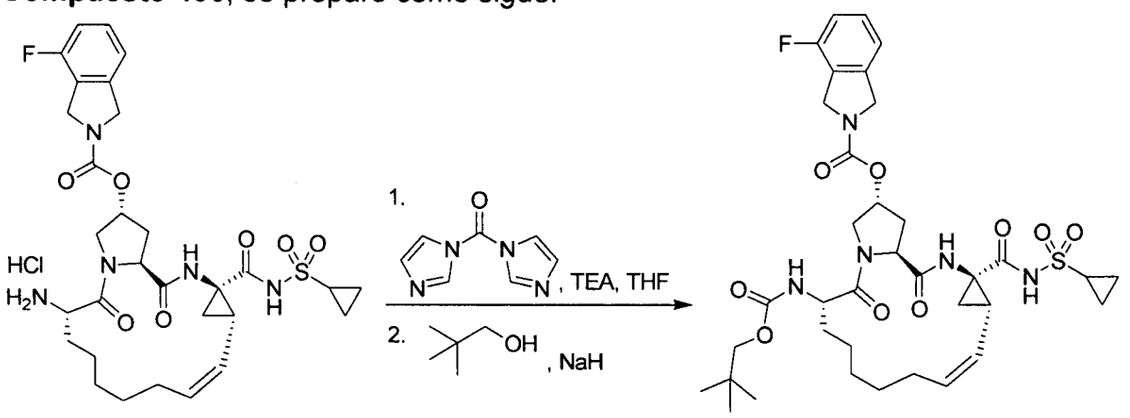
Ejemplo 23



Compuesto 406

[00518] El 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-6-(neopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

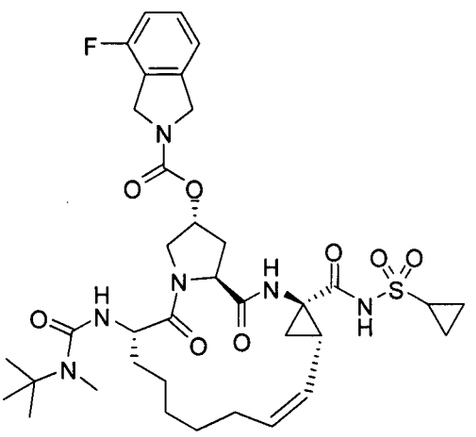
hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 406**, se preparó como sigue:



Intermediario 5
(WO 2007/05824)

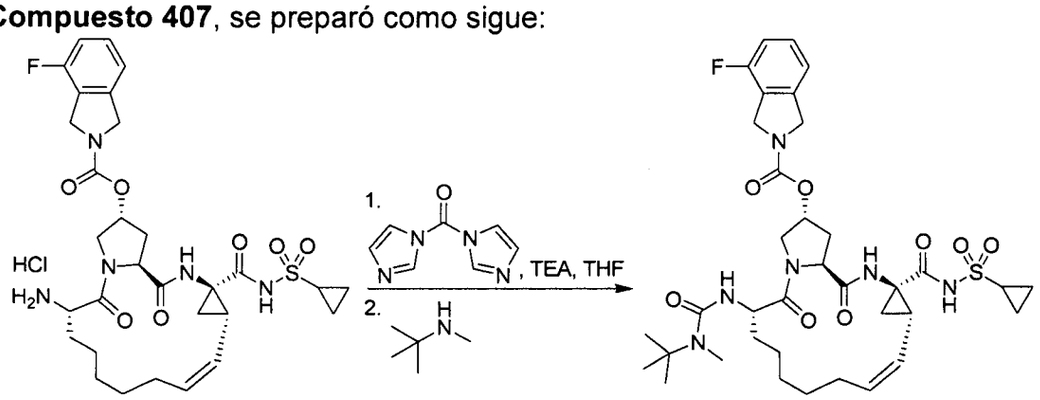
[00519] Al **Intermediario 5** (165 mg, 0,247 mmol) en 1,5 mL de THF se agregó trietilamina (0,17 mL, 1,2 mmol) seguida por 1,1'-carbonildiimidazol (52 mg, 0,32 mmol), 2,2-dimetilpropan-1-ol (435 mg, 4,94 mmol) y NaH 60% en aceite mineral (24 mg, 0,74 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos, luego se concentró y se purificó por cromatografía en fase reversa (Biotage SP4) para dar 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-6-(neopentiloxicarbonilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 406,** (90 mg, 0,12 mmol, 49 % de rendimiento). LCMS (APCI-) m/z 745,2 (MH^-).

Ejemplo 24



Compuesto 407

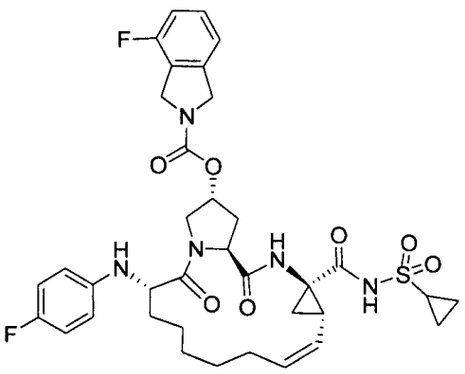
[00520] El 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(3-tert-butil-3-metilureido)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 407**, se preparó como sigue:



Intermediario 5
(WO 2007/05824)

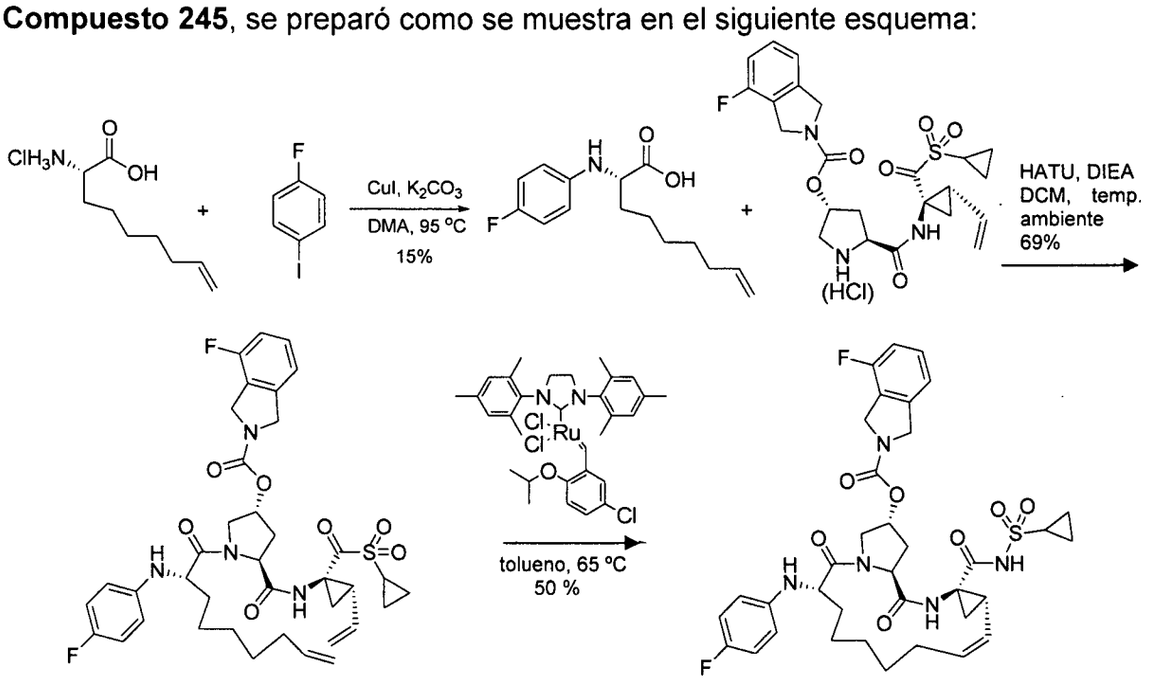
[00521] El **Intermediario 5** (60 mg, 0,090 mmol), trietilamina (0,063 mL, 0,45 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (29 mg, 0,18 mmol) en 1,0 mL THF se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta mezcla se agregó N,2-dimetilpropan-2-amina (0,086 mL, 0,72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción luego se concentró y se purificó por cromatografía en fase reversa para dar 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-6-(3-tert-butil-3-metilureido)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 407**, (23 mg, 0,031 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 25

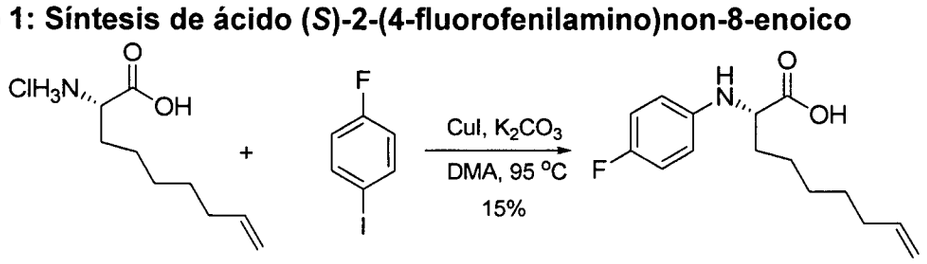


Compuesto 245

[00522] ,El 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-6-(4-fluorofenilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 245**, se preparó como se muestra en el siguiente esquema:



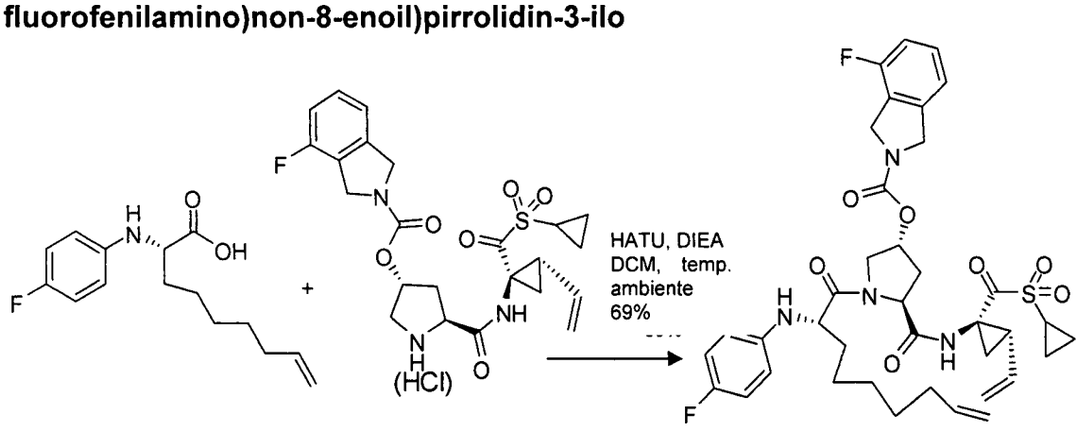
Paso 1: Síntesis de ácido (*S*)-2-(4-fluorofenilamino)non-8-enoico



[00523] Se calentó clorhidrato de ácido (*S*)-2-aminonon-8-enoico (0,300 g, 1,44 mmol), K_2CO_3 (0,299 g, 2,17 mmol), ioduro de cobre(I) (0,028 g, 0,144 mmol) y 1-fluoro-4-iodobenceno (0,18 mL, 1,59 mmol) en DMA (4 mL) a 90 °C durante 24 horas. Se agregó agua (10 mL) y Et_2O (20 mL). La fase acuosa se

aisló y se acidificó con $KHSO_4$ saturado hasta pH=3~4 y se extrajo con EtOAc:Et_2O=1:1 (40 mL), se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía (hexano:acetato de etilo=2:1) para dar ácido (*S*)-2-(4-fluorofenilamino)non-8-enoico como un aceite color amarillo pálido (0,058 g, 15%). MS: Calculado: 265,2; Hallado: $[M+H]^+$ 266,1.

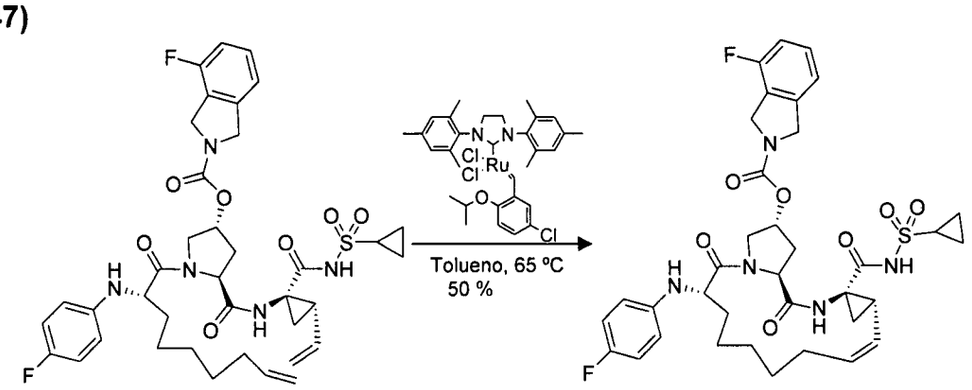
Paso 2: Síntesis de 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-2-(4-fluorofenilamino)non-8-enoil)pirrolidin-3-ilo



[00524] A clorhidrato de 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo (0,127 g, 0,235 mmol) (WO2007015824A2), ácido (*S*)-2-(4-fluorofenilamino)non-8-enoico (0,052 g, 0,20 mmol) y HATU (0,075 g, 0,20 mmol) en DCM (5 mL) se agregó DIEA (d = 0,742 g/mL) (0,034 mL, 0,20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó agua (5 mL) y se acidificó con $KHSO_4$ saturado hasta pH=3~4. La mezcla se extrajo con DCM (20 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo) para dar 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-5-((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)-1-((*S*)-2-(4-fluorofenilamino)non-8-enoil)pirrolidin-3-ilo como un sólido blanco (0,102 g, 69%). MS: Calculado: 753,3; Hallado: $[M+H]^+$ 754,2.

Paso 3: Síntesis de 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-6-(4-

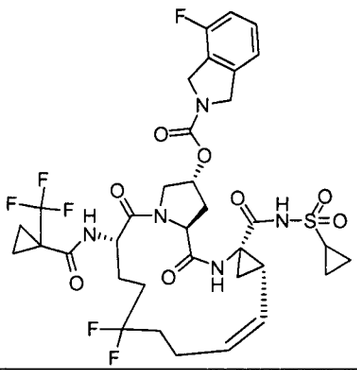
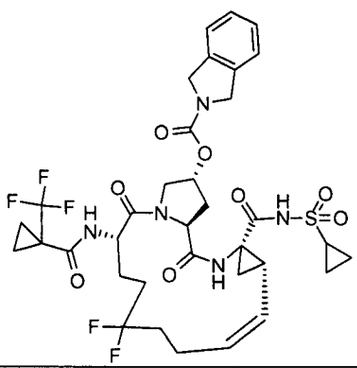
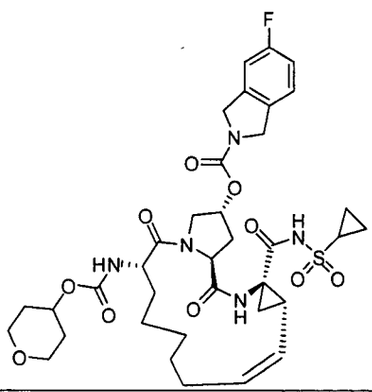
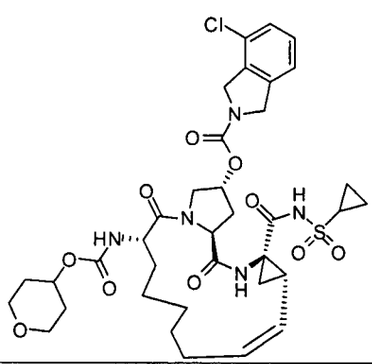
fluorofenilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo (447)

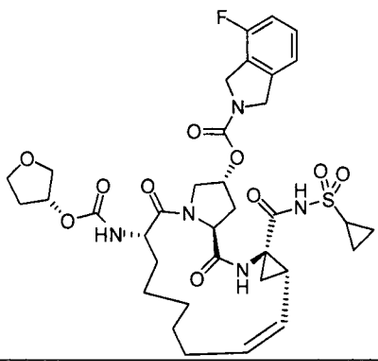
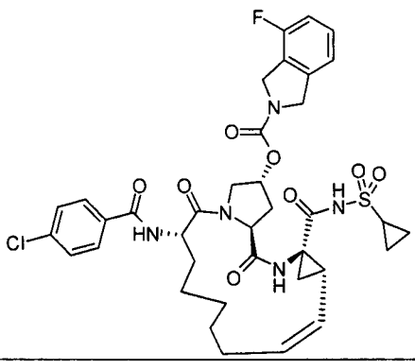
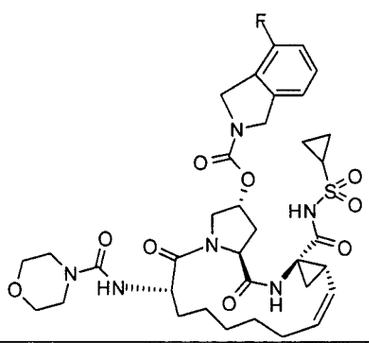
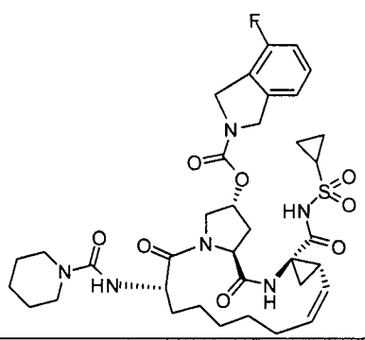


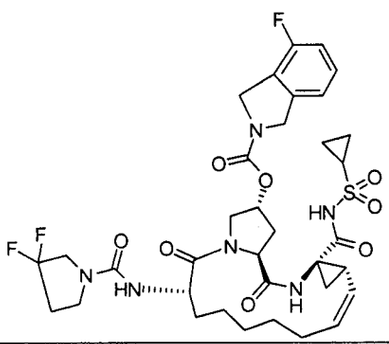
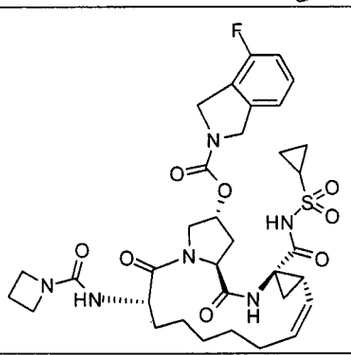
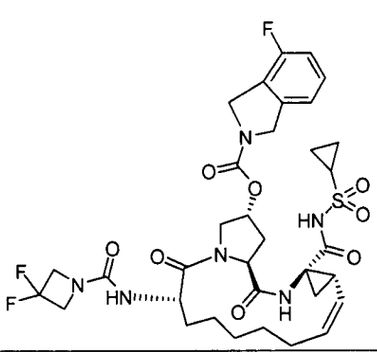
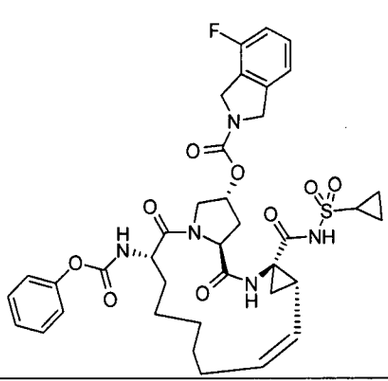
Se desgasificó 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (3*R*,5*S*)-5-(((1*R*,2*S*)-1-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropil)carbamoil)-1-((*S*)-2-(4-fluorofenilamino)non-8-enoil)pirrolidin-3-ilo (0,100 g, 0,133 mmol) en tolueno (130 mL) (0,0010 M) burbujeando una corriente de N_2 a través de la reacción durante 1 hr a temperatura ambiente. Se agregó cloruro de (5-cloro-2-isopropoxibenciliden)(1,3-dimesitilimidazolidin-2-il)rutenio(V) (0,0018 g, 0,0027 mmol) a la mezcla y la mezcla se calentó a 68 °C (baño de aceite) y se agitó a esta temperatura durante 1 horas. El solvente se eliminó. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía para dar 4-fluoroisoindolin-2-carboxilato de (2*R*,6*S*,13a*S*,14a*R*,16a*S*,*Z*)-14a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-6-(4-fluorofenilamino)-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-2-ilo, el **Compuesto 447**, como un sólido blanco (0,048 g, 50%). MS: Calculado: 725,3; Hallado: $[M-H]^+$ 724,4.

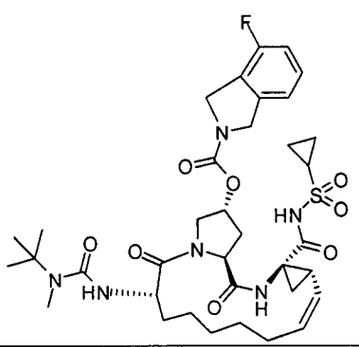
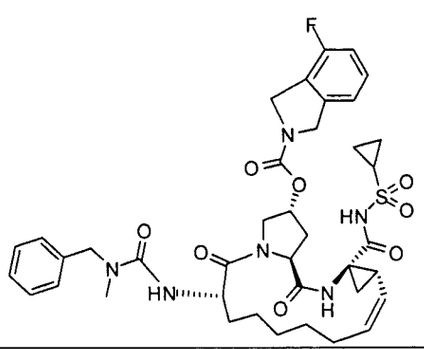
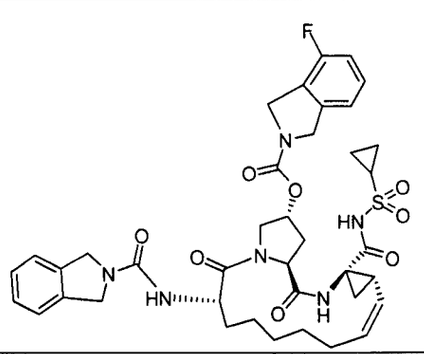
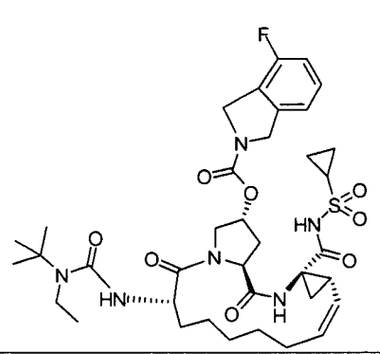
Tabla 4: Ejemplos adicionales de compuestos preparados usando los procedimientos de los Ejemplos 18-25

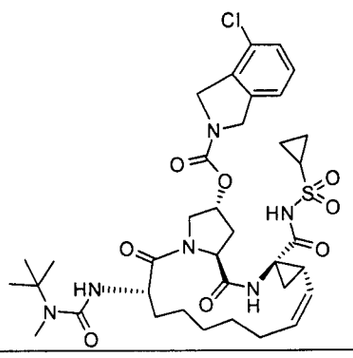
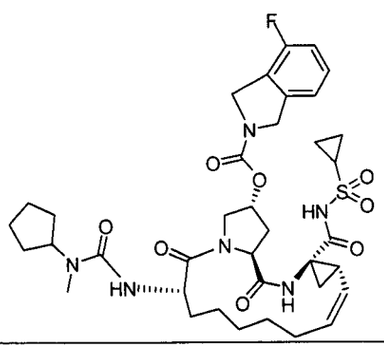
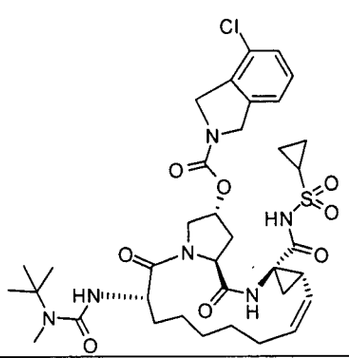
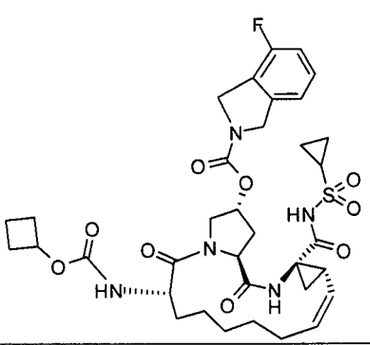
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado

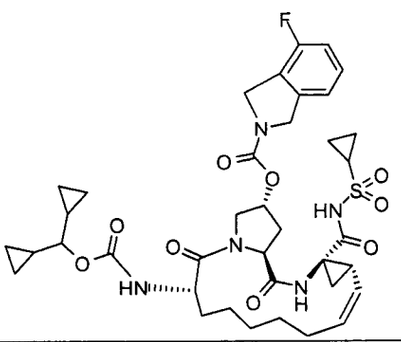
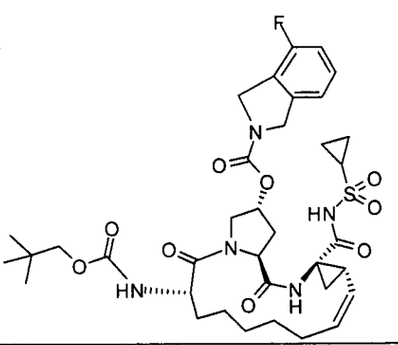
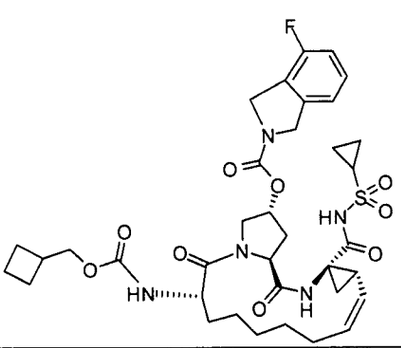
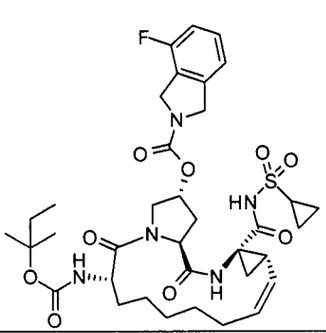
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
408		(APCI-) m/z 804,2 (M+1)	20
409		(APCI-) m/z 786,2 (M+1)	20
410		(APCI-) m/z 758,2 (M+1)	18
411		(APCI-) m/z 775,2 (M+1)	18

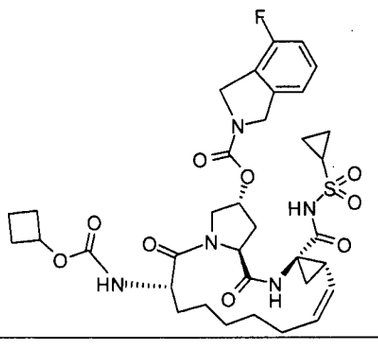
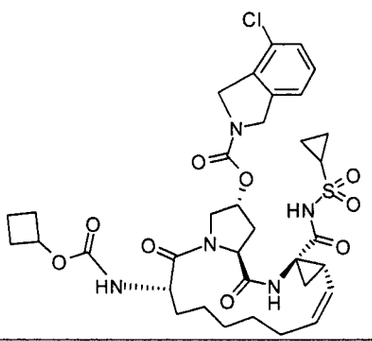
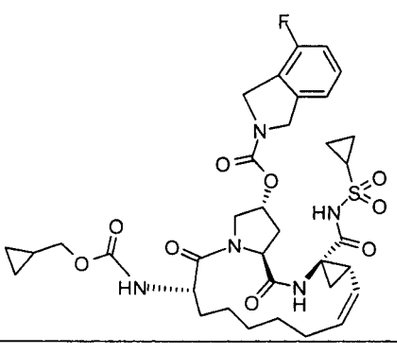
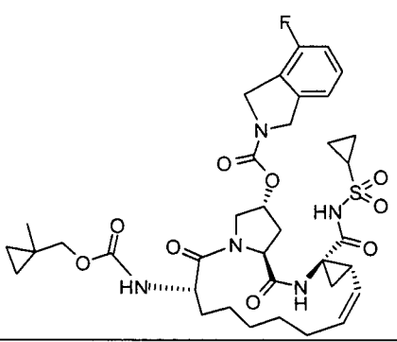
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
412		(APCI-) m/z 744 (M-1)	19
413		(APCI-) m/z 768 (M-2)	20
414		(APCI-) m/z 743 (M-1)	24
415		(APCI-) m/z 741 (M-1)	24

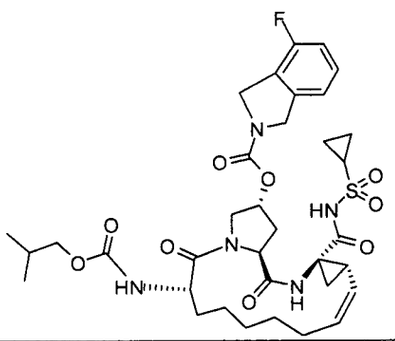
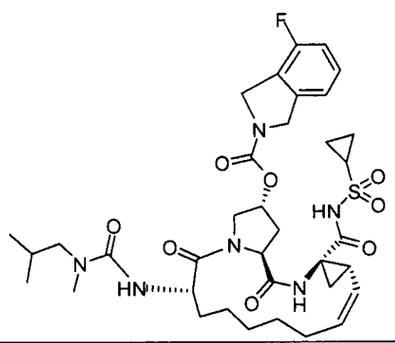
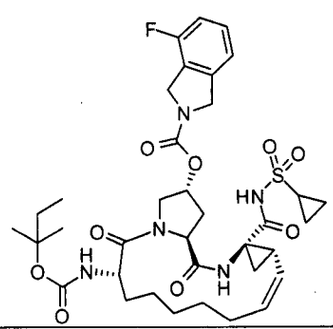
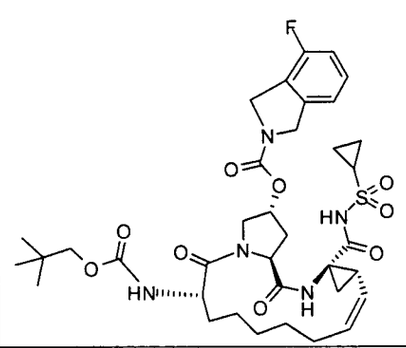
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
416		(APCI-) m/z 763 (M-1)	24
417		(APCI-) m/z 713 (M-1)	24
418		(APCI-) m/z 749 (M-1)	24
419		(APCI-) m/z 750 (M-1)	

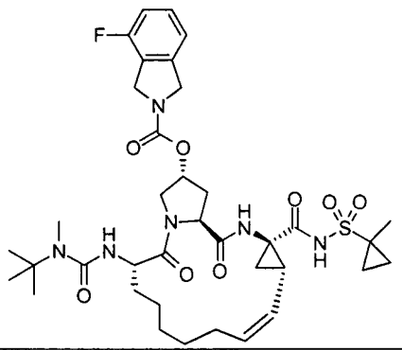
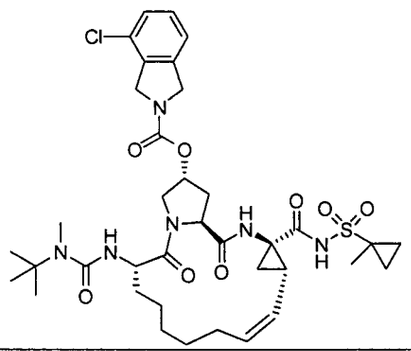
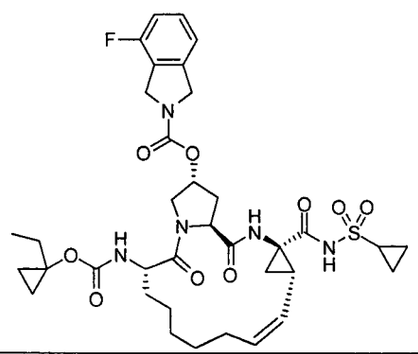
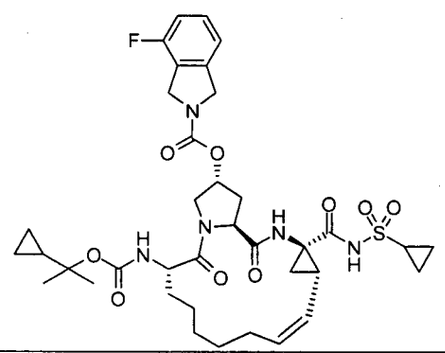
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
420		(APCI-) m/z 743 (M-1)	24
421		(APCI-) m/z 777 (M-1)	24
422		(APCI-) m/z 775 (M-1)	24
423		(APCI-) m/z 757 (M-1)	24

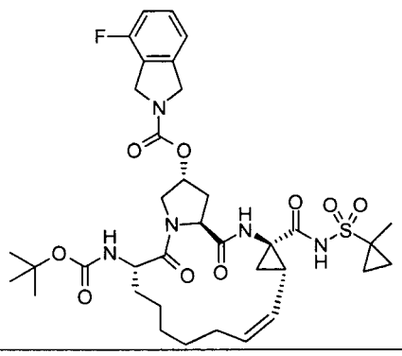
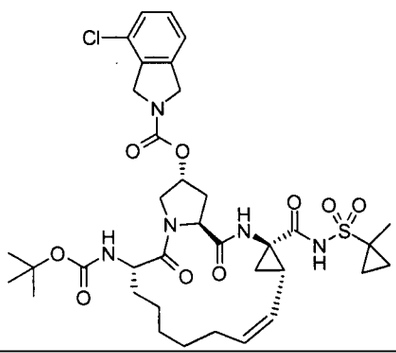
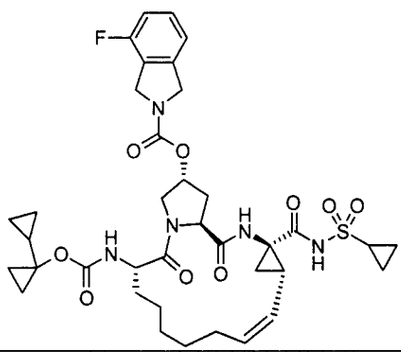
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
424		(APCI-) m/z 759 (M-2)	24
425		(APCI-) m/z 755 (M-1)	24
426		(APCI-) m/z 759 (M-2)	24
427		(APCI-) m/z 728 (M-1)	21

Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
428		(APCI-) m/z 768 (M-1)	23
429		(APCI-) m/z 745 (M-0)	23
430		(APCI-) m/z 743 (M-0)	23
431		(APCI-) m/z 744 (M-1)	22

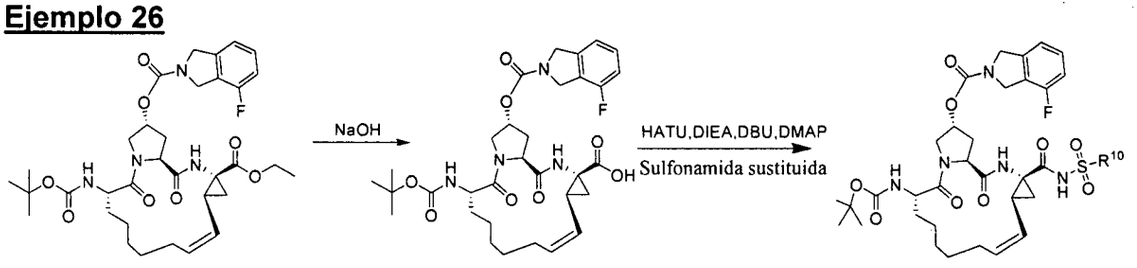
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
432		(APCI-) m/z 728 (M-1)	23
433		(APCI-) m/z 745 (M-1)	23
434		(APCI-) m/z 728 (M-1)	23
435		(APCI-) m/z 742 (M-1)	23

Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
436		(APCI-) m/z 730 (M-1)	21
437		(APCI-) m/z 743 (M-1)	24
438		(APCI-) m/z 744 (M-1)	22
439		(APCI-) m/z 744 (M-1)	23

Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
440		(APCI+) m/z 759,4 (MH+)	24
441		(APCI+) m/z 775,2 (MH+)	24
442		(APCI+) m/z 743,3 (M)	21
443		(APCI+) m/z 757,3 (M)	21

Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
444		(APCI+) m/z 646,3 (MH-Boc)	21
445		(APCI-) m/z 760,4 (M-1)	21
446		(APCI+) m/z 756,3 (MH+)	21

Ejemplo 26



11 Intermediario 5 **Formula Ia**

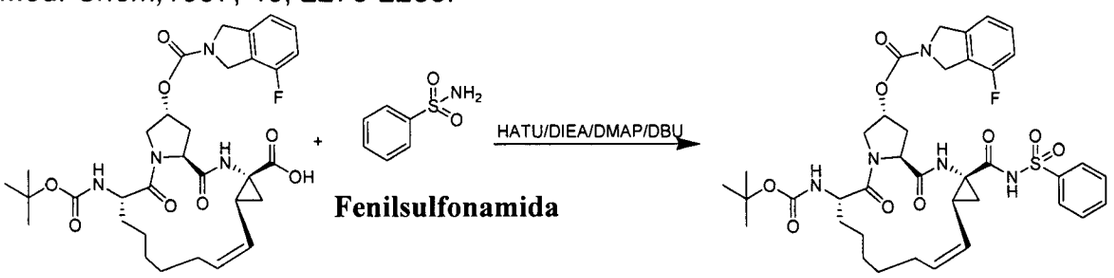
Procedimiento general para la preparación de Fórmula Ia

[00525] El Compuesto 11 (1 eq.) se disolvió en tolueno (5% p/p). La solución obtenida se concentró a 50% por vacío reducido a 30~35 °C. Se cargó etanol para diluir la solución a 8%, se concentró a 50% por vacío a 30~35 °C. Se agregó Solución acuosa de NaOH (12 eq. 20%) a la solución al 50% de intermediario 5 en etanol a lo largo de 1 hora, se agitó a 5~10 °C durante 4~5 h. Se agregó HCl conc. a 5~10 °C durante 1h hasta que el pH llegó a 3-4. Se agregaronacetato de etilo (30 eq.) y H_2O (52 eq.) , y se siguió agitando por 30 min. La solución se filtró y la torta húmeda se lavó dos veces con agua (16 eq.) y dos veces con MTBE (0,1 eq.). Se secó sobre vacío a temperatura ambiente para dar intermediario 5 como sólido blanco, que se usó sin purificación adicional.

[00526] A una solución de intermediario 5 (1 eq.) en DMF seco (0,05 mol/L para el intermediario 5) se agregó HATU (2 eq.) y DIEA (4 eq.) bajo atmósfera de N_2, y se agitó por 1 hora. Luego se agregó la sulfonamida (2 eq.), DMAP (4 eq.) y DBU (4 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las reacciones se monitorearon por LCMS, y cuando se vio que se habían completado se diluyeron con acetato de etilo lavado con Solución amortiguadora de AcONa, bicarbonato de sodio acuoso al 5% y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar un compuesto de fórmula Ia.

[00527] Distintos compuestos de fórmula Ia (con diferente R^{10}) se prepararon usando intermediario 5 sulfonamidas sustituidas (R^{10}-sulfonamidas) según se ha descrito. La sulfonamida y sulfonamidas sustituidas usadas en la presente se encontraban disponibles en el comercio. Las bencilsulfonamidas se prepararon usando el método descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 6,350,764. Las piridilsulfonamidas sustituidas se prepararon usando el método descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 5,866,568. Las furansulfonamidas sustituidas se prepararon usando el método descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 6,342,610. Las tiensulfonamidas sustituidas se prepararon usando el método descrito en *J. Med. Chem,*1992, 35, 3012-

3016. The benzofuransulfonamida se preparó usando el método descrito en *J. Med. Chem,1*997, 40, 2276-2286.

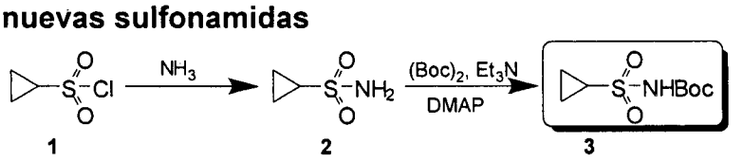


Intermediario 5 **Fenilsulfonamida** **501**

[00528] El Compuesto 501 se formó usando el esquema precedente como un sólido blanco (43% de rendimiento). MS-ESI: m/z=768 $[M+1]^+$.

Ejemplo 27

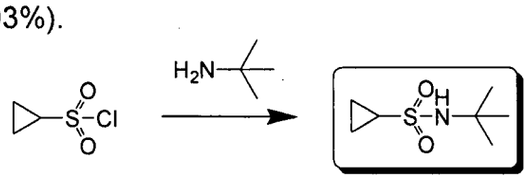
Síntesis de nuevas sulfonamidas



1 **2** **3**

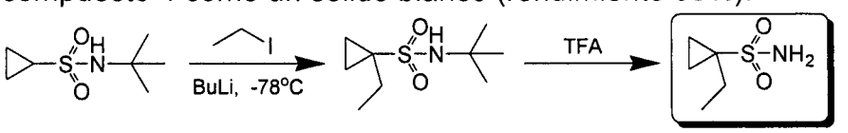
[00529] Preparación de compuesto **3**: Se disolvió compuesto **1** (10g, 71mmol) en DCM seco (150ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se burbujeó a través de NH_3 por 15 minutos a –78 C, luego se dejó elevar hasta temperatura ambiente y se agitó por 3 h. Antes de filtrar, el filtrado se concentró para dar compuesto **2** como sólido blanco 8,2 g (rendimiento 95%).

[00530] El Compuesto **2** (4g, 33 mmol) se suspendió en DCM seco (100ml) que contenía Et_3N (5ml, 36,3mmol) y DMAP (0,4g , 3,3mmol). una solución de $(Boc)_2O$ (8,3g, 38 mmol) en DCM seco (50) se agregó por goteo con agitación sobre 5min. Después de 5h, la solución se concentró al vacío y el residuo se trató con EtOAc(300ml) y 1N HCl. La capa de EtOAc se lavó sucesivamente con agua (40ml) y salmuera (40 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dejar un sólido. Al calentar con hexano (30 ml), enfriar a temperatura ambiente, y filtrar, se obtuvo el compuesto **3** como sólido blanco 6,8 g (rendimiento 93%).



1 **4**

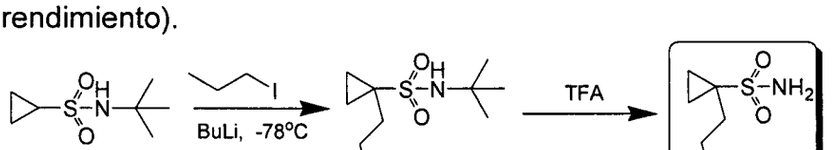
[00531] Preparación de compuesto **4**: Se disolvió tert-Butilamina (42,8 mol, 3,12g, 4,5 mL) en THF (40mL). La solución se enfrió a –20 °C y se agregó compuesto **1** (21,4 mmol, 3g, 2,6 mL) lentamente. La mezcla de reacción se dejó subir la temperatura hasta temperatura ambiente. y se agitó por 24 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100mL), se lavó con HCl 1N (20 mL), H_2O (20 mL) y salmuera (20 mL) antes de secar sobre Na_2SO4. La solución se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido ligeramente amarillo, que se cristalizó a partir de hexano para dar 3,6g de compuesto 4 como un sólido blanco (rendimiento 95%).



4 **5** **6**

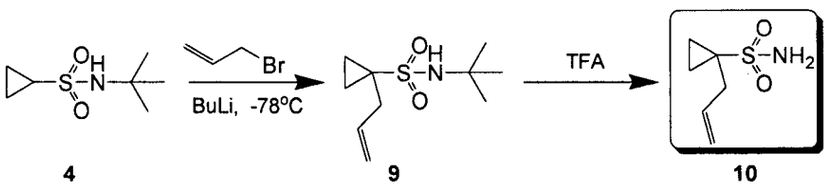
[00532] Preparación de compuesto 6: A una solución de compuesto **4** (1g , 5,64 mmol) en THF seco (30mL) bajo N_2 se agregó una solución de n-BuLi (2,5 M en hexano, 5,64 mL, 14,1 mmol) a –78 °C. La mezcla de reacción se dejó subir la temperatura hasta temperatura ambiente. a lo largo de un período de 2,5 h y luego se reenfrió a –78 °C. Se agregó el EtI (1,32g, 8,46 mmol) y la mezcla de reacción se dejó subir la temperatura a -10°C a lo largo de un período de 3 h. La mezcla se fraguó con una solución de NH_4Cl sat. (20mL) y se extrajo con EtOAc (30×3 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo que se purificó por gel de sílice para dar compuesto **5** como un sólido amarillo 0,58 g (50% de rendimiento).

[00533] A una solución de compuesto **5** (0,58g, 2,82mmol) en DCM seco (15 mL) se agregó TFA (15mL). La solución se agitó durante la noche, luego la solución resultante se concentró al vacío y el residuo se trató con hexano caliente (5mL), se cristalizó para dar compuesto **6** como un sólido blanco 0,4 g (93% de rendimiento).



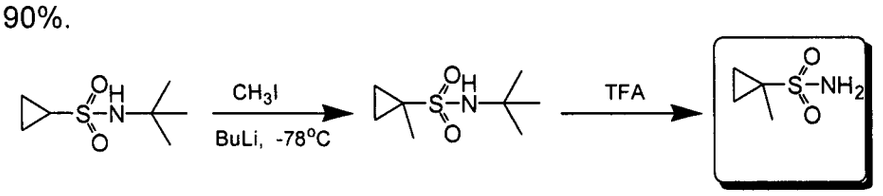
4 **7** **8**

[00534] Preparación de compuesto 8: El compuesto **7** se preparó siguiendo un procedimiento general similar para preparar el compuesto **5 y** el rendimiento fue de 65%. El compuesto **8** se preparó siguiendo un procedimiento general similar para preparar el compuesto **6 y** el rendimiento fue de 92%.



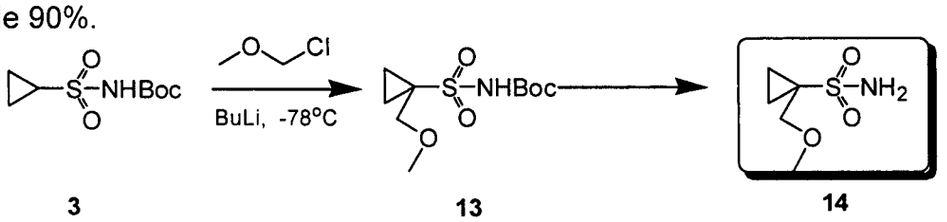
4 **9** **10**

[00535] Preparación de compuesto 10: El compuesto **9** se preparó siguiendo un procedimiento general similar para preparar el compuesto **5 y** el rendimiento fue de 56%. El compuesto **10** se preparó siguiendo un procedimiento general similar para preparar el compuesto **6 y** el rendimiento fue de 90%.



4 **11** **12**

[00536] Preparación de compuesto 12: El compuesto **11** se preparó siguiendo un procedimiento general similar para preparar el compuesto **5 y** el rendimiento fue de 70%. El compuesto **12** se preparó siguiendo un procedimiento general similar para preparar el compuesto **6 y** el rendimiento fue de 90%.

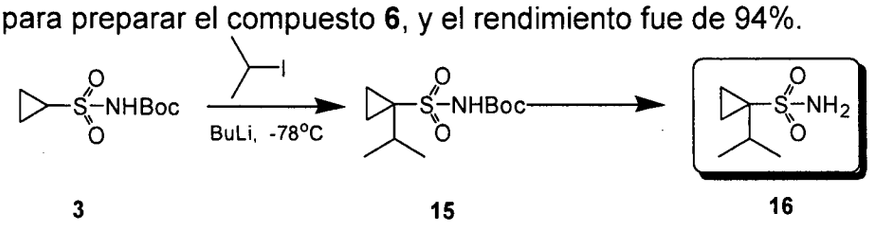


3 **13** **14**

[00537] Preparación de compuesto 14: A una solución de compuesto **3** (1g 4,5mmol) disuelto en THF (30mL) enfriado a –78 C, se agregó n-butillitio (4,5mL, 11,25 mmol, 2,5M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A esta solución se agregó una solución pura de clorometilmetiléter (0,4 mL, 5,24mmol), y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La solución pH se ajustó 3 usando HCl acuoso 1N y luego se extrajo con acetato de etilo (4×50 mL porciones). Los extractos

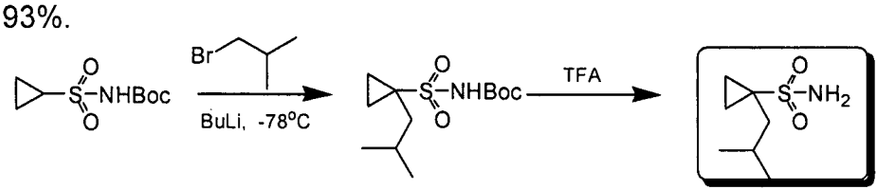
combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para dar producto crudo que se purificó por gel de sílice para dar compuesto 4 como un sólido amarillo 0,83g (70% de rendimiento).

[00538] El compuesto **14** se preparó siguiendo un procedimiento general similar para preparar el compuesto **6**, y el rendimiento fue de 94%.



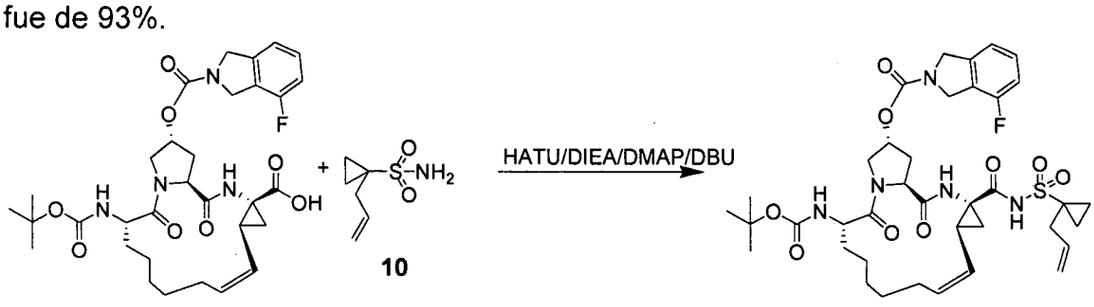
3 **15** **16**

[00539] Preparación de compuesto 16: El compuesto **15** se preparó siguiendo un procedimiento general similar para preparar el compuesto **11 y** el rendimiento fue de 30%. El compuesto **16** se preparó siguiendo un procedimiento general similar para preparar el compuesto **6 y** el rendimiento fue de 93%.



3 **17** **18**

[00540] Preparación de compuesto 18: El compuesto **17** se preparó siguiendo un procedimiento general similar para preparar el compuesto **11 y** el rendimiento fue de 30%. El compuesto **18** se preparó siguiendo un procedimiento general similar para preparar el compuesto **6 y** el rendimiento fue de 93%.



10 **543**

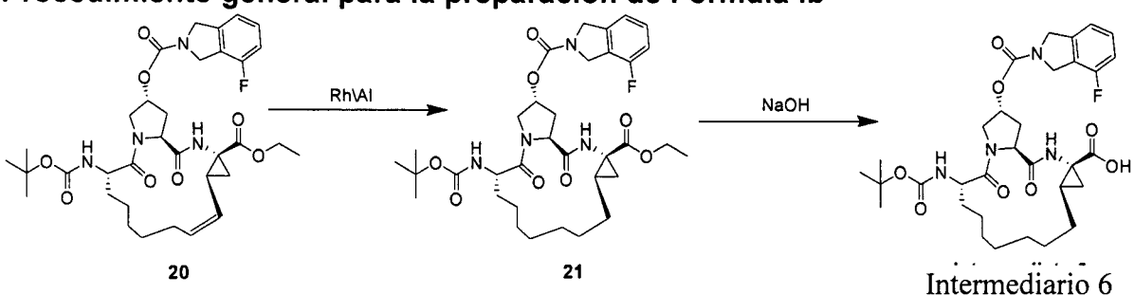
Intermediario 5

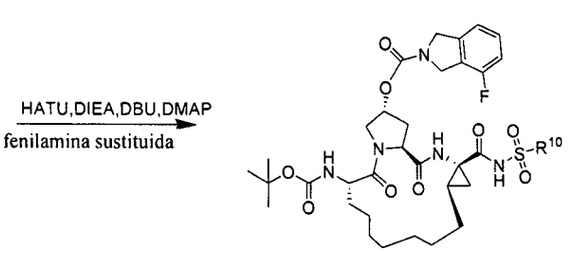
[00541] Preparación de compuesto **543**: A una solución de compuesto Intermediario 5 (150 mg, 0,24 mmol) en DMF seco (5 mL) se agregó HATU (120 mg, 0,316 mmol), DIEA (0,15 mL, 0,96 mmol) bajo atmósfera de N_2, y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h.. Luego se agregaron sulfonamida (77 mg, 0,48 mmol), DMAP (120 mg, 0,96 mmol) y DBU

(0,14 ml, 0,96 mmol) , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo agregando EtOAc (20 ml), y se lavó con solución amortiguadora de NaOAc acuoso (pH 4, 2×15ml), $NaHCO_3$ acuoso al 5% (15 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para obtener un residuo , que se purificó por HPLC preparativa para dar **compuesto 543 como** sólido blanco, 55 mg (rendimiento 30%). MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 772.

Ejemplo 28:

Procedimiento general para la preparación de Fórmula Ib





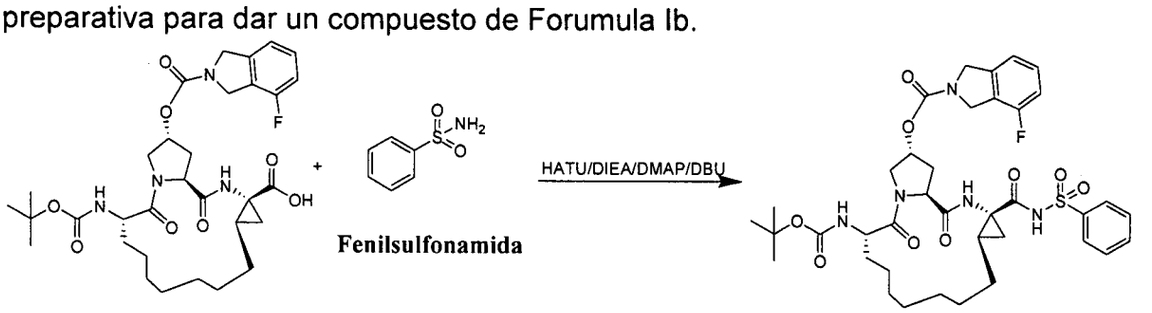
Formula Ib

[00542] El Compuesto 20 (1. eq) y Rh/Al (5%) (0,1 eq) en acetato de etilo (0,5% para el compuesto 1 , p/v%) se cargó con 1 atm de hidrógeno y se agitó por 16hr. El catalizador se eliminó por filtración. H_2O (20 eq de peso para el compuesto 20) y se agregó sulfato ácido de potasio saturado (10 eq de peso para el compuesto 20) a la filtración y se agitó por 10 min. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar compuesto 21.

[00543] Preparación de Intermediario 6: El Compuesto 21 (1 eq.) se disolvió en tolueno (5% p/p%). La solución obtenida se concentró a 50% por vacío reducido a 30~35 °C. Se cargó etanol para diluir la solución a 8%, se concentró a 50% por vacío a 30~35 °C. Se agregó solución acuosa de NaOH (12 eq. 20%) a la solución al 50% de compuesto 1 en etanol a lo largo de 1h,

se agitó a 5~10 °C durante 4~5 h. HCl conc. se agregó a 5~10 °C durante 1h hasta que el pH llegó a 3-4. Se agregaron acetato de etilo (30 eq.) y H_2O (52 eq.) , se agitó por otros 30 min. Se filtró y la torta húmeda se lavó dos veces con agua (16 eq.) y dos veces con MTBE (0,1 eq.). Se secó al vacío a temperatura ambiente para dar Intermediario 6 como sólido blanco, que se usó sin purificación adicional.

[00544] Preparación de Fórmula Ib: A una solución de Intermediario 6 (1 eq.) en DMF seco (0,05 mol/L para el intermediario 6) se agregó HATU (2 eq.), DIEA (4 eq.) bajo atmósfera de N_2. Antes de la adición de sulfonamida sustituida (2 eq.) , DMAP (4 eq.) y DBU (4 eq.) , se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1h. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las reacciones se monitorearon por LCMS, y cuando se determinó que habían finalizado , la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución amortiguadora de AcONa, bicarbonato de sodio acuoso al 5% y salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar un compuesto de Forumula Ib.

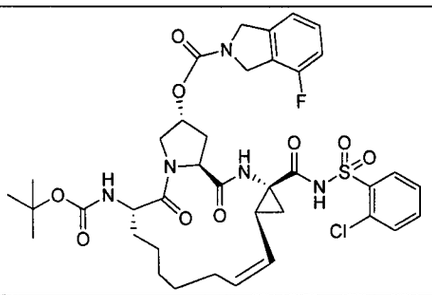
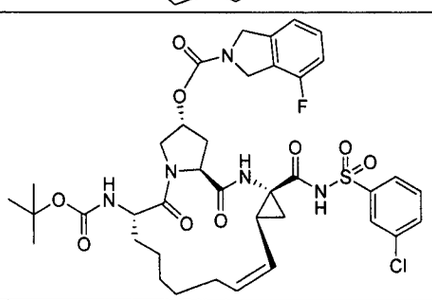
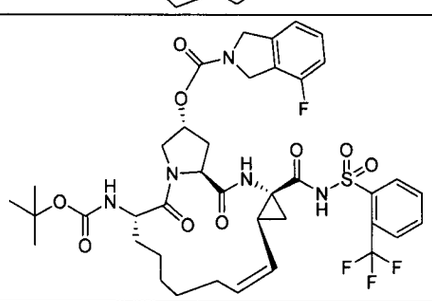
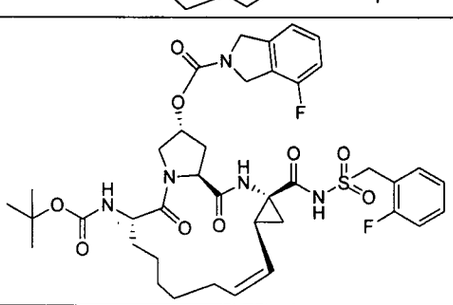
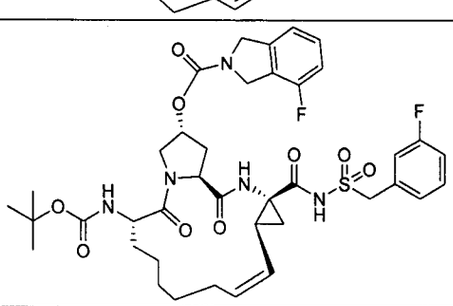


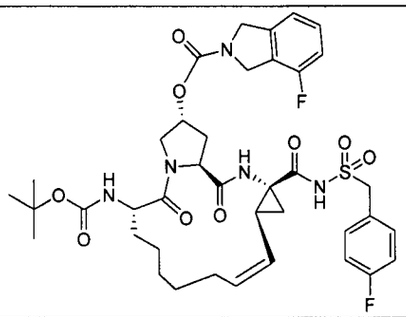
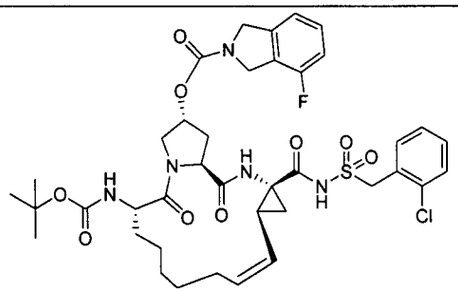
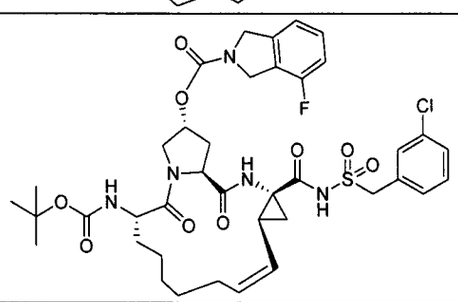
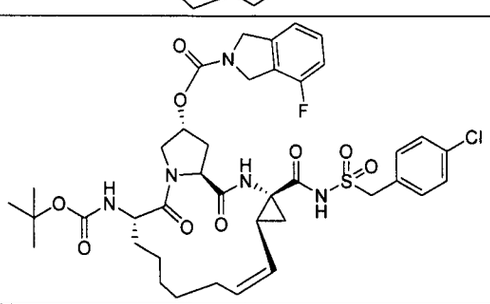
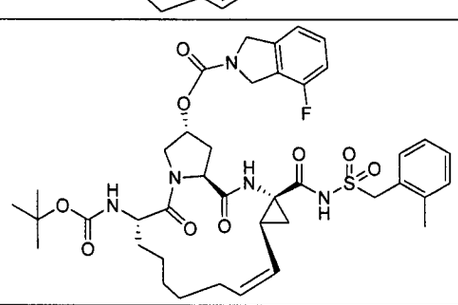
Intermediario 6 **Fenilsulfonamida** **601**

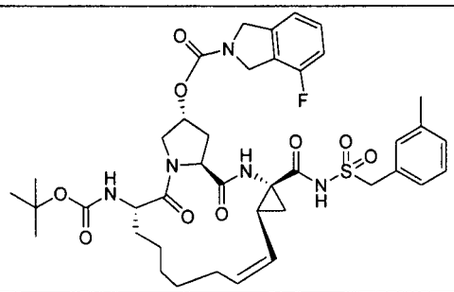
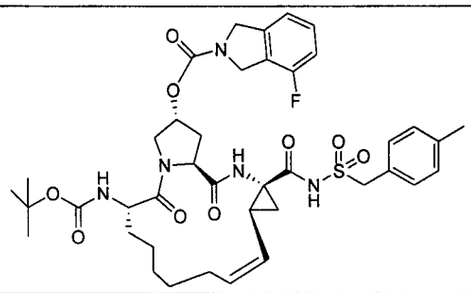
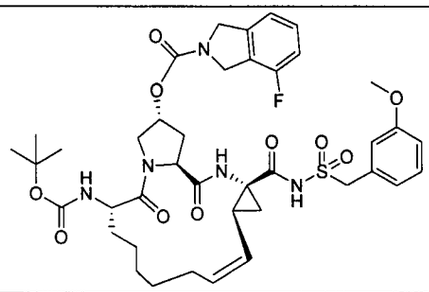
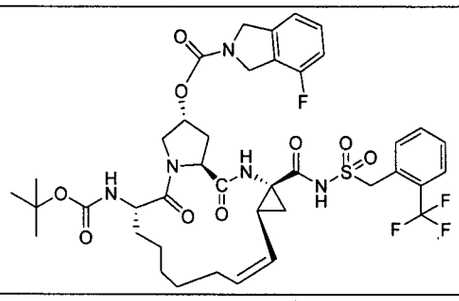
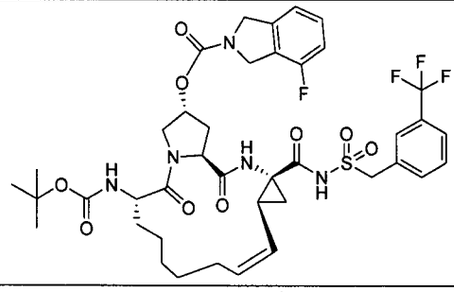
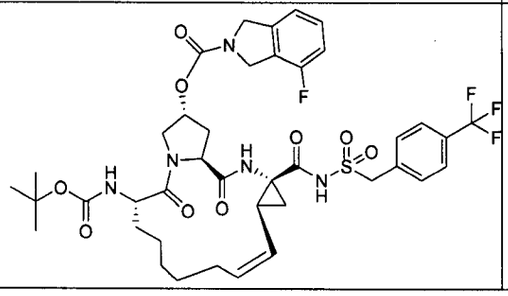
[00545] El Compuesto 601 se preparó usando el método general descrito haciendo reaccionar Intermediario 6 con fenilsulfonamida. Se formó un sólido blanco de compuesto 601 (52% de rendimiento) . MS-ESI: m/z=770$[M+1]^+$.

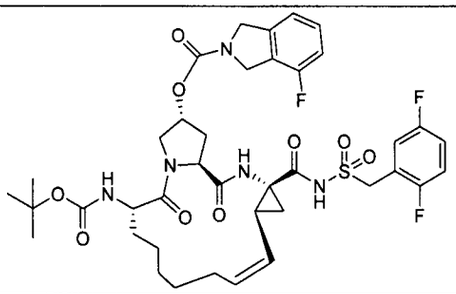
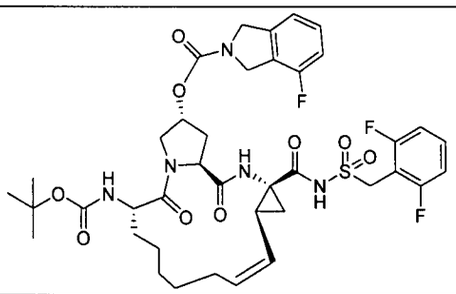
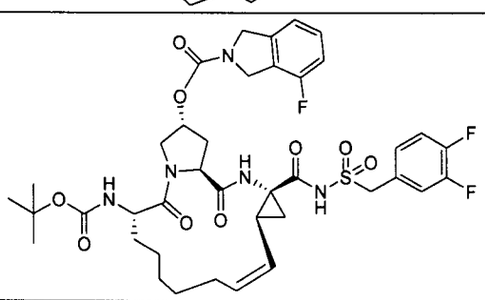
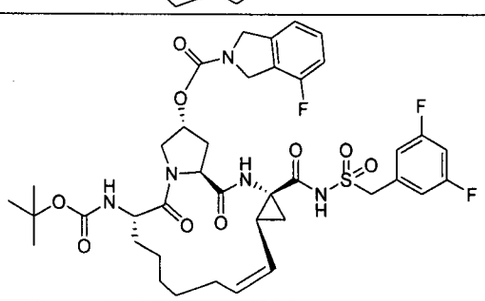
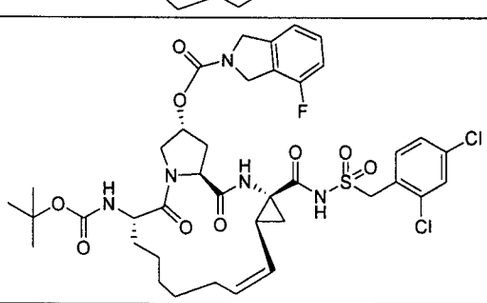
Tabla 5: Ejemplos adicionales de compuestos preparados usando los Procedimientos Ejemplificativos 26 y 28

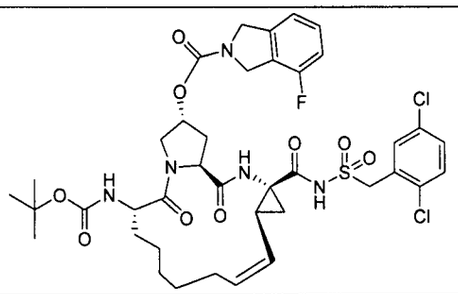
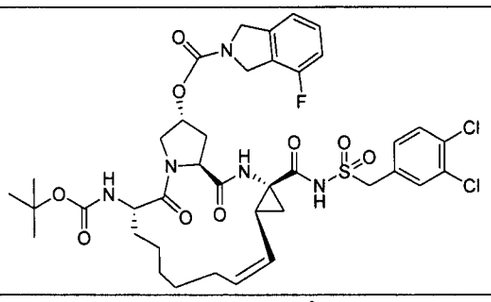
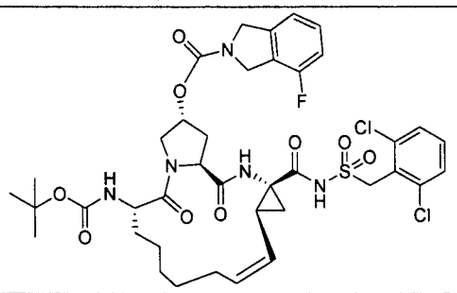
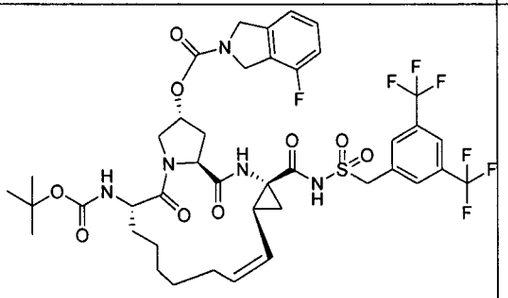
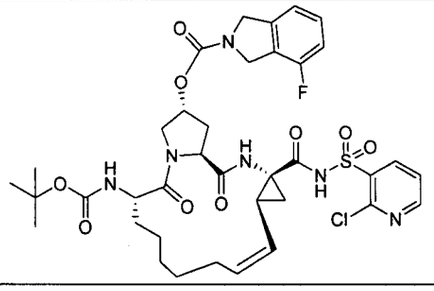
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado

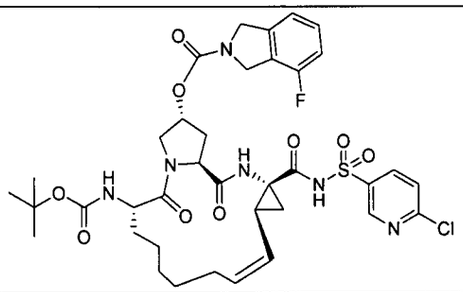
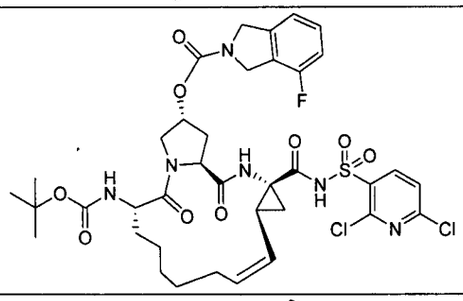
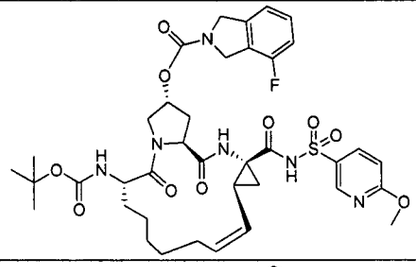
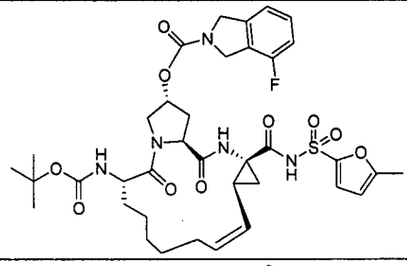
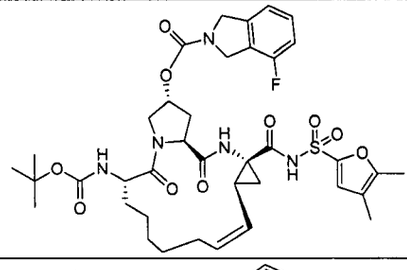
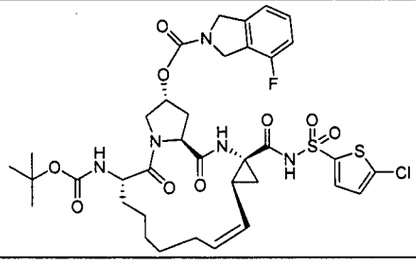
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
503		MS-ESI: m/z=802 $[M+1]^+$	26
504		MS-ESI: m/z=802 $[M+1]^+$	26
505		MS-ESI: m/z=836 $[M+1]^+$	26
507		MS-ESI: m/z=800 $[M+1]^+$	26
508		MS-ESI: m/z=800 $[M+1]^+$	26

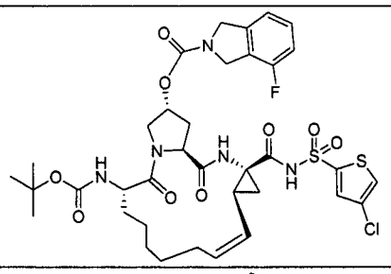
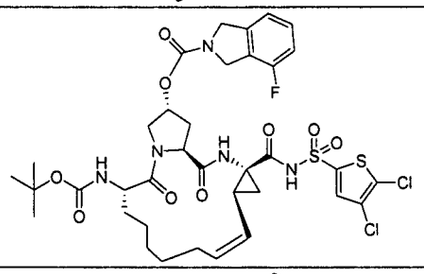
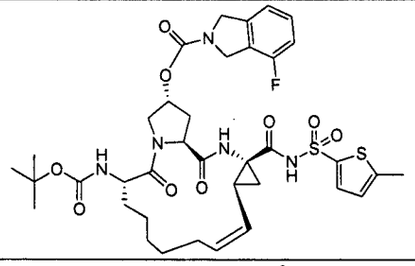
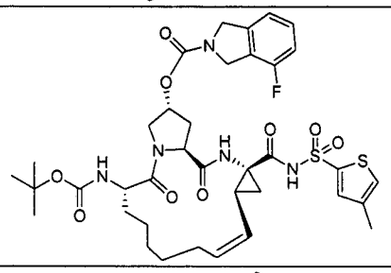
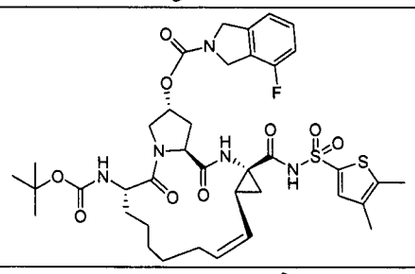
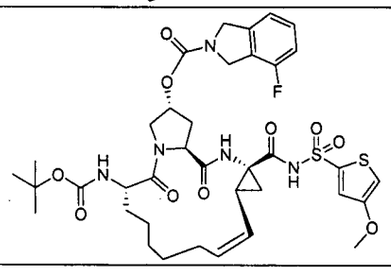
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
509		MS-ESI: m/z=800 $[M+1]^+$	26
510		MS-ESI: m/z=816 $[M+1]^+$	26
511		MS-ESI: m/z=816 $[M+1]^+$	26
512		MS-ESI: m/z=816 $[M+1]^+$	26
513		MS-ESI: m/z=796 $[M+1]^+$	26

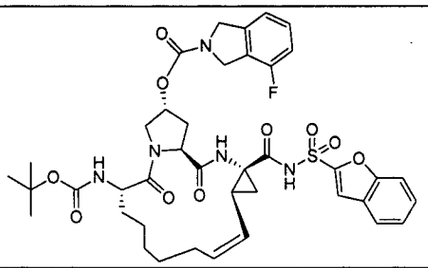
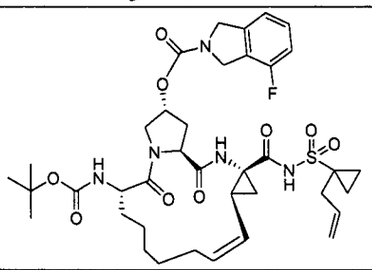
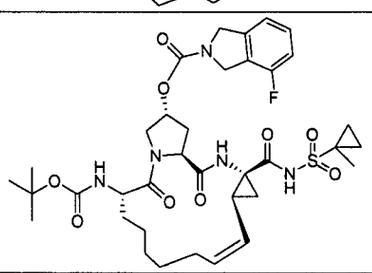
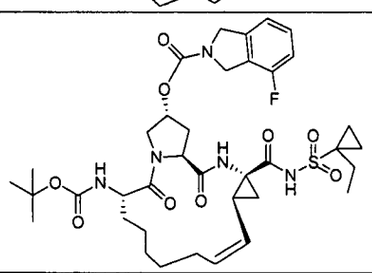
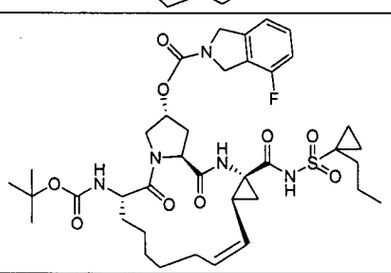
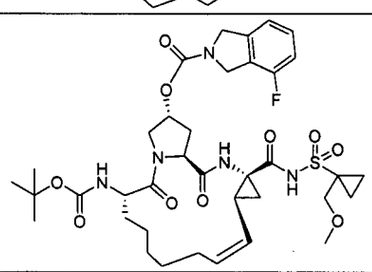
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
514		MS-ESI: m/z=796 $[M+1]^+$	26
515		MS-ESI: m/z=796 $[M+1]^+$	26
516		MS-ESI: m/z=812 $[M+1]^+$	26
517		MS-ESI: m/z=853 $[M+1]^+$	26
518		MS-ESI: m/z=850 $[M+1]^+$	26
519		MS-ESI: m/z=850 $[M+1]^+$	26

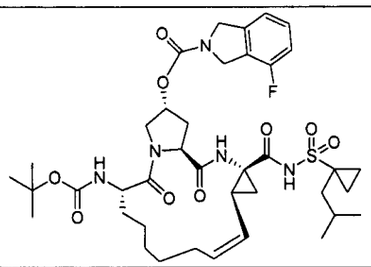
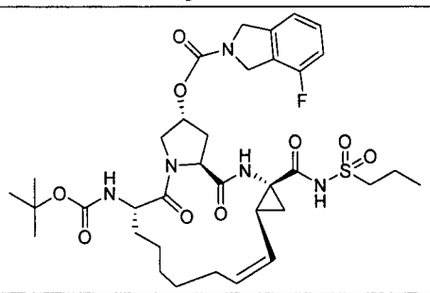
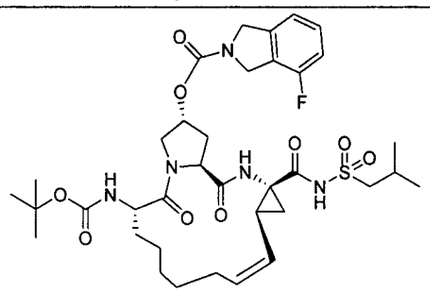
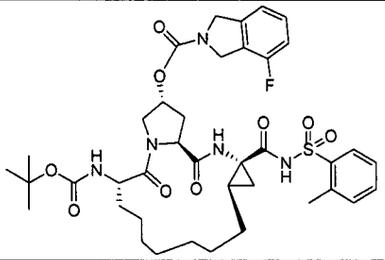
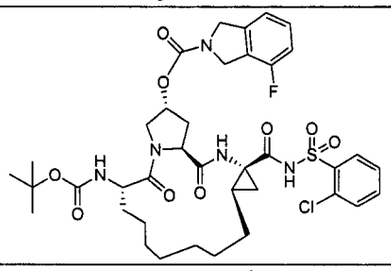
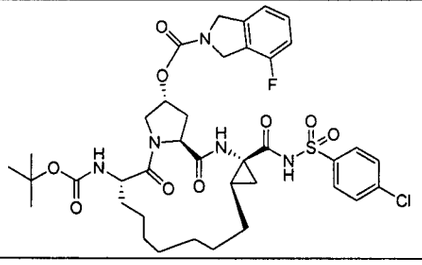
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
520		MS-ESI: m/z=818 $[M+1]^+$	26
521		MS-ESI: m/z=818 $[M+1]^+$	26
522		MS-ESI: m/z=818 $[M+1]^+$	26
523		MS-ESI: m/z=818 $[M+1]^+$	26
524		MS-ESI: m/z=850 $[M+1]^+$	26

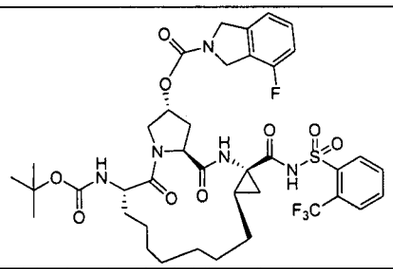
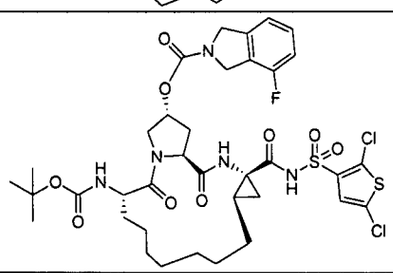
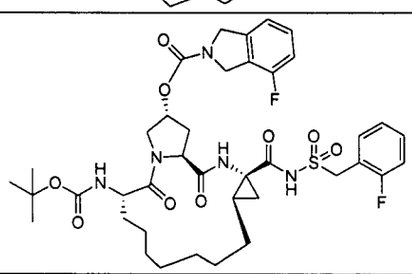
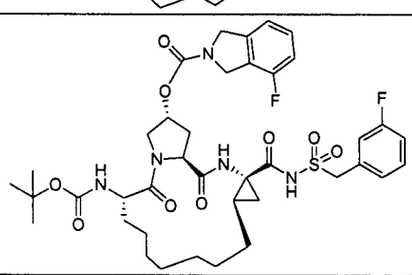
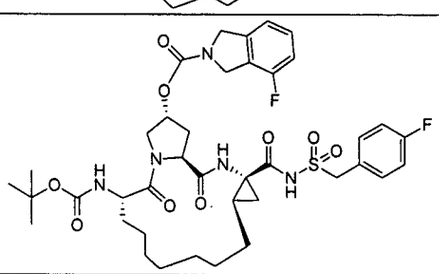
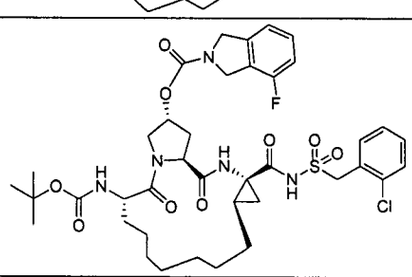
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
525		MS-ESI: m/z=850 $[M+1]^+$	26
526		MS-ESI: m/z=850 $[M+1]^+$	26
527		MS-ESI: m/z=850 $[M+1]^+$	26
528		MS-ESI: m/z=918 $[M+1]^+$	26
529		MS-ESI: m/z=803 $[M+1]^+$	26

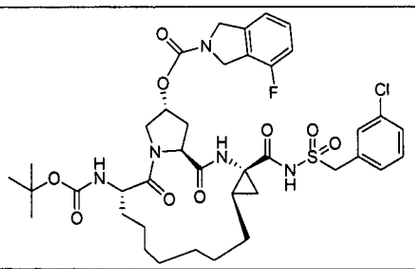
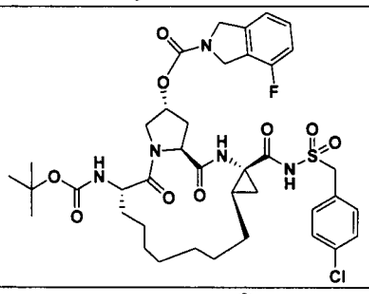
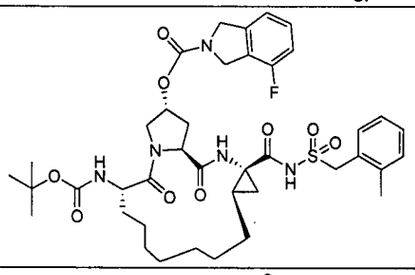
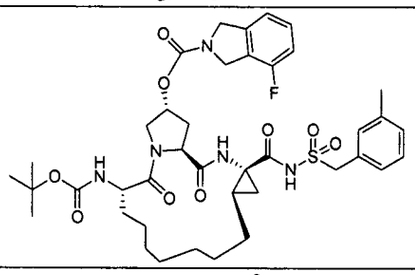
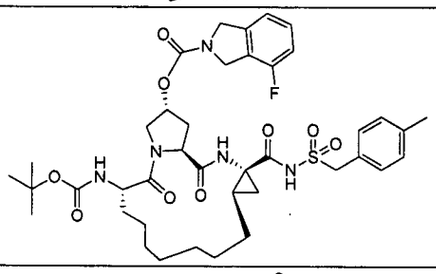
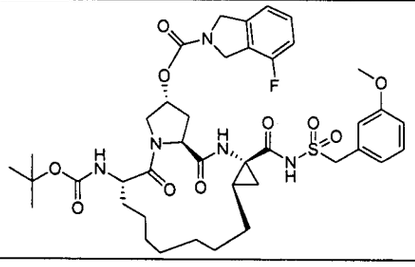
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
530		MS-ESI: m/z=803 $[M+1]^+$	26
531		MS-ESI: m/z=837 $[M+1]^+$	26
532		MS-ESI: m/z=799[M+1]$^+$	26
533		MS-ESI: m/z=772 $[M+1]^+$	26
534		MS-ESI: m/z=786 $[M+1]^+$	26
535		MS-ESI: m/z=808 $[M+1]^+$	26

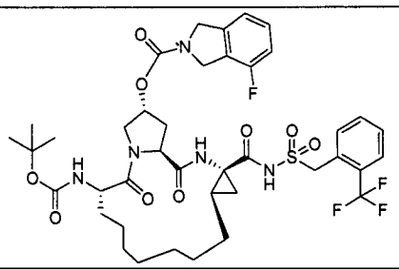
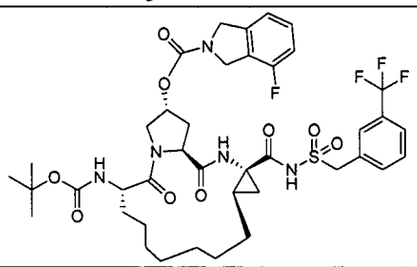
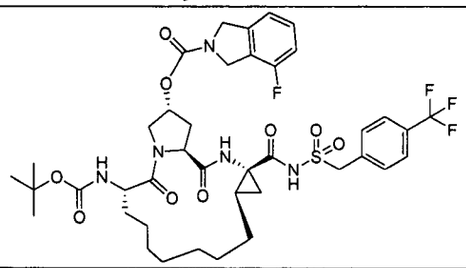
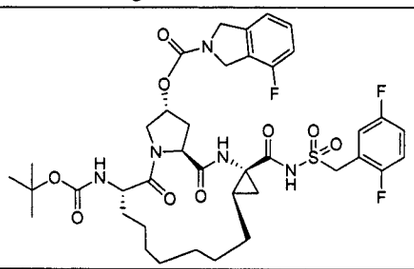
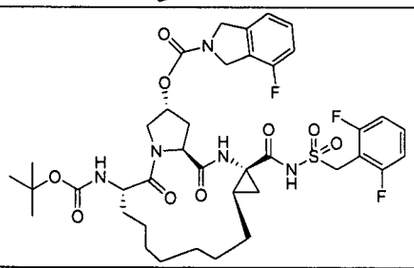
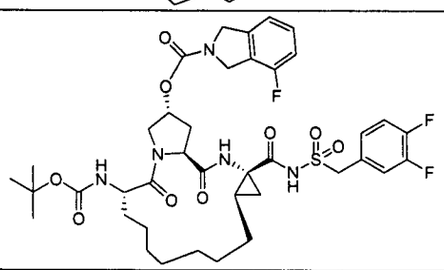
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
536		MS-ESI: m/z=808 $[M+1]^+$	26
537		MS-ESI: m/z=842 $[M+1]^+$	26
538		MS-ESI: m/z=788 $[M+1]^+$	26
539		MS-ESI: m/z=788 $[M+1]^+$	26
540		MS-ESI: m/z=802 $[M+1]^+$	26
541		MS-ESI: m/z=804 $[M+1]^+$	26

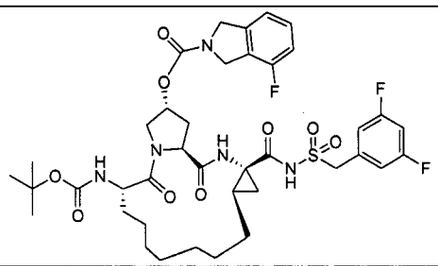
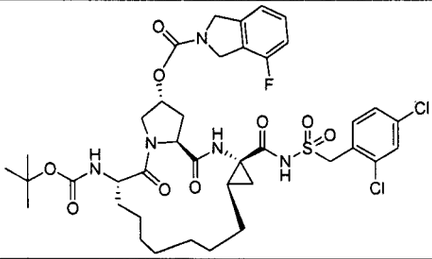
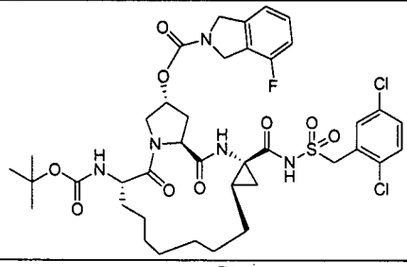
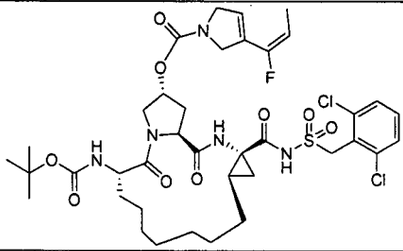
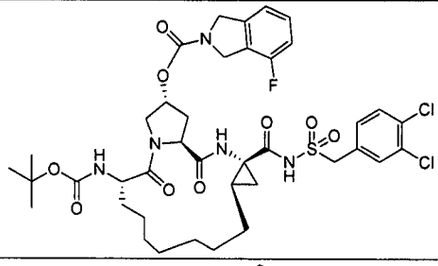
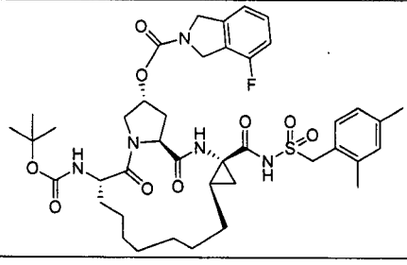
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
542		MS-ESI: m/z=808 $[M+1]^+$	26
544		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 746.3	27
545		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 760.3	27
546		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 774.4	27
547		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 776.3	27
548		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 788.4	27

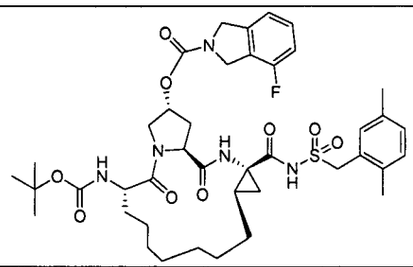
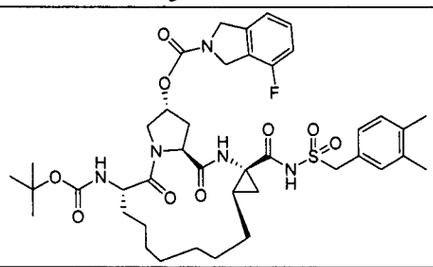
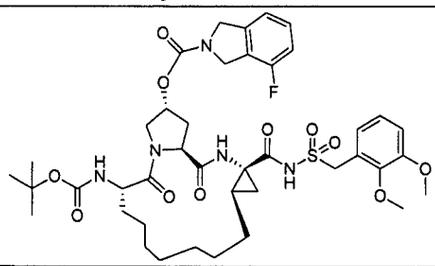
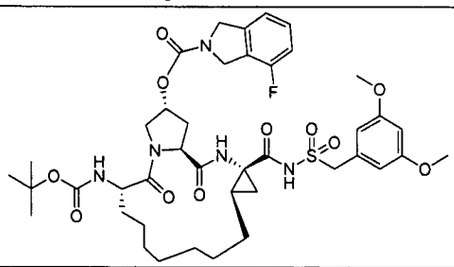
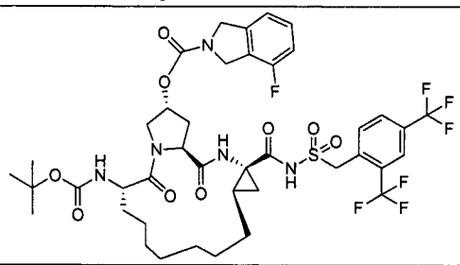
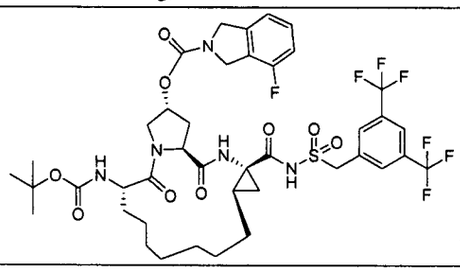
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
549		MS-ESI: m/z=774.4 $[M+1]^+$	27
550		MS-ESI: m/z=734.3 $[M+1]^+$	27
551		MS-ESI: m/z=748.3 $[M+1]^+$	27
602		MS-ESI: m/z=784 $[M+1]^+$	28
603		MS-ESI: m/z=804 $[M+1]^+$	28
604		MS-ESI: m/z=804 $[M+1]^+$	28

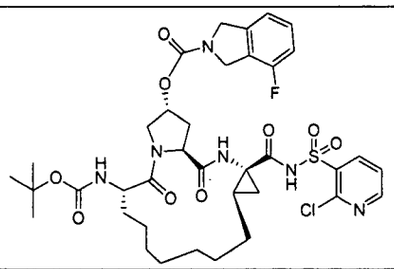
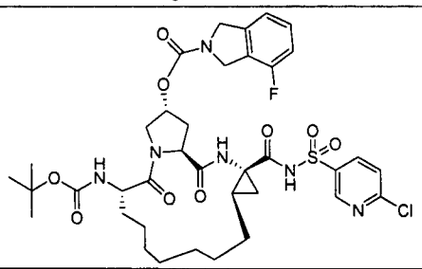
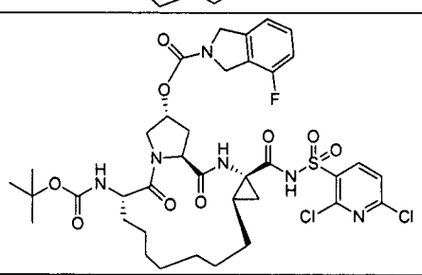
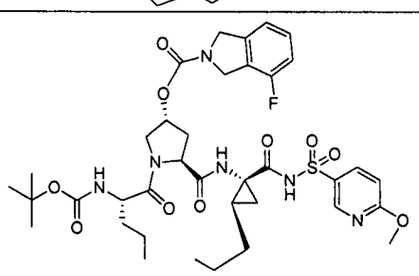
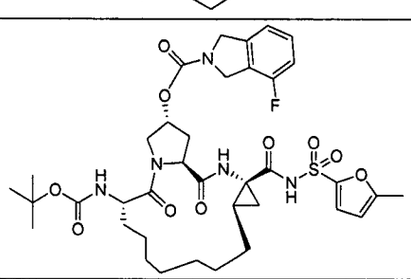
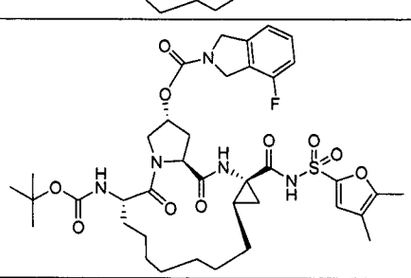
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
605		MS-ESI: m/z=838 $[M+1]^+$	28
606		MS-ESI: m/z=844 $[M+1]^+$	28
607		MS-ESI: m/z=802 $[M+1]^+$	28
608		MS-ESI: m/z=802 $[M+1]^+$	28
609		MS-ESI: m/z=802 $[M+1]^+$	28
610		MS-ESI: m/z=818 $[M+1]^+$	28

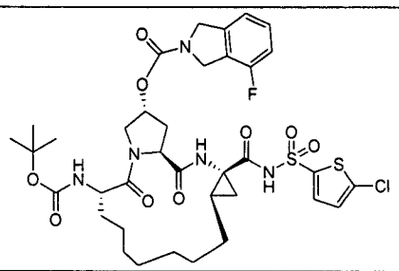
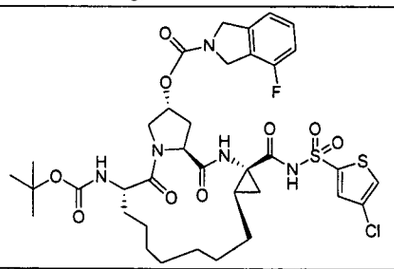
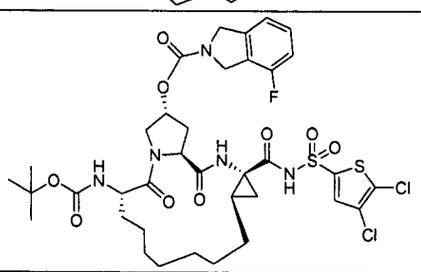
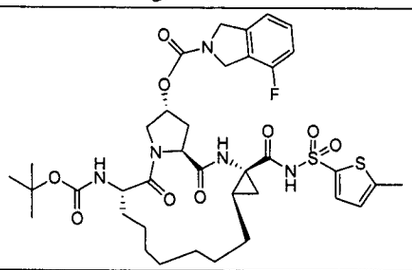
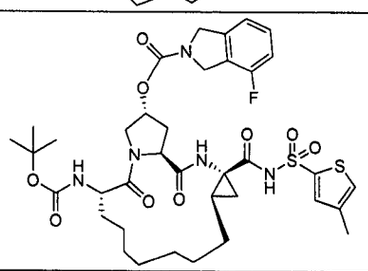
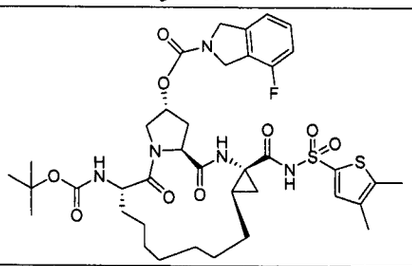
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
611		MS-ESI: m/z=818 $[M+1]^+$	28
612		MS-ESI: m/z=818 $[M+1]^+$	28
613		MS-ESI: m/z=798 $[M+1]^+$	28
614		MS-ESI: m/z=798 $[M+1]^+$	28
615		MS-ESI: m/z=798 $[M+1]^+$	28
616		MS-ESI: m/z=814 $[M+1]^+$	28

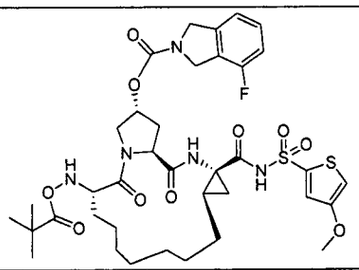
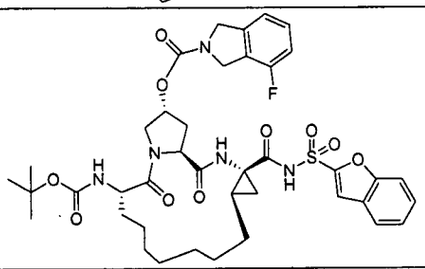
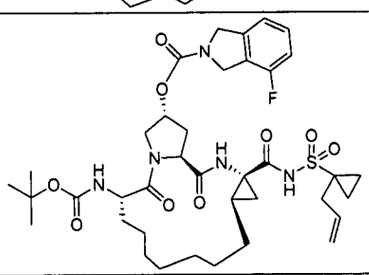
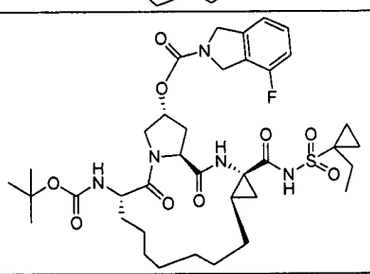
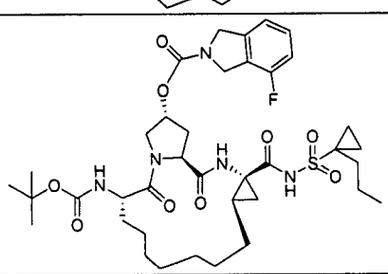
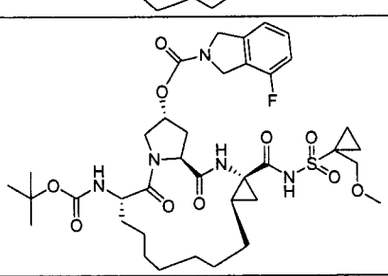
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
617		MS-ESI: m/z=852 $[M+1]^+$	28
618		MS-ESI: m/z=852 $[M+1]^+$	28
619		MS-ESI: m/z=852 $[M+1]^+$	28
620		MS-ESI: m/z=820 $[M+1]^+$	28
621		MS-ESI: m/z=820 $[M+1]^+$	28
622		MS-ESI: m/z=820 $[M+1]^+$	28

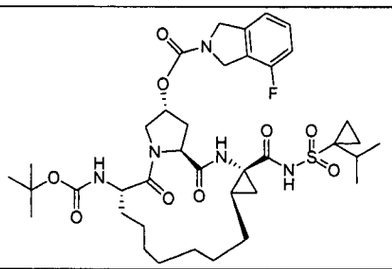
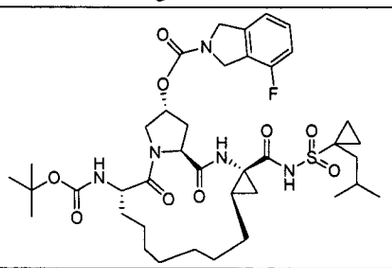
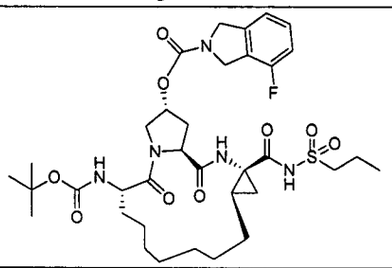
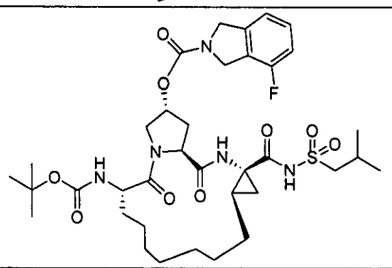
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
623		MS-ESI: m/z=820 $[M+1]^+$	28
624		MS-ESI: m/z=852 $[M+1]^+$	28
625		MS-ESI: m/z=852 $[M+1]^+$	28
626		MS-ESI: m/z=852 $[M+1]^+$	28
627		MS-ESI: m/z=852 $[M+1]^+$	28
628		MS-ESI: m/z=813 $[M+1]^+$	28

Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
629		MS-ESI: m/z=812 $[M+1]^+$	28
630		MS-ESI: m/z=812 $[M+1]^+$	28
631		MS-ESI: m/z=844 $[M+1]^+$	28
632		MS-ESI: m/z=843 $[M+1]^+$	28
633		MS-ESI: m/z=920 $[M+1]^+$	28
634		MS-ESI: m/z=920 $[M+1]^+$	28

Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
635		MS-ESI: m/z=805 $[M+1]^+$	28
636		MS-ESI: m/z=805 $[M+1]^+$	28
637		MS-ESI: m/z=839.2 $[M+1]^+$	28
638		MS-ESI: m/z=801 $[M+1]^+$	28
639		MS-ESI: m/z=744 $[M+1]^+$	28
640		MS-ESI: m/z=788 $[M+1]^+$	28

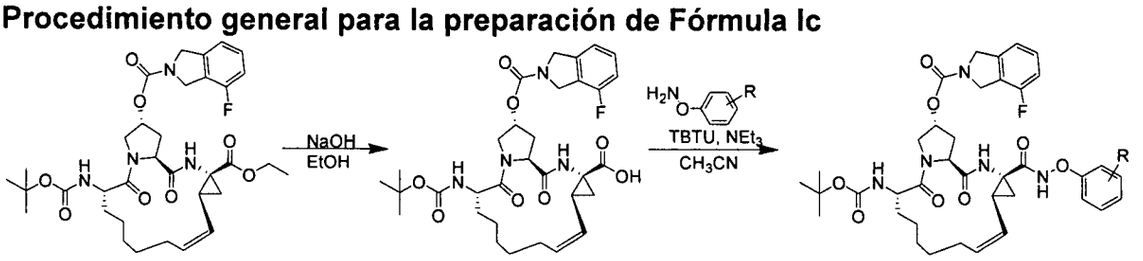
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
641		MS-ESI: m/z=810 $[M+1]^+$	28
642		MS-ESI: m/z=810 $[M+1]^+$	28
643		MS-ESI: m/z=845 $[M+1]^+$	28
644		MS-ESI: m/z=790 $[M+1]^+$	28
645		MS-ESI: m/z=791 $[M+1]^+$	28
646		MS-ESI: m/z=804 $[M+1]^+$	28

Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
647		MS-ESI: m/z=806 $[M+1]^+$	28
648		MS-ESI: m/z=810 $[M+1]^+$	28
649		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 774.4	28
650		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 762.4	28
651		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 776.4	28
652		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 778.3	28

Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
653		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 776.4	28
654		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 790.4	28
655		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 736.3	28
656		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 750.3	28

Ejemplo 29

Procedimiento general para la preparación de Fórmula Ic

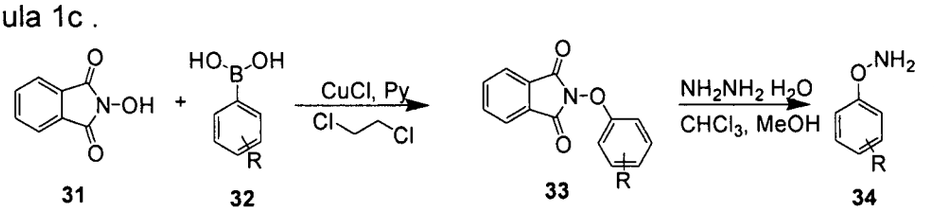


20 Intermediario 5 Formula Ic

[00546] Se disolvió Compuesto 20 (1 eq.) en tolueno (5 p/p%). La solución obtenida se concentró a 50% por vacío reducido a 30~35 °C. Se cargó etanol para diluir la solución a 8%, se concentró a 50% por vacío a 30~35 °C. Se agregó solución acuosa de NaOH (12 eq. 20%) a la solución al 50% de

compuesto 20 en etanol a lo largo de 1h, se agitó a 5~10 °C durante 4~5 h. HCl conc. se agregó a 5~10 °C durante 1h hasta que el pH llegó a 3-4. Se agregaron acetato de etilo (30 eq.) y H_2O (52 eq.) , se agitó por otros 30 min. Se filtró y la torta húmeda se lavó dos veces con agua (16 eq.) y dos veces con MTBE (0,1 eq.). Se secó al vacío a temperatura ambiente para dar **Intermediario 5** como sólido blanco que se usó sin purificación adicional.

[00547] Preparación de Fórmula Ic: A una solución de **Intermediario 5** (1 eq.) en CH_3CN seco (0,05 mol/L para el intermediario 5) se agregó hidroxilamina sustituida (2 eq.), NEt_3 (4 eq.) bajo atmósfera de N_2. Antes de la adición de TBTU (2 eq.), se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se agitó a temperatura ambiente durante otra 1 h después de agregar TBTU. Las reacciones se monitorearon por LCMS, y cuando se determinó que habían finalizado , se diluyó con acetato de etilo lavado con HCl (2 *N*) , bicarbonato de sodio acuoso al 5% y salmuera , se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó por *HPLC* preparativa para dar un compuesto de Fórmula 1c .

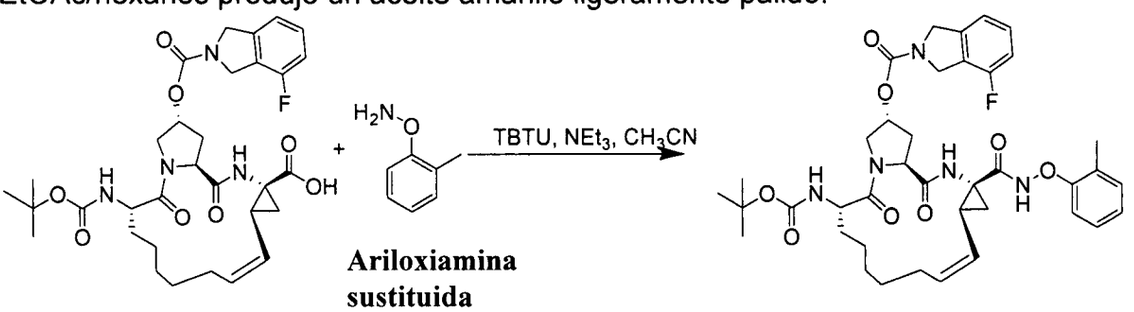


31 32 33 34

R= CH_3, Cl, F, CH_3O, CF_3, Ph

[00548] Preparación de hidroxilamina sustituida: Se cargó un recipiente con N-hidroxiftalamida (1 mmol), CuCl (1 mmol), tamices moleculares de 4 Å Se agregó 1,2-Dicloroetano (5 mL) seguido por piridina (90*u*L, 1,1 mmol), dando como resultado una suspensión de color marrón claro. La tapa se aplicó sin ajustar de modo que la suspensión de la reacción estuviera expuesta al aire y se agitó a temperatura ambiente hasta que la finalización se detectó por RP-HPLC analítica (la mezcla viró del marrón al verde esmeralda a medida que se producía la reacción). Una vez completada (~48 h), la mezcla se absorbió en gel de sílice y se concentró en un polvo. La purificación por cromatografía flash sobre silica (25% EtOAc en hexanos) dio *N*-ariloxiftalamida **33** como un sólido blanco.

[00549] Preparación de ariloxiaminas (**34**): Se agregó lentamente monohidrato de hidrazina (0,401 mL, 8,2 mmol) a una solución de *N*-ariloxiftalamida **33** (652 mg, 2,73 mmol) en 10% MeOH en $CHCl_3$ (25 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada (monitoreo por TLC, 12 h) apareció un precipitado blanco (la ftalizina) en una solución de reacción incolora. La mezcla de reacción se hizo pasar a través de un tapón de gel de sílice, lavando con EtOAc al 30% en hexano. la eliminación de los EtOAc/hexanos produjo un aceite amarillo ligeramente pálido.

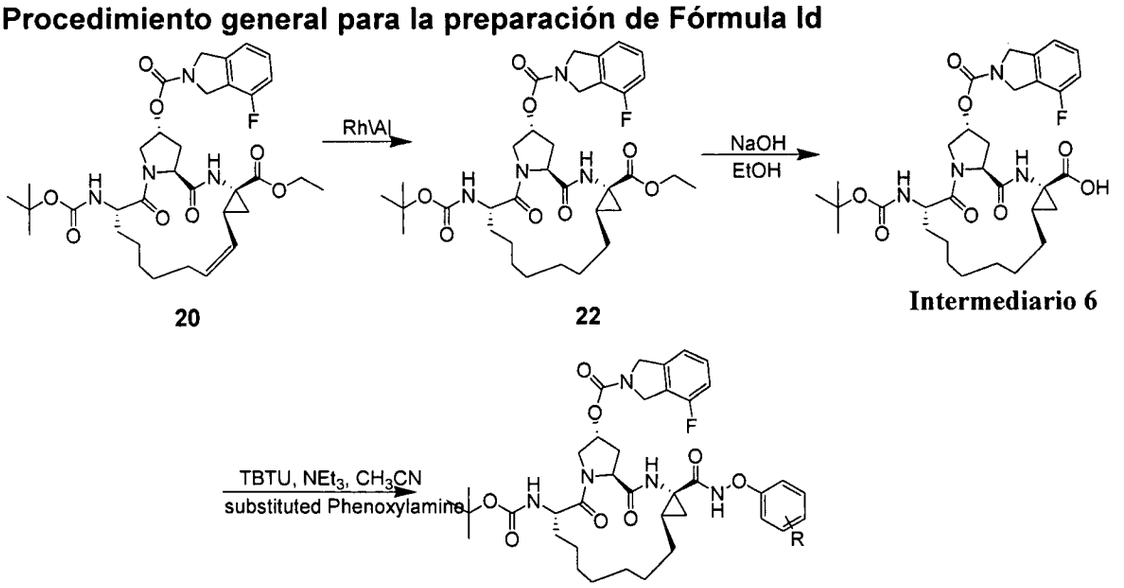


Intermediario 5 **Ariloxiamina sustituida** **701**

[00550] El Compuesto 701 se preparó usando le método que se ha descrito haciendo reaccionar Intermediario 5 con ariloxiamina sustituida. Se formó un sólido blanco (37% de rendimiento) . MS-ESI: m/z=734 $[M+1]^+$.

Ejemplo 30

Procedimiento general para la preparación de Fórmula Id



20 **22** **Intermediario 6**

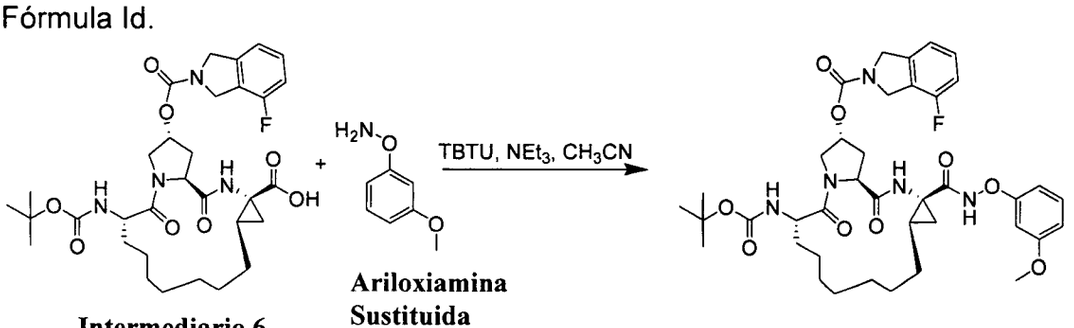
Formula Id

[00551] El Compuesto 20 (1. eq) y Rh/Al (5%) (0,1 eq) en acetato de etilo (0,5% para el compuesto 1, p/v%) se cargó con 1 atm de hidrógeno y se agitó

por 16hr. El catalizador se eliminó por filtración. H_2O (20 eq de peso para el compuesto 20) y sulfato ácido de potasio saturado (10 eq de peso para el compuesto 20) se agregó a la filtración y se agitó por 10 min. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por HPLC preparativa.

[00552] Preparación de **Intermediario 6**: El compuesto 22 (1 eq.) se disolvió en tolueno (5 p/p%). La solución obtenida se concentró a 50% por vacío reducido a 30~35 °C. Se agregó Etanol para diluir la solución al 8%, y la solución se concentró al 50% por vacío a 30~35 °C. Se agregó solución acuosa de NaOH (12 eq. 20%) a la solución al 50% de compuesto 22 en etanol a lo largo de 1h, se agitó a 5~10 °C durante 4~5 h. Se agregó HCl conc. a 5~10 °C durante 1h hasta que el pH llegó a 3-4. Se agregaron acetato de etilo (30 eq.) y H_2O (52 eq.) , se agitó por otros 30 min. La mezcla se filtró y la torta húmeda se lavó dos veces con agua (16 eq.) y dos veces con MTBE (0,1 eq.). Se secó al vacío a temperatura ambiente para dar Intermediario 6 como sólido blanco, que se usó sin purificación adicional.

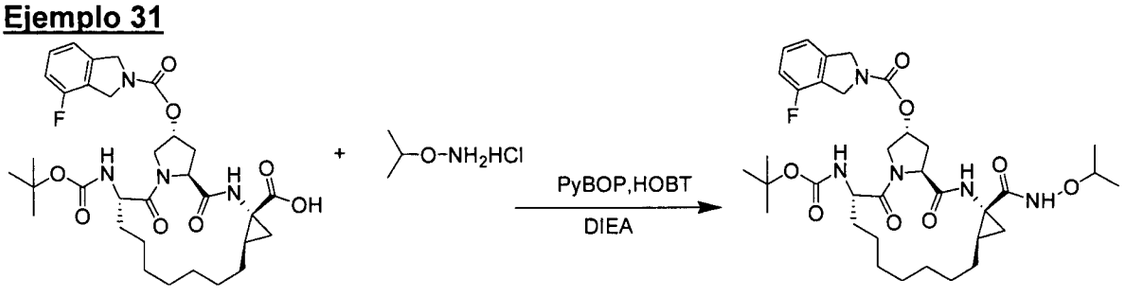
[00553] Preparación de Fórmula Id: A una solución de Intermediario 6 (1 eq.) en CH_3CN seco (0,05 mol/L para el intermediario 6) se agregó ariloxilamina sustituida (2 eq.), NEt_3 (4 eq.) bajo atmósfera de N_2, y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de la adición de TBTU (2 eq.), se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. Las reacciones se monitorearon por LCMS, y cuando se vio que se habían completado se diluyeron con acetato de etilo lavado con HCl (2 *N*) , bicarbonato de sodio acuoso al 5% y salmuera , se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por *HPLC preparativa* para dar un compuesto de Fórmula Id.



Intermediario 6 **Ariloxiamina Sustituida** **801**

[00554] El Compuesto 801 se preparó usando le método según se ha descrito haciendo reaccionar Intermediario 6 y ariloxiamina sustituida. Se formó un sólido blanco (32% de rendimiento) . MS-ESI: m/z=752 $[M+1]^+$.

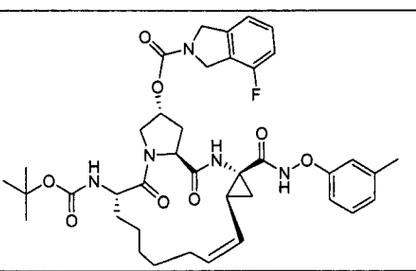
Ejemplo 31

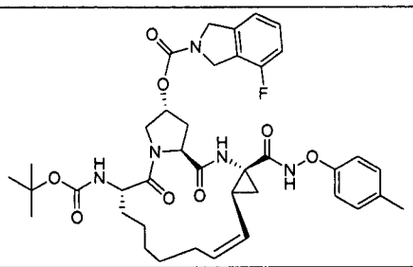
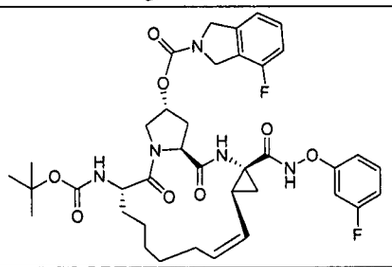
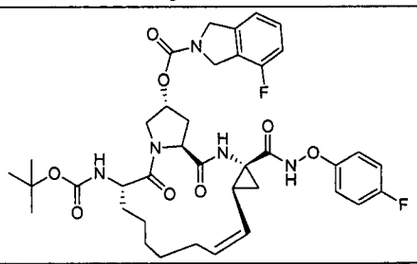
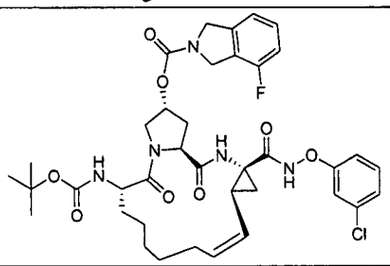
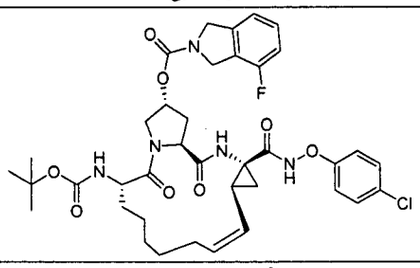
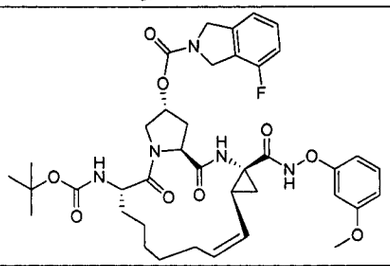


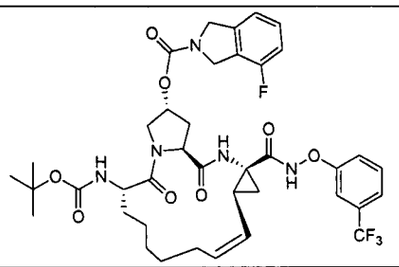
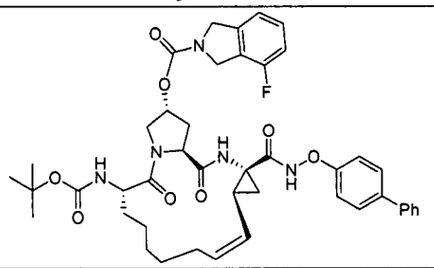
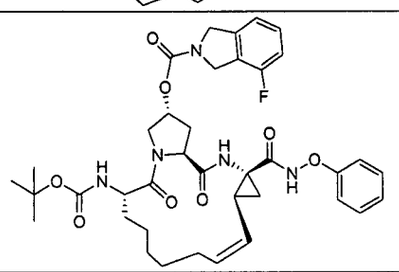
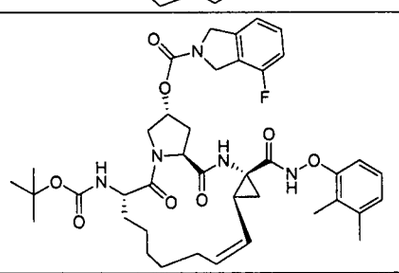
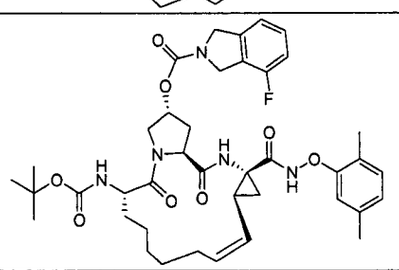
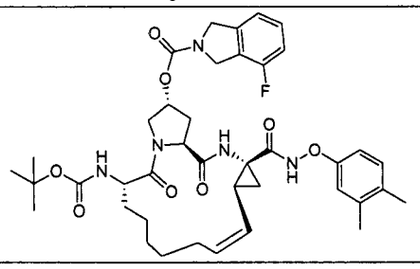
Intermediario 6 **812**

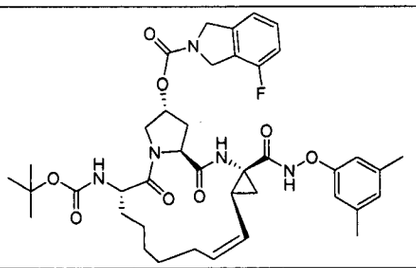
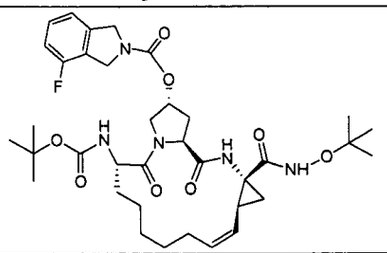
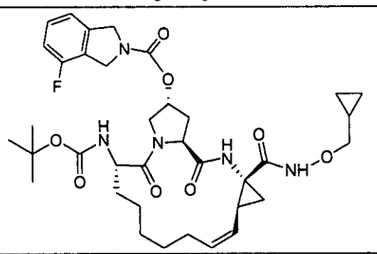
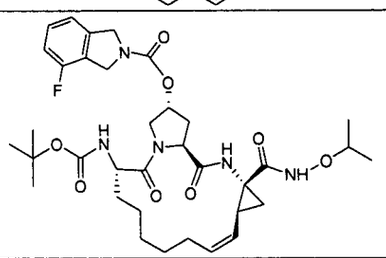
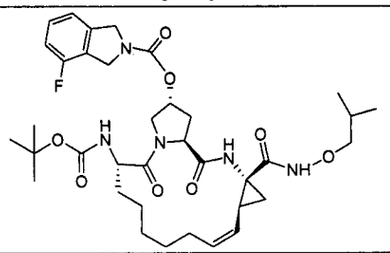
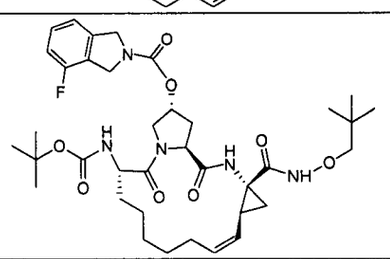
[00555] A una solución de Intermediario 6 (150 mg, 0,24 mmol) en 5ml de DMF seca se agregó PyBOP (185 mg, 0,36 mmol), HOBT (54,68 mg, 0,36mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó la misma temperatura durante 2h. Luego .se agregaron clorhidrato de O-fenilhidroxilamina (66,1 mg, 0,60 mmol) y DIEA (138,2mg, 1,0 mmol) a la mezcla y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se detuvo agregando agua (20ml), se extrajo con acetato de etilo (15ml*3), las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró para obtener un residuo, que se purificó por HPLC preparativa para dar **compuesto 812** como sólido blanco 46,7 mg (rendimiento 28,3 %). MS (ESI) m/e $(M+H^+)$ 688,3.

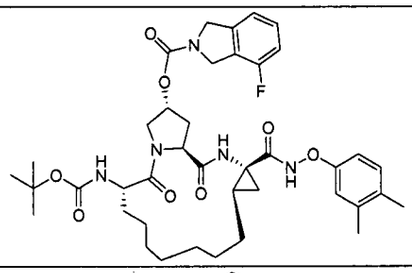
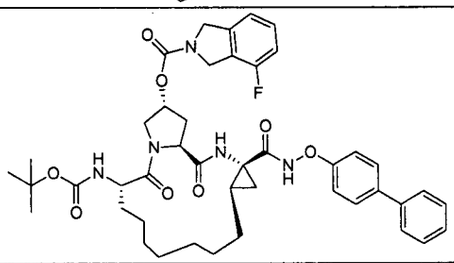
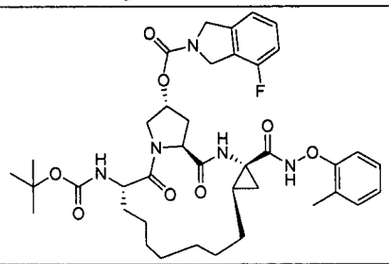
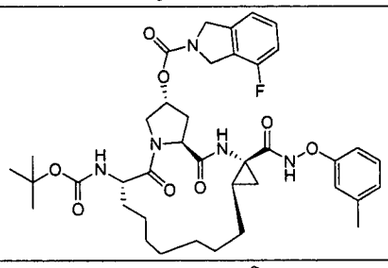
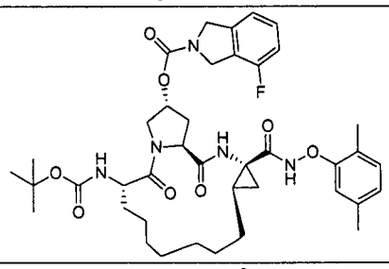
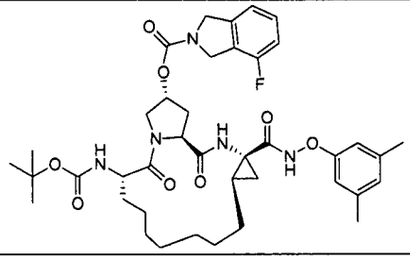
Tabla 6: Ejemplos adicionales de compuestos preparados usando los Procedimientos Ejemplificativos 29-31

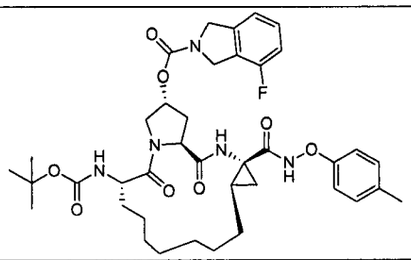
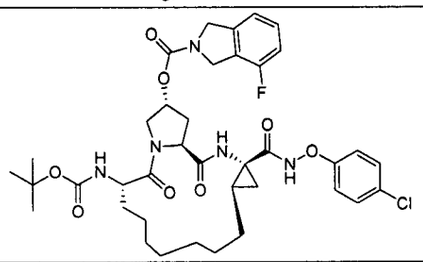
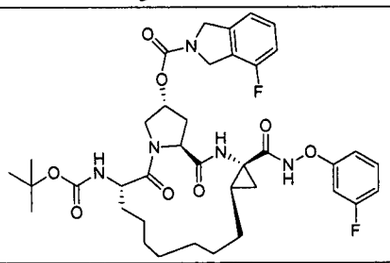
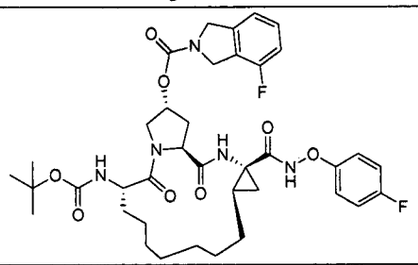
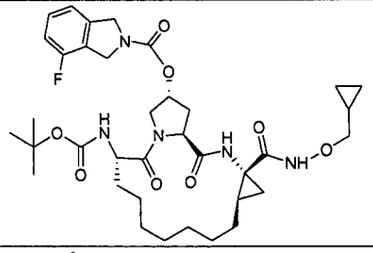
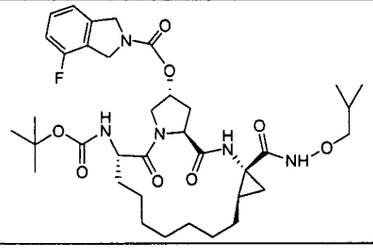
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
702		MS-ESI: m/z=734 $[M+1]^+$	29

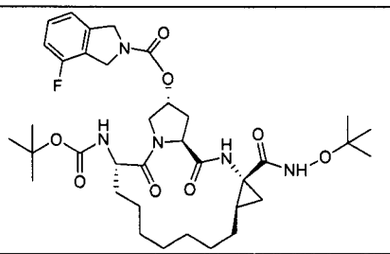
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
703		MS-ESI: m/z=738 $[M+1]^+$	29
704		MS-ESI: m/z=738 $[M+1]^+$	29
705		MS-ESI: m/z=738 $[M+1]^+$	29
706		MS-ESI: m/z=754 $[M+1]^+$	29
707		MS-ESI: m/z=754 $[M+1]^+$	29
708		MS-ESI: m/z=750 $[M+1]^+$	29

Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
709		MS-ESI: m/z=788 $[M+1]^+$	29
710		MS-ESI: m/z=796 $[M+1]^+$	29
711		MS-ESI: m/z=720 $[M+1]^+$	29
712		MS-ESI: m/z=748 $[M+1]^+$	29
713		MS-ESI: m/z=748 $[M+1]^+$	29
714		MS-ESI: m/z=748 $[M+1]^+$	29

Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
715		MS-ESI: m/z=748 $[M+1]^+$	29
716		MS (ESI) m/e $(M+H^+)$ 700.3	29
717		MS (ESI) m/e $(M+H^+)$ 698.3	29
718		MS (ESI) m/e $(M+H^+)$ 686.3	29
719		MS (ESI) m/e $(M+H^+)$ 700.2	29
720		MS (ESI) m/e $(M+H^+)$ 714.3	29

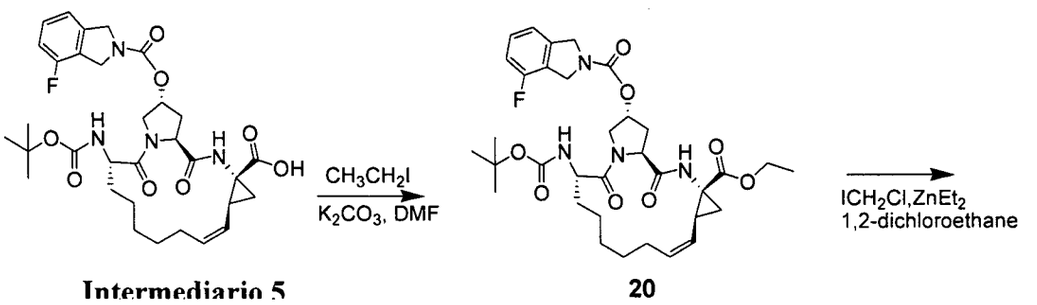
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
802		MS-ESI: m/z=750 $[M+1]^+$	30
803		MS-ESI: m/z=798 $[M+1]^+$	30
804		MS-ESI: m/z=736 $[M+1]^+$	30
805		MS-ESI: m/z=736 $[M+1]^+$	30
806		MS-ESI: m/z=750 $[M+1]^+$	30
807		MS-ESI: m/z=750 $[M+1]^+$	30

Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
808		MS-ESI: m/z=736 $[M+1]^+$	30
809		MS-ESI: m/z=756 $[M+1]^+$	30
810		MS-ESI: m/z=740 $[M+1]^+$	30
811		MS-ESI: m/z=740 $[M+1]^+$	30
813		MS (ESI) m/e $(M+H^+)$ 700.2	31
814		MS (ESI) m/e $(M+H^+)$ 702.3	31

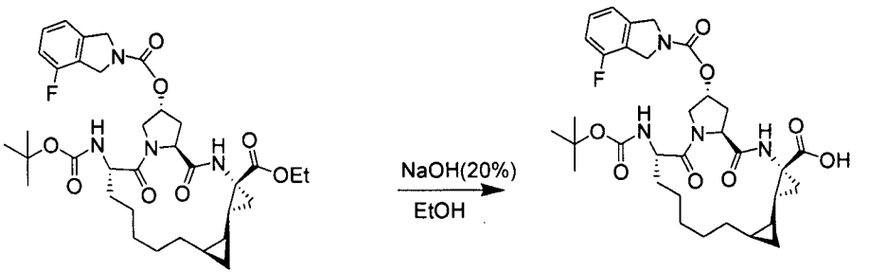
Compuesto	Estructura	Datos de espectr. de masa	Ejemplo de Procedimiento usado
815		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 702.2	31

Ejemplo 32:

Procedimiento general para preparar ácidos de anillo ciclopropano

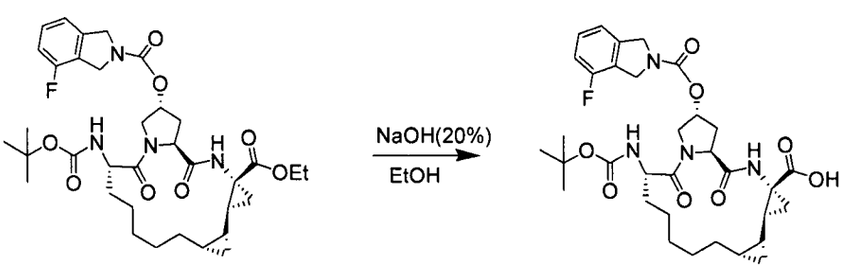


Intermediario 5 **20**



43b(mayor) **Intermediario 8b(mayor)**

+



43b(menor) **Intermediario 8b(menor)**

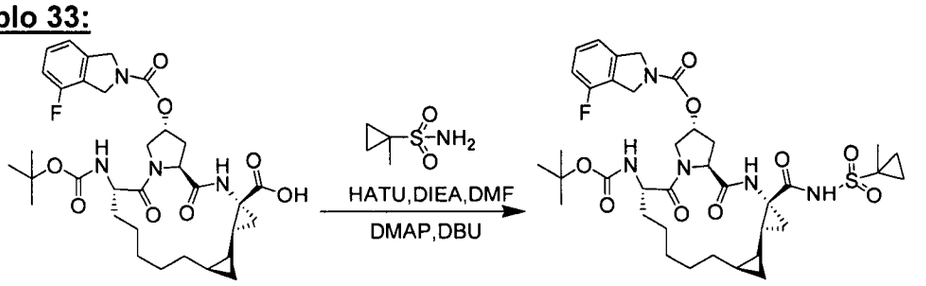
[00556] Una mezcla de Intermediario 5 (1 g, 5,6 mmol) en DMF (35 ml) en presencia de K_2CO_3 (0,86 g, 6,25 mmol) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó por goteo iodoetano (2,0 g, 12,5 mmol) al sistema de la mezcla. La mezcla de reacción se diluyó con agua después de

agitar por 5h, se extrajo con acetato de etilo. Compuesto 20 se obtuvo después del secado de la capa oleosa, se filtró y se evaporó para dar sólido blanco puro y el rendimiento fue de 88,5 %. MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 657,2.

[00557] Procedimiento para la ciclación: una mezcla de dietilzinc (1,25 g, 10,3 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió a -5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 25 min después de volcar cloroiodometano en el sistema. Se disolvió Compuesto 20 (0,9 g , 1,4 mmol) en diclorometano (7,5 ml) se agregó en una porción a -5 °C, y se agitó por 1h bajo esta condición y luego se agitó por 4~5h a 5~10 °C. La mezcla resultante se cargó con NH_4Cl(aq), y se extrajo con DCM, se secó, se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron dos isómeros **43a y 43b** y sus rendimientos fueron 31,4 % y 6,3 % respectivamente. Tienen la misma masa, MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 671,1.

[00558] Procedimiento para la síntesis de **Intermediario 8a y 8b**: una mezcla de compuesto **3** (470 mg, 0,37mol) en etanol (6 ml) se enfrió a 5~10 °C, y se agregó hidróxido de sodio (1,5ml, 6,3 mol/l) por goteo en el sistema. La mezcla resultante se agitó durante 4~5 h a 5~10 °C, y se monitoreó mediante LCMS. Se cargó HCl concentrado a la mezcla a 5~10 °C hasta PH=3~4. Se obtuvo Intermediario 8a (mayoritario) y 8b (minoritario) después de extraer la mezcla con acetato de etilo, se secó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa. MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 643,1.

Ejemplo 33:



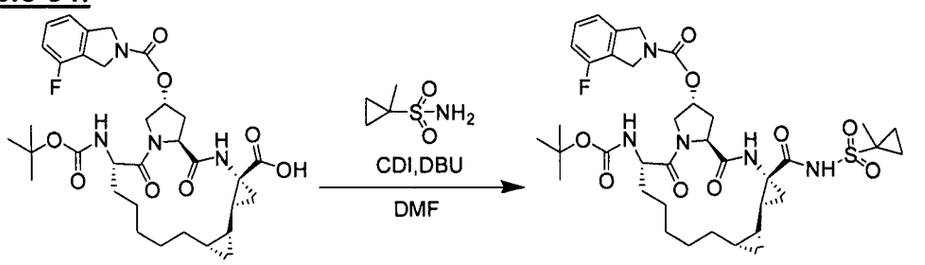
Intermediario 8a

901

[00559] A una solución de **Intermediario 8a** (100 mg, 0,16 mmol) en 4 ml de DMF seca se agregó HATU (118 mg, 0,3 mmol), DIEA (0,11 ml, 0,6 mmol) a 20°C. La mezcla resultante se agitó la misma temperatura durante 1h. Después de la adición de metilciclopropanil sulfonamida (85,6 mg, 0,6mmol), DMAP (76,1 mg,, 0,6 mmol), y DBU (0,1 mL, 0,6 mmol), la mezcla resultante se

agitó durante la noche a 20°C. La reacción se detuvo agregando EtOAc (20ml), y se lavó con solución amortiguadora de NaOAc acuoso (pH 4, 2×15ml), $NaHCO_3$ acuoso al 5% (15ml) y salmuera (20ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para obtener un residuo, que se purificó por HPLC preparativa para dar compuesto **901** como sólido blanco, 14,6 mg (rendimiento 12,4%). MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 760,3

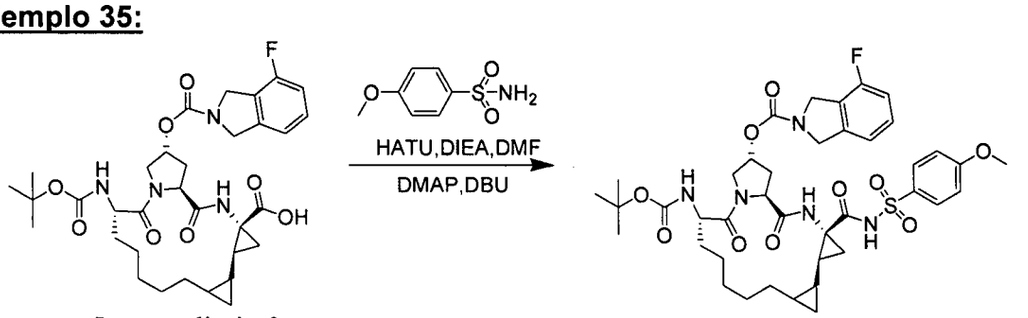
Ejemplo 34:



Intermediario 8b **903**

[00560] A una solución de **Intermediario 8b** (50 mg, 0,078 mmol) en DCM seco (3ml) se agregó CDI (55 mg, 0,34 mmol) a 25°C. La mezcla resultante se agitó la misma temperatura durante 1h antes de la adición de metilciclopropanil sulfonamida (15,8 mg, 0,117mmol) y DBU (0,018mL, 0,117mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 25°C. Esto se concentró para obtener un residuo, que se purificó por HPLC preparativa para dar compuesto **903** como sólido blanco, 10,6mg (rendimiento 17,9%). MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 760,2.

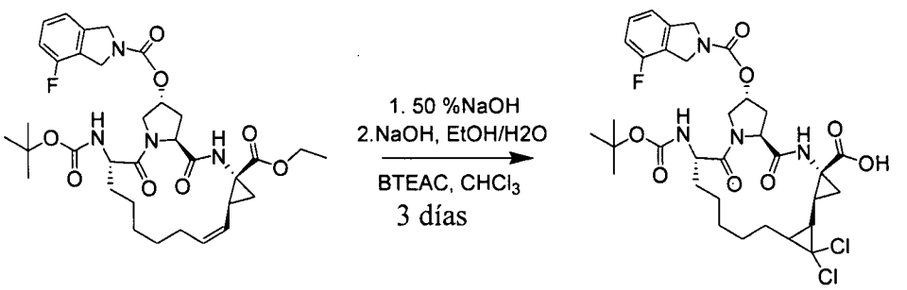
Ejemplo 35:



Intermediario 8 **905**

[00561] El Compuesto 905 se preparó de acuerdo con el procedimiento experimental del Ejemplo 26. El producto puro se aisló como un sólido blanco. Rendimiento =30,3%. MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 782,3.

Ejemplo 35:

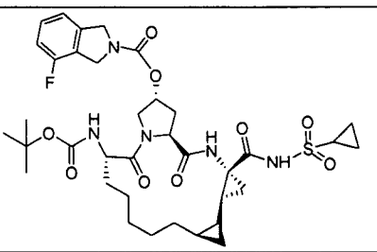


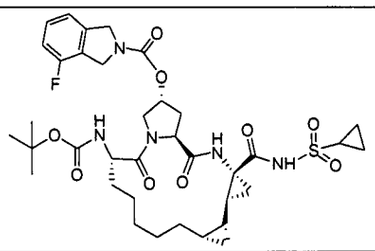
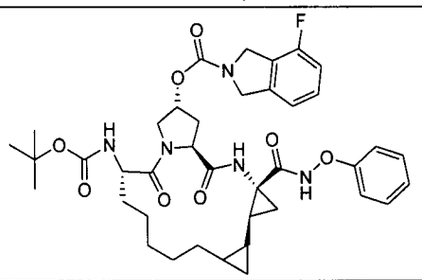
20 Intermediario 9

[00562] Se agregó NaOH acuoso (50%, 30 ml) en varias porciones a una solución fría de compuesto 20 (5 g, 7,6 mmol) y BTEAcn (bencil trietil cloruro de amonio) (1,2 g, 6,2 mmol) en cloroformo (30 ml) a 0-5 °C. El recipiente se selló y se dejó agitar por 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM tres veces. Los orgánicos combinados se concentraron al vacío y se purificó por P-HPLC (columna ácida) para dar 0,65 g de compuesto éster. Se agregó NaOH (0,3 g, 7,5 mmol) la solución del éster (0,3 g, 0,4 mmol) en 10 ml de EtOH y 3 ml de H_2O y se agitó por 20 hrs a temperatura ambiente.

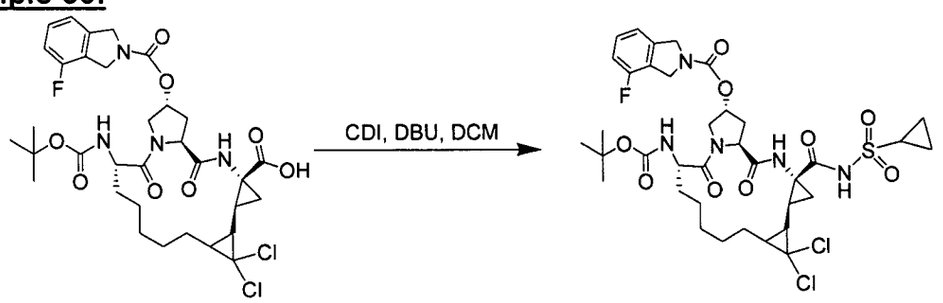
[00563] La mezcla de reacción se concentró al vacío y se acidificó a PH = 3-4 con HCl diluido a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se secaron sobre Na_2SO4 y se concentró para dar 0,2 g de **Intermediario 9** como un sólido blanco (rendimiento 11,6%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,59 (s, 1H), 7,31 (q, J=7,6Hz), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (t, 8,4 Hz, 1H), 6,97 (br, 1H). 5,23 (s, 1H) 4,33 (br, 1H), 4,17 (t, J = 7,6 Hz), 3,85 (br, 1H), 2,2 (br, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,96 (t, J=08,8 Hz) 1,62 (br, 4 H), 1,48-1,22 (br, 11 H), 1,05 (d, 14,8 Hz, 9 H). Lc-ms: pureza: 96,2%, MS : m/e 733 ($M+Na^+$), 611 (M-Boc+H).

Tabla 7: Ejemplos adicionales de compuestos preparados usando los Procedimientos Ejemplificativos 33 y 35

Compuesto	Estructura	Datos de Espectr. de Masa	Ejemplo de procedimiento usado
902		MS-ESI: m/z=746.1 $[M+1]^+$	33

Compuesto	Estructura	Datos de Espectr. de Masa	Ejemplo de procedimiento usado
904		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 746.2	34
906		MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 734.2	35

Ejemplo 36:



Intermediario 9 **907**

[00564] A la solución de Intermediario 9 (70 mg, 0,1 mmol.) **en** diclorometano (5mL) se agregó CDI (32 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se agregó ciclopropilsulfonamida (30 mg, 0,25 mmol.) y DBU (0,1mL, 6 eq), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 12 h y la reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de completarse la reacción, el solvente se eliminó y el crudo se purificó por P-HPLC para dar el compuesto puro como el sólido blanco (**907**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 10,79 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,06 (d, J =7,2 Hz, 1H), 6,96 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J= 4,4Hz, 1H), 6,23 (br, 1H), 5,4 (s, 1H), 5,05 (br, 1H), 4,78-4,54 (m, 4H), 4,52-4,85 (m, 2 H), 4,19 (br, 1H), 3,84 (d, J= 9,6Hz, 1 H), 2,97 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,9 -1,65 (m, 3H), 1,68- 1,3 (m, 13H), 1,27 (d, 10,4 Hz, 9

H), 1,18 (m, 1H), 1,01 (m, 1H) Rendimiento= 22%. Lc-Ms: pureza 96,9%, MS: m/z = 714 $[M-Boc+1]^+$, 836,1 (M+ Na).

Ejemplo 37:

Tabla 8: Ejemplos de actividad NS3-NS4

Compuesto	EC_{50}	IC_{50}	Compuesto	EC_{50}	IC_{50}
101	D	D	106	C	D
102	D	D	107	B	D
103	D	D	108	D	D
104	B	D	109	B	D
105	A	D	110	D	D

Compuesto	EC_{50}	IC_{50}	Compuesto	EC_{50}	IC_{50}
201	D	D	221	D	D
202	C	D	222	D	D
203	B	D	223	D	D
204	D	D	224	D	D
205	D	D	225	D	D
206	C	D	226	D	D
207	D	D	227	D	D
208	D	D	228	D	D
209	D	D	229	D	D
210	D	D	230	D	D
211	D	D	231	D	D
212	D	D	232	D	D
213	D	D	233	C	D
214	D	D	235	C	D
215	D	D	239	C	D
216	D	D	241	C	D
217	D	D	242	B	D
218	D	D	243	D	D
219	D	D	246	D	C
220	D	D			

Compuesto	EC_{50}	IC_{50}	Compuesto	EC_{50}	IC_{50}
301	D	D	333	D	D
302	D	D	334	D	D
303	D	D	335	C	D
304	D	D	336	D	D
305	D	D	337	D	D
306	C	D	338	D	D
306	C	D	339	D	D
307	D	D	340	D	D
308	D	D	341	D	D
309	D	D	342	D	D
310	D	D	343	D	D
311	C	D	344	D	D
312	C	D	345	D	D
313	D	D	346	D	D

Compuesto	EC_{50}	IC_{50}	Compuesto	EC_{50}	IC_{50}
314	D	D	347	D	D
315	D	D	348	D	D
316	D	D	349	D	D
317	D	D	350	D	D
318	D	D	351	D	D
319	D	D	352	D	D
320	D	D	353	D	D
321	D	D	354	C	D
322	D	D	355	D	D
323	D	D	356	D	D
324	D	D	357	C	C
325	D	D	358	D	D
326	D	D	359	D	D
327	D	D	360	C	D
328	D	D	361	D	D
329	D	D	362	C	D
330	D	D	363	B	D
331	D	D	364	C	D
332	D	D			

Compuesto	EC_{50}	IC_{50}	Compuesto	EC_{50}	IC_{50}
401	D	D	425	D	D
402	D	D	426	D	D
403	D	D	427	D	D
404	D	D	428	C	D
405	D	D	429	D	D
406	D	D	430	D	D
407	D	D	431	D	D
408	D	D	432	D	D
409	D	D	433	D	D
410	C	D	434	D	D
411	D	D	435	D	D
412	D	D	436	D	D
413	D	D	437	D	D
414	C	D	438	C	D
415	D	D	439	D	D
416	C	D	440	D	D
417	D	D	441	D	D
418	D	D	442	D	D
419	C	D	443	D	D
420	D	D	444	D	D
421	D	D	445	D	D
422	C	D	446	D	D
423	D	D	447	D	D
424	D	D			

Compuesto	EC_{50}	IC_{50}	Compuesto	EC_{50}	IC_{50}
501	D	D	528	A	D
503	n.a.	n.a.	529	D	D
504	n.a.	n.a.	530	n.a.	D

Compuesto	EC_{50}	IC_{50}	Compuesto	EC_{50}	IC_{50}
505	n.a.	n.a.	531	n.a.	D
507	D	D	532	n.a.	D
508	C	D	533	D	D
509	C	D	534	C	D
510	D	D	535	n.a.	D
511	D	D	536	D	D
512	D	D	537	C	D
513	n.a.	D	538	D	D
514	C	D	539	D	D
515	D	D	540	n.a.	D
516	n.a.	D	541	D	D
517	C	D	542	C	D
518	C	D	543	D	D
519	C	D	544	D	D
520	D	D	545	D	D
521	D	D	546	D	D
522	C	D	547	D	D
523	C	D	548	D	D
524	C	D	549	D	D
525	C	D	550	D	D
526	C	D	551	D	D
527	D	D			

Compuesto	EC_{50}	IC_{50}	Compuesto	EC_{50}	IC_{50}
601	D	D	629	D	D
602	D	D	630	n.a.	D
603	D	D	631	n.a.	D
604	D	D	632	C	D
605	D	D	633	n.a.	D
606	D	D	634	n.a.	D
607	n.a.	D	635	n.a.	D
608	n.a.	D	636	n.a.	D
609	n.a.	D	637	C	D
610	n.a.	D	638	D	D
611	n.a.	D	639	C	D
612	n.a.	D	640	n.a.	D
613	D	D	641	n.a.	D
614	n.a.	D	642	n.a.	D
615	n.a.	D	643	n.a.	D
616	n.a.	D	644	n.a.	D
617	n.a.	D	645	D	D
618	n.a.	D	646	n.a.	D
619	n.a.	D	647	n.a.	D
620	n.a.	D	648	C	D
621	n.a.	D	649	D	D
622	n.a.	D	650	D	D
623	n.a.	D	651	D	D
624	n.a.	D	652	D	D
625	n.a.	D	653	D	D
626	n.a.	D	654	D	D

Compuesto	EC_{50}	IC_{50}	Compuesto	EC_{50}	IC_{50}
627	n.a.	D	655	D	D
628	n.a.	D	656	D	D

Compuesto	EC_{50}	IC_{50}	Compuesto	EC_{50}	IC_{50}
701	n.a.	D	711	B	D
702	B	D	712	B	D
703	B	D	713	B	D
704	B	D	714	B	D
705	n.a.	D	715	B	D
706	n.a.	D	716	n.a.	D
707	B	D	717	n.a.	D
708	B	D	718	D	D
709	B	D	719	D	D
710	B	D	720	D	D

Compuesto	EC_{50}	IC_{50}	Compuesto	EC_{50}	IC_{50}
801	B	D	809	B	D
802	B	D	810	B	D
803	B	D	811	B	D
804	n.a.	D	812	D	D
805	B	D	813	D	D
806	B	D	814	D	D
807	B	D	815	D	D
808	B	D			

Compuesto	EC_{50}	IC_{50}	Compuesto	EC_{50}	IC_{50}
901	D	D	905	B	D
902	D	D	906	n.a.	D
903	D	D	907	n.a.	C
904	D	D			

A indica un EC_{50} o IC_{50} entre 10 y 50 μM

B indica un EC_{50} o IC_{50} entre 1 y 10 μM

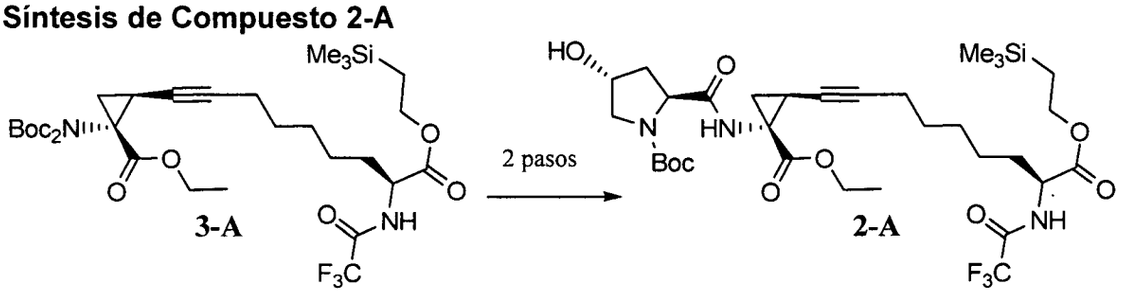
C indica un EC_{50} o IC_{50} entre 0,1 y 1 μM

D indica un EC_{50} o IC_{50} de menos de 0,1 μM

PREPARACIÓN DE PRECURSORES DEL COMPUESTO 100

Ejemplo 38:

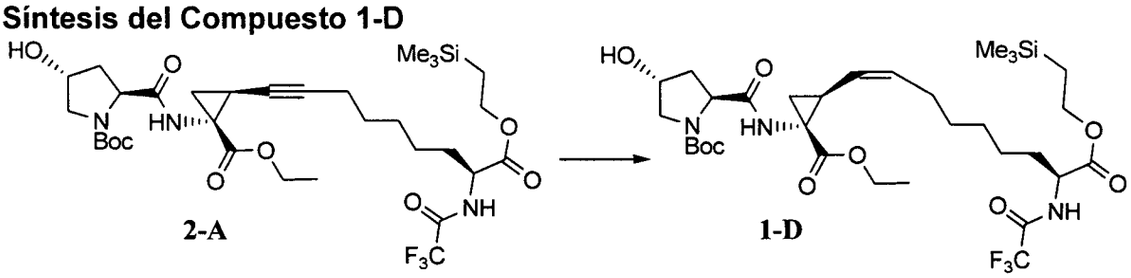
Síntesis de Compuesto 2-A



[00565] El Compuesto **3-A** (0,510 g, 0,74 mmol) se trató con HCl en dioxano (4M, 6 mL) y la mezcla resultante luego se agitó por 3 h. El solvente se eliminó luego se agregó DCM al residuo y se co-evaporó, y luego se repitió. El residuo se colocó bajo alto vacío por 2 h para eliminar los solventes residuales. La sal de clorhidrato resultante se disolvió en DMF (3 ml) y se agregó Boc-L-hidroxiprolina (0,185 g, 0,80 mmol) a la mezcla en agitación. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó hexafluorofosfato de *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 0,304 g, 0,8 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA, 140 µL). Después de agitar 30 min a 0°C se agregó más DIEA (280 µL) y se retiró el baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego el solvente se evaporó para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica luego se lavó con ácido sulfúrico 1 N, solución 1 N de bicarbonato de sodio y salmuera (2 x cada uno), luego se secó sobre (Na_2SO_4). El sólido se eliminó por filtración y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se obtuvo Compuesto **2-A** como un residuo amarillo (0,336 g, 64% de rendimiento) después de purificar mediante cromatografía flash (20 g de sílice; acetato de etilo).

Ejemplo 39:

Síntesis del Compuesto 1-D



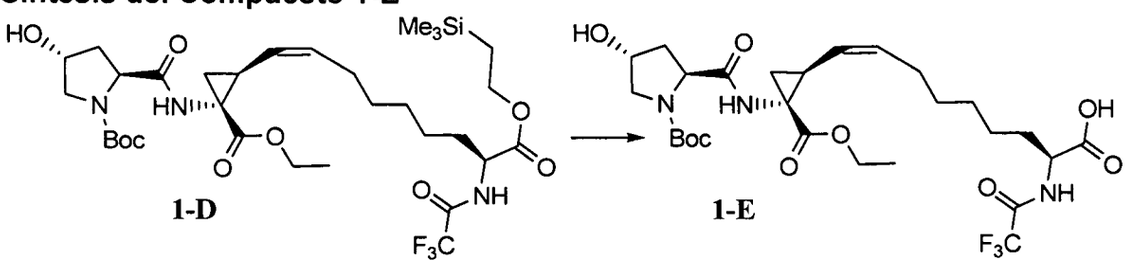
Procedimiento:

[00566] El Compuesto **2-A** (1,68 g, 2,38 mmol) se disolvió en acetato de etilo (1,2 L) con 5% $Pd/BaSO_4$ (1,68 g) y luego se agregó quinolina (10 % en THF, 400 µL) bajo una atmósfera inerte. La mezcla heterogénea se colocó bajo hidrógeno (1 bar) y se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla luego se colocó bajo una atmósfera inerte y luego el catalizador se

eliminó por filtración, enjuagando con acetato de etilo. Los productos del filtrado combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 N (2 x), agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se obtuvo Compuesto **1-D** como un residuo amarillo (1,7 g, rendimiento cuantitativo). Nota: se halló que la concentración de la reacción es importante, porque el compuesto **2-A** es adsorbido fuertemente sobre el catalizador 5% $Pd/BaSO_4$. Se requiere el cuidadoso monitoreo de la reacción (LC-MS) para asegurar la conversión completa y para evitar la sobrehidrogenación. La quinolina se elimina en forma sustancial con el trabajo acuoso.

Ejemplo 40:

Síntesis del Compuesto 1-E



Reacción:

	Material	Cantidad	mmol	Mw	equiv
A	Compuesto **1-D**	1,70 g	2,38	707,87	1
B	TBAF 1M en THF	4,76 ml	4,76		2
C	THF.	50 ml			

Procedimiento:

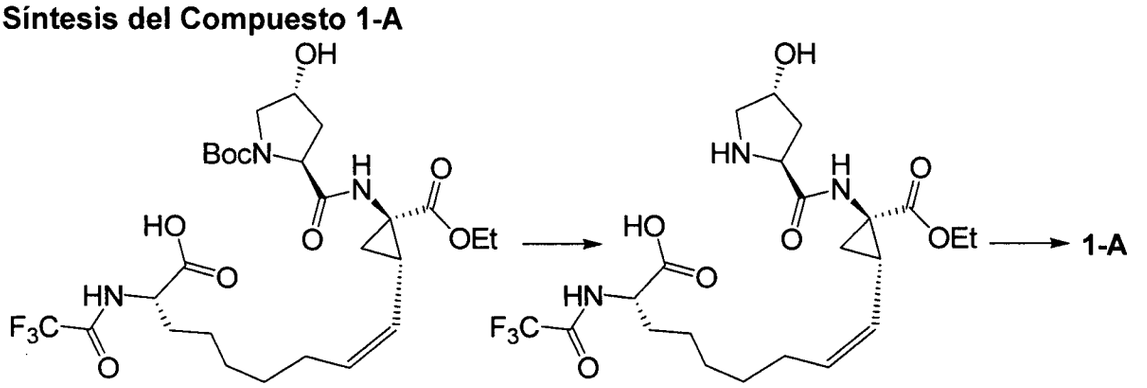
[00567] El Compuesto **1-D** (1,70 g, 2,38 mmol) se disolvió en THF (50 mL) y la solución resultante se enfrió a 0°C. A la solución fría se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 1 M en THF, 4,76 mL) a una tasa de alrededor de 1 mL/min (se agregó TBAF durante 5 min). La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó por 20 horas. Después de 20 h la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución orgánica se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N (50 mL), agua y salmuera. La capa orgánica se

secó sobre Na_2SO_4, el sólido se eliminó por filtración y el solvente se eliminó bajo vacío para dar el producto **1-E** en rendimiento cuantitativo como una espuma amarilla.

	Cantidad	Rendimiento
Teórico	1,44 g	100%
Aislado	1,44 g	**cuant.**

Ejemplo 41:

Síntesis del Compuesto 1-A



Reacción:

	Material	**Cantidad**	**mmol**	**Mw**	**Equiv.**
A	Compuesto **1-E**	180 mg	0,296	607,63	1
B	HCl en dioxano 4M	3 ml			
C	HATU	570 mg	1,5	380,4	5
D	DMF	150 mL+ 150 mL			
E	DIEA (d=0,755)	77 µL + 520 µL	0,3 + 3	129,25	1,5 + 10

Procedimiento:

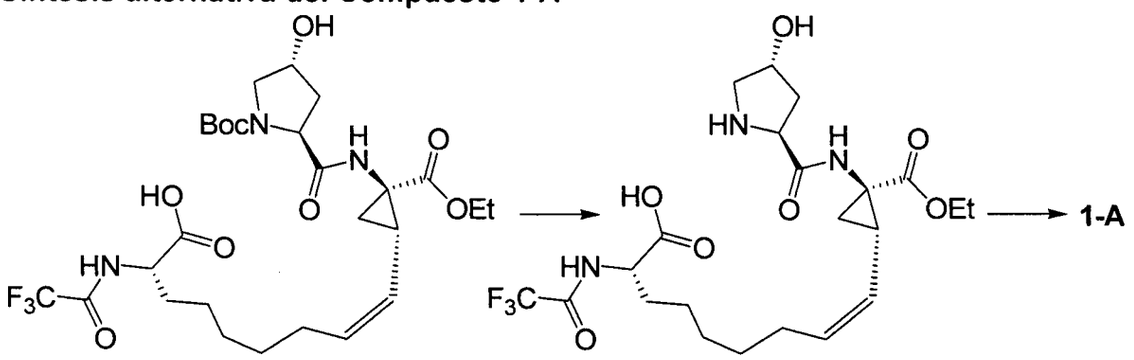
Clivaje de grupo de Boc

[00568] El Compuesto **1-E** se agitó con HCl en dioxano por 2 h a temperatura ambiente, luego se evaporó a sequedad para dar la sal de clorhidrato de compuesto **1-G**, la sal luego se secó bajo vacío por 20 min.

Ciclación

[00569] La sal de clorhidrato de compuesto **1-G** se disolvió en DMF (150 mL) junto con DIEA (77 μL). Esta solución se agregó por goteo por 5 h a una solución agitada de HATU (570 mg) y DIEA (520 μL) en DMF (150 mL). La mezcla se agitó durante 60 h y luego el solvente se evaporó para dar el producto crudo **1-A** como un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido sulfúrico 1 N, solución 1 N de bicarbonato de sodio y salmuera, luego se secó (Na_2SO_4) y el solvente se eliminó bajo presión reducida para dar **1-A** (104 mg) como un residuo amarillo pálido que aun contenía un subproducto (m/z = 208) después de la cromatografía flash (15 g silica; acetato de etilo). A partir de RMN se calculó un rendimiento de 73 mg.

Síntesis alternativa del Compuesto 1-A



Reacción:

	Material	Cantidad	mmol	Mw	Equiv.
A	Compuesto **1-E**	600 mg	0,988	607	1
B	HCl en dioxano 4M	10 mL			
C	EDAC	947 mg	4,94	191,71	5
D	DMF	1000 mL			
E	DIEA (d=0,755)	0,25 mL	1,48 +	129,25	1,5 +

		+ 0,25 mL	1,48		1,5

Procedimiento:

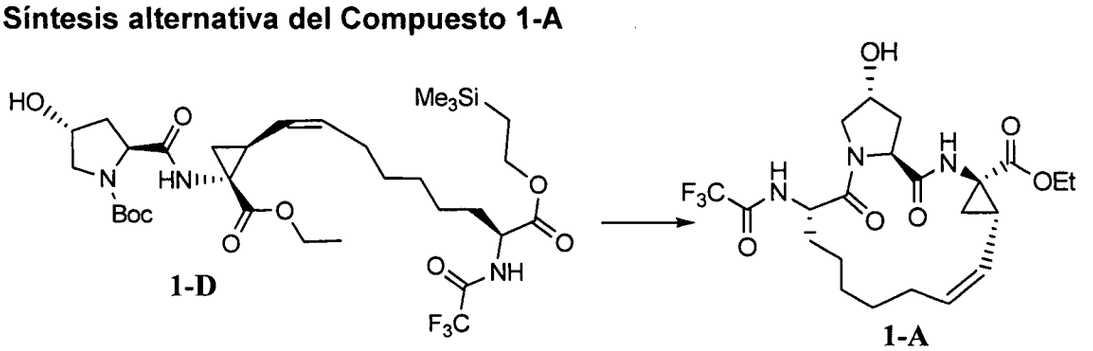
Clivaje del grupo Boc

[00570] El Compuesto **1-E** se agitó con HCl en dioxano por 2 h a temperatura ambiente, luego se evaporó a sequedad para dar la sal de clorhidrato de compuesto **1-G**, la sal luego se secó bajo vacío por 20 min.

Ciclación

[00571] La sal de clorhidrato de compuesto **1-G** se disolvió en DMF (500 mL) junto con DIEA (250 µL). Esta solución se agregó por goteo por 5 h a una solución agitada de EDAC (0,947 g) y DIEA (250 µL) en DMF (500 mL). La mezcla se agitó durante 20 h, luego se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N, solución 1 N de bicarbonato de sodio y salmuera, luego se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar 273 mg de compuesto **1-A** como una espuma marrón. El producto compuesto **1-A** (0,126 g, 26% de rendimiento) se obtuvo como una espuma blanca después de cromatografía flash (50 g de sílice; acetato de etilo).

Síntesis alternativa del Compuesto 1-A



1-D **1-A**

Reacción:

	Material	Cantidad	µmol	Mw	equiv
	Clivaje de TMSE-éster				
A	Compuesto **1-D**	294 mg	416	707,87	1
B	TBAF en THF 1M	832 µL	832		2

C	THF	4 mL			
	Formación de PFP-éster				
D	Pentafluorofenol	383 mg	2080	184,06	5
E	EDAC	96 mg	500	191,71	1,2
F	DMAP	10 mg	80	122,17	0,2
G	DCM	10 mL			
	Clivaje de Grupo Boc				
H	HCl en dioxano 4M	3 mL			
	Ciclación				
I	$CHCl_3$	5 + 10 mL			
J	1 N aq. $NaHCO_3$	5 mL			

Procedimiento:

Clivaje de TMSE-éster

[00572] El Compuesto **1-D** se disolvió en THF (4 mL) y se enfrió a 0°C luego se agregó TBAF (1 M en THF) durante 1 min. La mezcla resultante se agitó durante 20 horas y se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo (30 mL). La mezcla luego se lavó con agua, ácido clorhídrico 0,1 N (5 mL), agua y salmuera, luego se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el ácido libre de fórmula **1-E** que se usó para el paso siguiente sin purificación adicional después de secar adicionalmente por 1 h bajo vacío.

Formación de PFP-éster

[00573] El compuesto de fórmula **1-E** se disolvió en DCM (10 mL) junto con Pentafluorofenol y DMAP. La solución se enfrió a −20°C y luego se agregó EDAC en una única porción. La mezcla se dejó calentar lentamente a

temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el PFP-éster **1-F** luego se secó bajo vacío por 1h. El producto PFP-éster **1-F** se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Clivaje de Grupo Boc

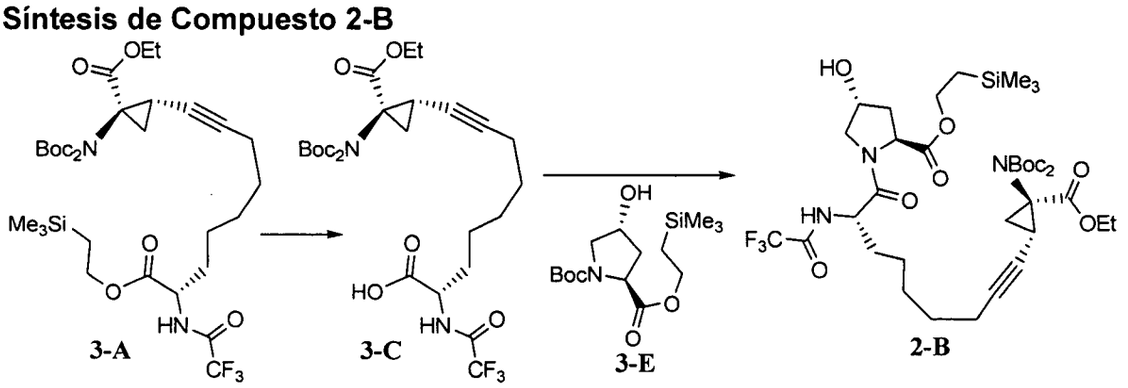
[00574] Al PFP-éster **1-F** se agregó HCl en dioxano (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida, luego se co-evaporó con cloroformo (2 x) y luego se secó bajo vacío por 1 h. La amina resultante se usó directamente en el paso siguiente.

Ciclación

[00575] La amina del paso de clivaje de Boc se disolvió en cloroformo (50 mLl) y se agregó por goteo (1 h) en una mezcla en agitación vigorosa de cloroformo (100 mL) y bicarbonato de sodio 1 N. La mezcla se agitó durante 4 horas más. Las capas acuosa y orgánica se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloroformo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido sulfúrico 1 N, agua, solución 1 N de bicarbonato de sodio y salmuera, luego se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El producto macrocíclico **1-A** (0,020 g, 10% de rendimiento) se obtuvo como una resina incolora después de la cromatografía flash (15 g de sílice; acetato de etilo).

Ejemplo 42:

Síntesis de Compuesto 2-B



Reacción:

	Material	Cantidad	mmol	Mw	equiv
A	Compuesto **3-A**	560 mg	0,808	692,8	1

				5	
B	HCl en dioxano 4M	5 mL	20		
C	Compuesto **3-E**	295 mg	0,890	331,49	1,1
D	DIEA (d. 0,755)	460 µL (160 + 300)	2,7	129,25	3,3
E	HATU	308 mg	0,810	380,4	1
F	DMF	5 mL			
G	DIEA (d. 0,755)	300 µL	1,8	129,25	3,3
H	TBAF en THF (1M)	1,62 mL	1,62		2
I	THF	10 mL			

Procedimiento:

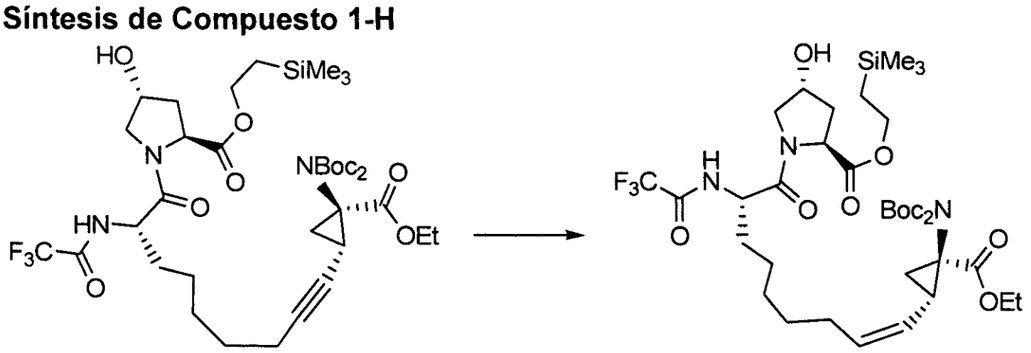
[00576] Se disolvió Compuesto **3-A** en THF (10 mL) y se enfrió a 0°C luego se agregó TBAF (1M en THF) por 2 min. La mezcla resultante se agitó durante 20 horas y se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y luego se lavó con ácido sulfúrico 1 N, agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. El solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida para dar el ácido libre correspondiente **3-C** en rendimiento cuantitativo (480 mg) como una resina amarilla.

[00577] En un recipiente separado, se agregó HCl en dioxano a **3-E**. La mezcla se agitó durante 3 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida luego se co-evaporó con DCM (2 x) y se secó bajo vacío por 1 h para dar la sal de clorhidrato de **3-F**. A la sal de clorhidrato resultante **3-F** se agregaron el ácido libre **3-C**, preparado precedentemente, DIEA (160 µL) y DMF (5 mL). La solución se enfrió a 0°C y luego se agregó HATU y DIEA (300 µL). Después de 30 min se agregó más DIEA (300 µL) y la mezcla se agitó durante la noche a

temperatura ambiente. El solvente luego se eliminó bajo presión reducida para dar **2-B** crudo el cual luego se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con ácido sulfúrico 1 N, solución 1 N de bicarbonato de sodio y salmuera (2 x cada uno), luego se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto **2-B** (350 mg, 54 % de rendimiento) se obtuvo como una resina amarilla después de cromatografía flash (20 g de sílice; acetato de etilo).

Ejemplo 43:

Síntesis de Compuesto 1-H



2-B **1-H**

Reacción:

	Material	Cantidad	µmol	Mw	equiv
A	Compuesto **2-B**	340 mg	62 ·	805,97	1
B	$Pd/BaSO_4$ 5 %	340 mg			100 w%
C	Quinolina 10 % en THF	350 µl			
D	Acetato de etilo	1,2 l			

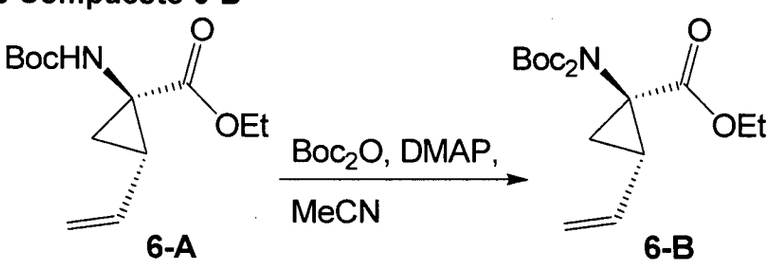
Procedimiento:

[00578] El Compuesto **2-B** se hidrogenó usando 5% $Pd/BaSO_4$ y quinolina (10 % en THF) en acetato de etilo a una presión de 1 bar de hidrógeno y temperatura ambiente por 6 horas. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo. Los productos del filtrado combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 N (2 x), agua y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El alqueno **1-H** (0,345 g, rendimiento cuantitativo) se obtuvo como una resina amarilla.

[00579] Nota: se halló que la dilución es importante, porque el material inicial es adsorbido fuertemente sobre el catalizador. Se requiere el monitoreo cuidadoso de la reacción (LC-MS) para asegurar la conversión completa y para evitar la sobrehidrogenación. La quinolina se elimina extensamente mediante el trabajo acuoso.

Ejemplo 44:

Síntesis de Compuesto 6-B



6-A **6-B**

Reacción:

	Material	Cantidad	mmol	Mw	equiv
A	Compuesto **6-A**	51 g	200	255,32	1
B	Boc_2O	131 g	600	218,25	3
C	DMAP	4,9 g	40	122,17	0,2
D	CH_3CN	600 mL			

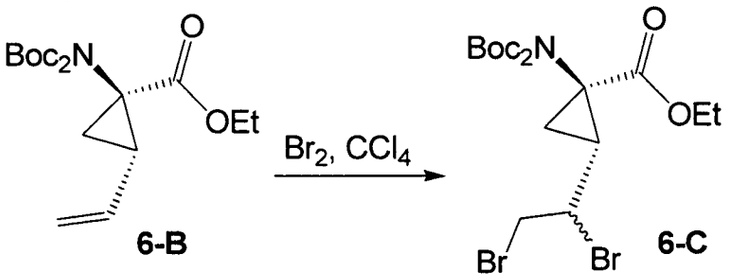
Procedimiento:

[00580] El Compuesto **6-A** se disolvió en acetonitrilo (500 mL) y luego se agregó DMAP a la solución amarilla. Se agregó una solución de Boc_2O en acetonitrilo (100 mL) lentamente y cuidadosamente por 40 minutos. Aconteció una evaporación constante de gases y la solución se oscureció a marrón. La mezcla se calentó a 50°C durante 20 h. Cuando se halló que la conversión se había completado (monitoreado con TLC), los volátiles se evaporaron. El residuo se disolvió en acetato de etilo. El solvente orgánico, que contenía el residuo disuelto, se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se evaporó. El producto **6-B** se obtuvo como un aceite marrón que aun contenía la mayor parte del DMAP agregado.

[00581] Nota: Para una siguiente reacción exitosa es esencial que al compuesto **6-C** no se le elimine el DMAP. El producto crudo **6-B** puede ser usado como aislado.

Ejemplo 45:

Síntesis de Compuesto 6-C



6-B **6-C**

Reacción:

	Material	Cantidad	mmol	Mw	equiv
A	Compuesto **6-B** crudo (~85%)	9,50g	22,7	355,43	1
B	Br_2 (disuelto en CCl_4; 1 mol/l)	22,7 mL	22,7	159,81	1
C	CCl_4	140 mL			

Procedimiento:

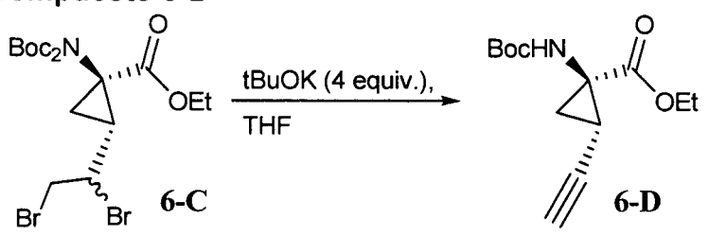
[00582] El compuesto crudo **6-B** se disolvió en CCl_4 (140 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó una solución de bromo en CCl_4 por goteo por 80 min. La conversión no se había completado (monitoreado con ^{1}H-NMR). Se agregaron otros 5 ml de solución de Br_2 por 30 min y se agitó por otros 20 minutos a 0°C. La solución se diluyó con DCM (200 mL) y tiosulfato de sodio acuoso (160 ml, 0,1 M) y la mezcla resultante se agitó por 20 min. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El dibromuro **6-B** crudo cristalizó a partir de etanol/agua (20 mL/adición por goteo de algunos mL) a 0°C. Los cristales color beige se lavaron con agua fría, luego se secó bajo vacío durante la noche.

[00583] Nota: La reacción se monitoreó mejor con RMN de protones. El licor madre aun contenía producto, pero la purificación no se optimizó

adicionalmente. El dibromuro **6-B** (9,34 g, 80% de rendimiento) se obtuvo como una mezcla de epímeros.

Ejemplo 46:

Síntesis de Compuesto 6-D



Reacción:

	Material	Cantidad	**mmol**	**Mw**	**equiv**
A	Compuesto **6-C**	12,0 g	23,5	515,24	1
B	tBuOK en THF 1M	94 mL	94	112,22	4
C	THF	120 mL			

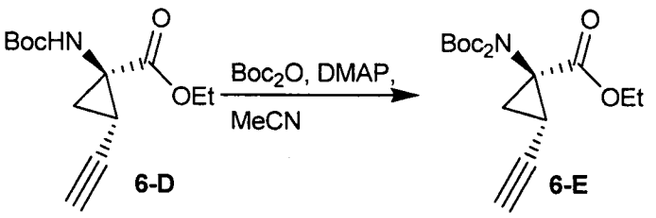
Procedimiento:

[00584] El dibromuro **6-C** se disolvió en THF (120 mL). La solución ligeramente turbia se enfrió a 0°C y luego se agregó una solución de KOtBu (94 mL, 4 equiv. en THF) en una porción. La conversión se completó después de 30 min como lo indicó ^{1}H-NMR. La mezcla se agitó durante otros 40 min (tiempo para la medición RMN). Se agregó ácido acético (5,8 mL) y luego los volátiles se evaporaron (baño de agua a 35 °C). El residuo se disolvió en TBME (600 mL) y luego se lavó con agua (300 mL) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El producto crudo **6-D** se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se filtró sobre una almohadilla de silica usando heptano / acetato de etilo (2/1) como eluyente. El producto 6-D (5,47 g, 92 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite marrón.

[00585] Nota: También es posible agregar el material inicial a la base. Se halló que se necesitan cuatro equivalentes para lograr una conversión definida.

Ejemplo 47:

Síntesis de Compuesto 6-D



6-D **6-E**

Reacción:

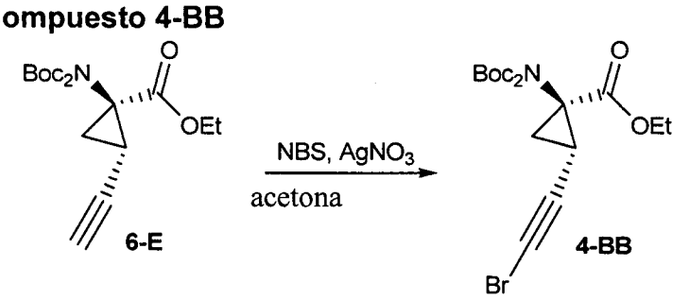
	Material	Cantidad	mmol	Mw	equiv
A	Compuesto **6-D**	5,1 g	20,1	253,3	1
B	Boc_2O	13,7 g	60,3	218,25	3
C	DMAP	0,73 g	6	122,17	0,3
D	CH_3CN	120 mL			

Procedimiento:

[00586] El Compuesto **6-D** se disolvió en acetonitrilo (120 mL) luego se agregó DMAP (0,73 g, 6 mmol) a la solución amarilla. Luego, se agregó Boc_2O (13,7 g, 60 mmol) en pequeñas porciones cuidadosamente por 5 minutos. Aconteció una evolución constante de gas y la solución se oscureció a marrón. La mezcla se calentó a 50°C durante 20 h. Cuando se halló que la conversión se había completado (monitoreado con ^{1}H-NMR), los volátiles se evaporaron y el residuo se secó por 1 h. El producto crudo **6-E** se purificó por cromatografía flash (200 g de sílice) usando heptano / acetato de etilo (3/1) como eluyente. El producto **6-E** (6,6 g, 93 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

Ejemplo 48:

Síntesis de Compuesto 4-BB



6-E **4-BB**

Reacción:

	Material	Cantidad	mmol	Mw	equiv
A	Compuesto **6-E**	10,6 g	30,0	353,42	1

B	NBS	5,34 g	30,0	177,99	1
C	$AgNO_3$	510 mg	3	169,87	0,1
D	acetona	300 mL			

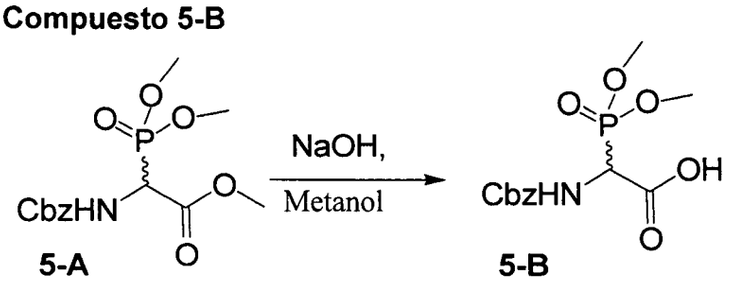
Procedimiento:

[00587] A una solución de compuesto **6-E** en acetona a 20°C se agregaron $AgNO_3$ (0,510 g, 3 mmol) y NBS (5,34 g, 30 mmol). La mezcla se agitó en la oscuridad por 90 min. después de completarse la conversión (monitoreado con ^{1}H-NMR) el solvente se evaporó (baño de agua a una temperatura < 40°C). Se agregó una mezcla de dietiléter/heptano (9/1, 50 mL) al residuo y se mantuvo a 4°C durante 1 h. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavó con unos pocos mL de dietiléter/heptano (9/1). El filtrado se evaporó a la mitad del volumen y se mantuvo a 4°C durante otras 2 h. Nuevamente, el precipitado se eliminó por filtración y se lavó con éter/heptano (1/1). El filtrado se evaporó (baño de agua a una temperatura < 40°C) para dar el bromuro **4-BB** (13,1 g, cuant.) como un aceite amarillo que se usó directamente en la reacción de acoplamiento.

[00588] Nota: El bromuro **4-BB** se guardó sólo un par de horas bajo argón en el refrigerador porque parecía ser algo lábil al calor.

Ejemplo 49:

Síntesis de Compuesto 5-B



5-A **5-B**

Reacción:

	Material	**Cantidad**	**mmol**	**Mw**	**equiv**
A	Cbz-Fosgli-OMe (**5-A**)	66,2g	200	331,26	1
B	1 N hidróxido de sodio	200 mL	200		1

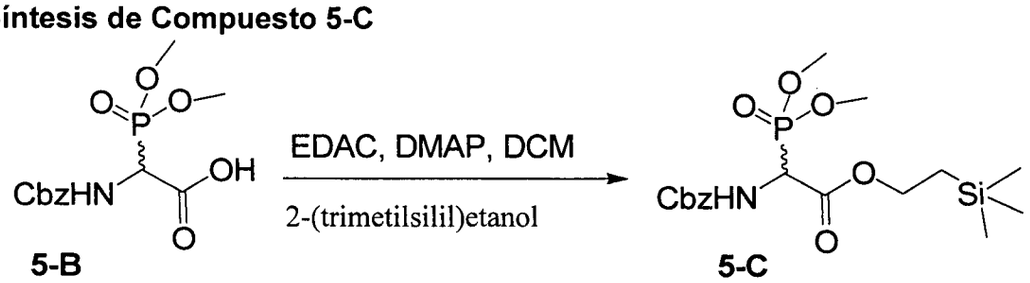
C	MeOH / agua 9/1	400 mL			

Procedimiento:

[00589] El Compuesto **5-A** se disolvió en MeOH/agua (9/1, 400 mL) a temperatura ambiente luego se agregó hidróxido de sodio 1 N por goteo por 1 h y la mezcla se agitó durante otros 30 min. Al completarse la conversión el metanol se eliminó bajo presión reducida. La solución acuosa restante se acidificó con ácido sulfúrico 1 N a pH ~ 1 y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El ácido carboxílico sólido blanco **5-B** (63,1 g, 99% de rendimiento) se secó bajo vacío.

Ejemplo 50:

Síntesis de Compuesto 5-C



5-B **5-C**

Reacción:

	Material	Cantidad	mmol	Mw	equiv
A	Cbz-Fosgli-OH (**5-B**)	30,0 g	94,6	317,24	1
B	Trimetilsilil-etanol (d = 0,825)	14,3 mL	100	118,25	1,06
C	DMAP	1,22 g	9,5	122,17	0,1
D	EDAC	19,2	100	191,70	1,06
E	DCM	200 mL			

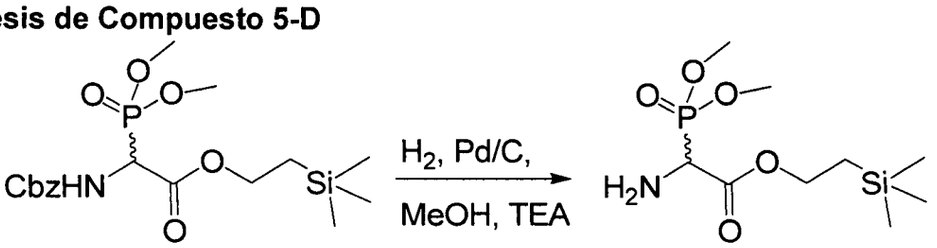
Procedimiento:

[00590] Una mezcla de Cbz-Fosgli-OH (**5-B**), Trimetilsilil-etanol (14,3 mL, 100 mmol) y DMAP (1,22 g, 9,5 mmol) en DCM (200 mL) se enfrió a -15°C

luego se agregó EDAC (19,2 g, 100 mmol) en una porción. La mezcla se dejó subir la temperatura a temperatura ambiente por 5 h y mostró conversión completa (HPLC, LC-MS). Los volátiles se evaporaron y el éster crudo **5-C** se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo luego se lavó con ácido sulfúrico 1 N, solución 1 N de bicarbonato de sodio y salmuera (2 x cada uno), luego se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar el éster silícico **5-C** (37,4 g, 95 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Ejemplo 51:

Síntesis de Compuesto 5-D



5-C **5-D**

Reacción:

	Material	Cantidad	mmol	Mw	equiv
A	Cbz-Fosgli-OTMSE (**5-C**)	27,5 g	66	417,48	1
B	MeOH	300 mL			
C	Trietilamina	0,7 g	6,9	101,19	0,1
D	10% Pd/C	0,7 g			~2,5 %
E	H_2				

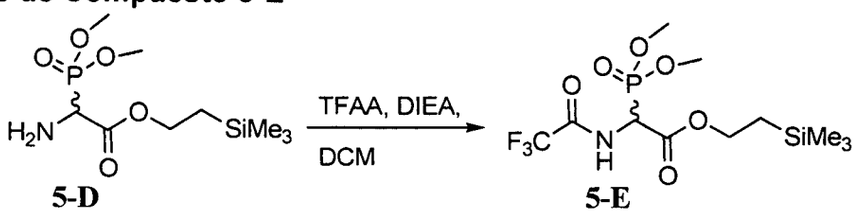
Procedimiento:

[00591] Se disolvió Cbz-Fosgli-OTMSE (**5-C**, 27,5 g) en MeOH (300 mL) y se hidrogenó por 30 min usando 10% Pd/C como el catalizador a 1 bar H_2 en presencia de TEA a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración enjuagando con MeOH. Los materiales filtrados se evaporaron a

sequedad. El producto **5-D** (18,4 g, 99% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo pálido y se guardó a −18°C bajo argón.

Ejemplo 52:

Síntesis de Compuesto 5-E



5-D **5-E**

Reacción:

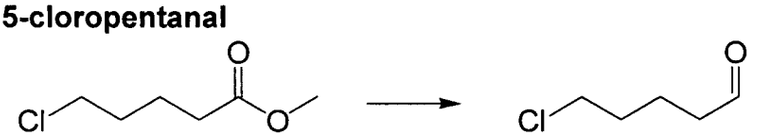
	Material	Cantidad	mmol	Mw	equiv
A	H-Fosgli-OTMSE (**5-D**)	18,41 g	65	283,34	1
B	DIEA d = 0,755	12,3 mL	71,5	129,25	1,1
C	TFAA d=1,511	9,0 mL	65	210,03	1
D	CH_2Cl_2	300 mL			

Procedimiento:

[00592] Se disolvió H-Fosgli-OTMSE (5-D, 18,41 g, 65 mmol) en DCM (300 mL) y se enfrió a 0°C luego se agregó DIEA (12,3 mL, 71,5 mmol) seguido por adición por goteo de TFAA (9,0 mL, 65 mmol) por 20 min. La mezcla se agitó durante una hora a 0°C, luego durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (3 x). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para dar el producto **5-E** (22,0 g, 89 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanco.

Ejemplo 53:

Síntesis de 5-cloropentanal



5-cloropentanoato de metilo 5-cloropentanal

Reacción:

	Material	Cantidad	mmol	Mw	equiv
A	5-Cl-pentanoato de metilo	3,5 mL	23,6	150,61	1
B	DIBALH 1 mol/L en tolueno	30 mL	30	(142,22)	1,27
C	tolueno	130 mL			

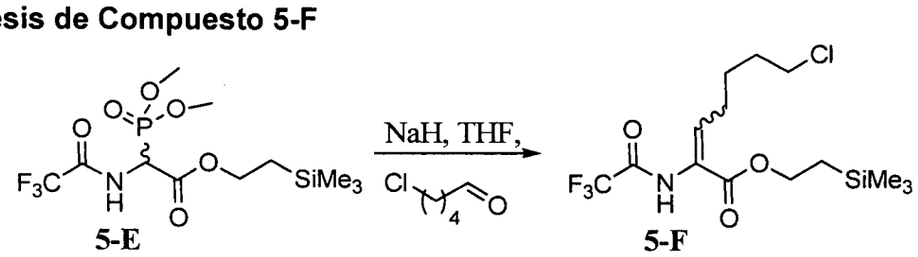
Procedimiento:

[00593] Se enfrió una solución 5-cloropentanoato de metilo en tolueno (130 mL) se enfrió a –78°C luego se agregó DIBALH (30 mL, 30 mmol) por goteo por 1 h. Después de tres horas de agitación adicional a –78°C la reacción se fraguó mediante la adición por goteo de ácido clorhídrico 6 N (50 mL). La mezcla se dejó subir la temperatura a temperatura ambiente. Las capas se separaron y luego la capa orgánica se lavó con agua (2 x), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó parcialmente. El 5-cloropentanal se aisló como un líquido incoloro traslúcido (49% by NMR) en tolueno. La solución del producto se guardó bajo argón a 4°C y se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

[00594] Nota: Rendimiento inferior a mayor escala (a 50 %), mantener la temperatura por debajo de -60°C hasta detener. Se obtuvieron soluciones del producto de concentraciones variables en distintos experimentos.

Ejemplo 54:

Síntesis de Compuesto 5-F



Reacción:

	Material	Cantidad	mmol	Mw	equiv
A	Compuesto **5-E**	4,89 g	13	379,35	1
B	NaH (60 %)	(520 mg)	13	24	1

C	5-Cloropentanal 16% en tolueno	(9,80 g)	13	120,58	1
D	THF	160 mL			

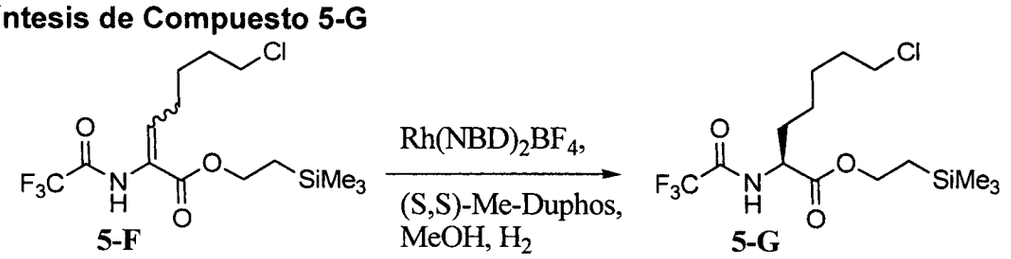
Procedimiento:

[00595] Una solución de compuesto **5-E** en THF (50 mL) se enfrió a 0°C. Se agregó hidruro de sodio (520 mg, 60%, 13 mmol) en pequeñas porciones por 15 min. Después de agitar por 30 min, se agregó una solución de 5-cloropentanal (16% en tolueno) en THF (30 mL) por goteo en 20 min. La mezcla se dejó subir la temperatura lentamente a temperatura ambiente por 3 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua (2 x) y salmuera, luego se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar éster α,β-insaturado **5-F** como un aceite amarillo. Este producto crudo contenía (Z):(E) ~ 5:1 (NMR) y se purificó por cromatografía flash (180 g de sílice) usando heptano / acetato de etilo (4/1) como eluyente para dar el éster α,β-insaturado **5-F** purificado (4,70 g, 97 % de rendimiento).

[00596] Nota: No es necesario separar los isómeros de unión doble para el paso siguiente.

Ejemplo 55:

Síntesis de Compuesto 5-G



Reacción:

	Material	**Cantidad**	**mmol**	**Mw**	**equiv**
A	Compuesto **5-F**	9,70 g	26	373,88	1
B	$Rh(NBD)_2BF_4$	48,3 mg	0,13	374,00	0,005
C	(S,S)-Me-duphos	41,7 mg	0,136	306,37	0,0053

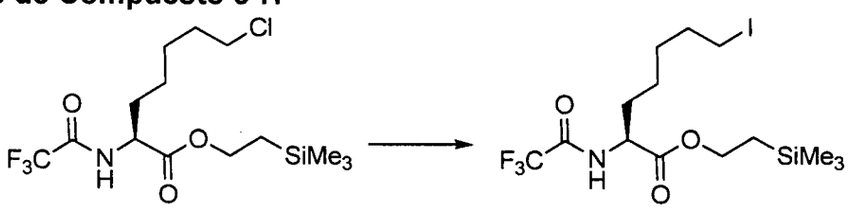
D	MeOH puriss p.a.	75 mL			

Procedimiento:

[00597] El éster α,β-insaturado **5-F** se hidrogenó en MeOH (1 bar de H_2) en presencia de $Rh(NBD)_2BF_4$ y (*S,S*)-Me-Duphos a 25°C durante 21 h, después de lo cual la conversión se había completado. El análisis GC mostró un exceso enantiomérico de > 99 % para el (*S*)-enantiómero deseado. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de HyFlo. El solvente se evaporó y el residuo se filtró sobre una almohadilla de silica usando acetato de etilo/heptano (1/1) para dar **5-G** (4,70 g, 97 % de rendimiento, > 99 % ee).

Ejemplo 56:

Síntesis de Compuesto 5-H



5-G **5-H**

Reacción:

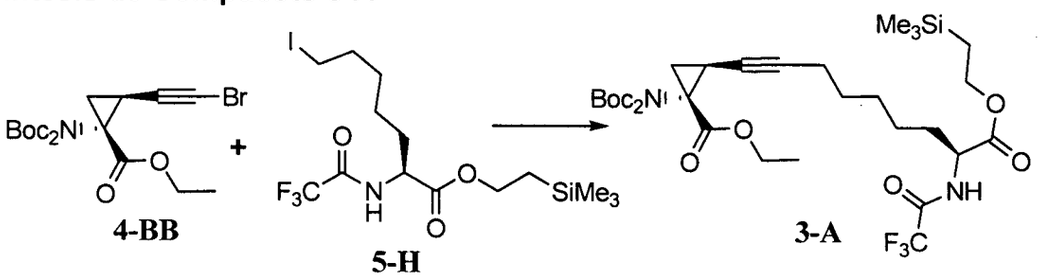
	Material	Cantidad	mmol	Mw	equiv
A	Compuesto **5-G**	3,48 g	9,1	375,89	1
B	NaI	4,1 g	27,3	149,90	3
C	Acetona	20 mL			

Procedimiento:

[00598] Se reflujó Compuesto **5-G** y NaI (4,1 g, 27,3 mmol) en acetona (20 mL) por 20 h (completo según ^1H NMR). El solvente se evaporó y luego se agregó DCM (100 mL) al residuo. Los sólidos se eliminaron por filtración y se lavó con DCM. Los productos del filtrado combinados se evaporaron para dar el compuesto de yodo **5-H** (4,02 g, 95 % de rendimiento) como un aceite marrón pálido.

Ejemplo 57:

Síntesis de Compuesto 3-A



Reacción:

	Material	Cantidad	mmol	Mw	equiv
A	Compuesto **4-BB**	13,1 g	30,0	432,32	1
B	Compuesto **5-H**	14,0 g	30,0	467,35	1
C	Zn (polvo)	7,40 g	113	65,39	3,75
D	THF				
E	1,2-dibromo-etano (d=2,18)	430 µL	5	187,89	
F	TMS-Cl (d=0,859)	220 µL	1,72	108,64	
G	CuCN	2,68 g	30,0	89,56	
H	LiCl	2,54 g	60,0	42,38	

Procedimiento:

[00599] Se cargó polvo de cinc en un recipiente de tres cuellos de 250 ml y se secó repetidamente con calor (pistola de calor) bajo vacío y argón en forma alternada. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó THF (50 mL) y di-bromo-etano y la mezcla se calentó a 80°C durante 40 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se agregó TMS-Cl (cloruro de trimetilsililo). Después de agitar vigorosamente por 30 min, se agregó una solución del yoduro **5-H** (14,0 g, 30,0 mmol) en THF por 2 min. La mezcla resultante se agitó durante aprox. 2 a 3 horas hasta que la conversión al Zn-organilo mostró haberse completado (monitoreado con ^{1}H NMR, detención con MeOH de muestra).

[00600] Nota: si la conversión no se completa la ultrasonicación puede ser benéfica. Se debe evitar el calentamiento porque ocurre el acoplamiento Wurtz

[00601] La solución del Zn-organilo se usó directamente para el paso siguiente después de decantar cuidadosamente a partir del exceso de Zn o transfiriendo a través de una aguja de doble punta.

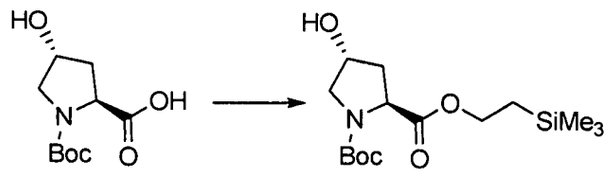
[00602] En paralelo a la preparación según se ha descrito, se cargaron CuCN y LiCl en un recipiente de tres cuellos de 500 mL y se secó bajo vacío a 150°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregó THF (75 mL). El complejo CuLi se disolvió después de 10 min. El compuesto CuLi resultante que contenía la solución se enfrió a −25°C. La solución del Zn-organilo se agregó por goteo por 5 min. Después de agitar por 15 min a −20°C la mezcla se enfrió a −78°C.

[00603] Se agregó una solución de bromo-acetileno recién preparado **4-BB** (13,1 g, 30,0 mmol) en THF (30 mL) por goteo por 30 min. La mezcla se dejó subir la temperatura a temperatura ambiente lentamente durante la noche.

[00604] La mezcla marrón traslúcida resultante se diluyó con acetato de etilo (1 L) y se lavó con agua (2 x). La separación de las capas fue dificultosa por la formación de grandes cantidades de sólidos inorgánicos. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar **3-A** (crudo, 25 g) como un aceite marrón. Este último se purificó por filtración sobre 50 g de sílice (heptano / acetato de etilo 1/1). Se recogieron todas las porciones que contenían producto y se purificó por cromatografía flash (600 g de silica; heptano:acetato de etilo; 9/1 a 4/1). El producto **3-A** (5,50 g, 26 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

Ejemplo 58:

Síntesis de Compuesto 3-E



3-D **3-E**

Reacción:

	Material	Cantidad	mmol	Mw	equiv
A	Boc-4-trans-hidroxi-(L)-prolina (**3-D**)	4,62 g	20	231,25	1
B	Trimetilsilil-etanol (d = 0,825)	3,6 mL	25	118,25	1,25
C	DMAP	305 mg	2,5	122,17	0,125
D	EDAC	3,83 g	20	191,70	1
E	DCM	20 mL			
F	CuCl	20 mg	0,2	99,00	0,1

Procedimiento:

[00605] Una mezcla de Boc-4-trans-hidroxi-(L)-prolina (**3-D**), Trimetilsilil-etanol (3,6 mL, 25 mmol), DMAP (0,305 g, 2,5 mmol) y CuCl (0,020 g, 0,2 mmol) en DCM (20 mL) se enfrió a −15°C y se agitó por 30 min. Luego se agregó EDAC (3,83 g, 20 mmol) en una porción. La mezcla se dejó subir la temperatura a temperatura ambiente por 5 h y se agitó más durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo luego se lavó con ácido sulfúrico 1 N, solución 1 N de bicarbonato de sodio y salmuera (2 x cada uno), luego se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El producto **3-E** (5,41 g, 86% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro después de cromatografía flash (200 g de sílice; heptano:acetato de etilo; 2/1).

Estudios farmacocinéticos

Ejemplo 59:

[00606] Se usaron datos ciegos de Interim para un estudio farmacocinético (PK) relacionado con los efectos de la alimentación. Con la

excepción de la cohorte de 400 mg, se estudiaron ocho sujetos para cada dosis (dosis individuales de 100, 200 ó 800 mg de la sal de sodio del compuesto 100, que en la presente documentación puede denominarse ITMN-191, administradas en ayunas). En la cohorte de 400 mg, diez sujetos recibieron dosis únicas de 400 mg de ITMN-191 bajo condiciones de ayuno y con alimentación, con un período de eliminación entre dosificaciones de 5 días. En la cohorte de 100 mg, se tomaron muestras de los sujetos 1 hora antes de la dosificación y 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 32 y 48 horas después de la dosificación. Para las cohortes subsiguientes, se tomaron muestras de los sujetos 1 hora antes de la dosificación y 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24 y 32 horas después de la dosificación. Para el análisis se usaron los tiempos de muestreo nominales (no reales). Las muestras del PK se analizaron usando cromatografía líquida con espectrometría de masa en tandem (LC/MS/MS con un espectrómetro de masa API 4000) después de una extracción en fase sólida. Los límites superior e inferior de la cuantificación (ULOQ y LLOQ) son 100 y 0,01 ng/ml, respectivamente.

[00607] Las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando métodos no compartimentalizados (implementados usando Microsoft Excel®). Las vidas medias se determinaron mediante la inspección visual de representaciones del logaritmo de la concentración-tiempo para elegir la fase terminal (mínimo de tres observaciones detectables). Usando una regresión lineal de las observaciones de fase terminal seleccionadas, las constantes de las velocidades de eliminación se calcularon como la pendiente negativa de la línea de regresión, y la vida media se calculó como el logaritmo natural de 2 dividido por la constante de la velocidad de eliminación.

[00608] El modelo compartimentalizado se construyó solamente para ajustar los datos del PK de la cohorte alimentada y tratada con la dosis de 400 mg. Los modelos de PK candidatos se ajustaron a los datos correspondientes al plasma usando una regresión no lineal ponderada implementada en Adapt 5. (1, 2) Los datos de cada sujeto se ajustaron por separado para obtener un total de 10 perfiles ajustados. La discriminación del modelo se obtuvo de acuerdo

con la "Regla de Parsimonia", sobre la base del Criterio de Información de Akaike (3, 4).

[00609] Los parámetros ajustados se usaron para computar la AUC_{0-24} de estado estable predicha e integrar concentraciones promedio de estado estable (Cavg) en plasma e hígado. Se consideraron tres relaciones hipotéticas entre hígado y plasma (LPR), dada la variabilidad observada en las diversas especies de animales: 8 a 1, 30 a 1 y 100 a 1. La LPR observada en ratas fue de aproximadamente 8:1, la LPR en perros fue de aproximadamente 25-40:1, y la LPR en monos fue de aproximadamente 80-125:1. Como se ha observado en los estudios en animales hasta la fecha, se asumió que los perfiles de concentración en plasma e hígado-tiempo eran aproximadamente paralelos.

[00610] Usando ADAPT 5, se generaron perfiles en plasma simulados de parámetros ajustados a los sujetos individuales y dos regímenes de dosificación diferentes, 800 mg de Q12H y 500 mg de Q8H, con una dosificación de estado estable. Además de las concentraciones simuladas, también se calculó el porcentaje del intervalo de dosificación para el cual las concentraciones en plasma e hígado permanecieron sobre la EC90 (14,1 nM o 10,6 ng/ml) y la relación entre las concentraciones sinclinales predichas en el hígado y la EC90.

[00611] Los resúmenes de las estadísticas de las estimaciones de los parámetros del PK no compartimentalizados, estratificados en función de la cohorte, se proporcionan en la Tabla 9 a continuación. Sobre la base de la AUC_{0-inf}, la farmacocinética de ITMN-191 parece ser lineal en el rango de dosificación de 100-800 mg. La influencia de la administración de las dosis proporcionadas bajo condiciones de alimentación parece tener tres aspectos: 1) una demora en el tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas de las drogas (Tmax); 2) una disminución en la concentración máxima de la droga (Cmax), y 3) un incremento en la AUC_{0-inf}. La mediana del cambio porcentual en la AUC_{0-inf} entre las condiciones de ayuno y con alimentación fue de 26%, y 8 de los 10 sujetos presentaron un incremento en su AUC_{0-inf} bajo condiciones de alimentación. Esta diferencia es suficiente para considerar los estados de

ayuno y con alimentación no equivalentes, donde la absorción mejora significativamente bajo condiciones de alimentación.

Tabla 9: Mediana (25º-75º porcentual) para parámetros de ITMN-191 PK seleccionados, estratificados en función de la cohorte de dosificación

Dosis	N	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•hr/ml)	Cmax (ng/ml)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
100 mg	8	20,4 (17,3-26,6)	14,7 (13,2-34,9)	0,75 (0,5-1,25)	1,78 (1,61-2,24)
200 mg	8	36,8 (28,4-45,1)	30,2 (25,0-52,5)	0,75 (0,5-1,13)	1,49 (1,42-1,63)
400 mg (en ayunas)	10	81,0 (66,7-95,8)	63,8 (45,6-95,1)	1 (0,5-1,88)	1,53 (1,34-1,65)
400 mg (con alimentación)	10	113 (77,9-170)	56,6 (31,0-98,4)	2,5 (1,25-3,75)	1,74 (1,40-2,08)
800 mg	8	194 (140-289)	216 (126-414)	0,5 (0,5-0,5)	1,91 (1,77 – 1,99)

[00612] El ajuste más robusto a los datos se obtuvo usando un modelo de tres compartimientos (uno absorptivo, dos distributivos) con una absorción y una eliminación de primer orden. El examen de las representaciones de concentración en bruto versus tiempo indicó que un modelo de absorción de primer orden, simple y de una fase podría no ser completamente apropiado para ajustar los datos, por lo que se admitieron tres fases de absorción para cada sujeto. No se realizaron conjeturas *a priori* de la cantidad de fases; el ajuste de los datos observados y la AUC se usaron para guiar la selección de una absorción de una, dos o tres fases.

[00613] En general, se obtuvieron ajustes excelentes de los datos. Los valores de r^2 de los datos ajustados versus los observados para los perfiles individuales variaron entre 0,966 y 1,00. En la Tabla 10 a continuación se proporciona un resumen de las estadísticas de parámetros compartimentalizados de PK seleccionados. Para dos sujetos se necesitó

solamente una fase de absorción, para cinco sujetos se necesitaron dos fases de absorción, y para tres se necesitaron tres fases de absorción para obtener un ajuste apropiado.

Tabla 10: Resumen de las estadísticas de parámetros compartimentalizados de PK para la cohorte de 400 mg (con alimentación) (n = 10)

	CLt/F (l/hr)	Vc/F (l)	Vss/F (l)	$T_{1/2,\lambda z}$ (hr)
Mediana	3800	1975	2948	1,53
25º porcentual	2301	1235	2464	0,971
75º porcentual	5306	4429	4936	2,21

[00614] Las simulaciones de PK predicen poca acumulación en el estado estable. En la Tabla 11 se proporciona un resumen de las estadísticas de la AUC_{0-24} de estado estable, estratificadas en función de la dosis diaria total.

Tabla 11: Mediana (25º-75º porcentual) de la AUC_{0-24} predicha para diversos regímenes con múltiples dosis (n = 10)

Régimen	AUC_{0-24} de estado estable (ng•hr/ml)
100 mg Q12H	53,5 (37,7-86,9)
200 mg Q12H	107 (75,4-174)
400 mg Q12H	214 (151-174)
500 mg Q8H	402 (283-652)
800 mg Q12H	428 (302-695)

[00615] Al simular perfiles de concentración en plasma en el estado estable, es posible predecir las concentraciones de ITMN-191 en el hígado y luego indexarlas en función de la sensibilidad viral. En la Tabla 12 se

proporciona un resumen de las estadísticas del porcentaje de un intervalo de dosificación para el cual las concentraciones en hígado predichas permanecieron sobre la EC90 (% de tiempo > EC90) y la relación entre la concentración sinclinal predicha en el hígado y la EC90 (Csinclinal,hígado/EC90).

Tabla 12: Mediana (25°-75° porcentual) de valores de índices farmacodinámicos predichos para ITMN-191 (n = 10)

Régimen	LPR	% de tiempo > EC90	Csinclinal,hígado/EC90
	8:1	63,8 (52,7-79,1)	0,334 (0,0201-0,481)
800 mg Q12H	30:1	94,8 (68,1-100)	1,25 (0,0755-1,80)
	100:1	100 (82,2-100)	4,18 (0,251-6,01)
	8:1	82,4 (70,9-100)	0,861 (0,220-2,70)
500 mg Q8H	30:1	100 (94,0-100)	3,23 (0,824-10,1)
	100:1	100 (100-100)	10,8 (2,75-33,8)

[00616] También se examinaron las Cavg predichas. Aún bajo los regímenes más bajos considerados, éstas fueron muy altas en comparación con la EC90. Por ejemplo, los porcentuales 25°, 50° y 75° de Cavg/EC90 predichos para un régimen de 200 mg de Q12H fueron 2,3, 3,3 y 5,3 (para una LPR de 8:1), 9, 12 y 20 (para una LPR de 30:1), y 29, 41 y 66 (para una LPR de 100:1).

[00617] Como la vida media terminal es breve (1-2 horas en la mayoría de los sujetos), se predice que la acumulación asociada con múltiples dosis, con un intervalo de dosificación de 8 ó 12 horas, será negligible. Por ende, las estimaciones de la exposición ($AUC_{0\text{-}inf}$ y Cmax) después de la administración de dosis únicas son aproximaciones cercanas de la exposición observada después de la administración de múltiples dosis.

Ejemplo 60:

[00618] Diez sujetos recibieron dosis únicas de 1600 mg de ITMN-191 bajo condiciones de ayuno y con alimentación, con un período de eliminación entre dosificaciones de 5 días. Para cada condición, se tomaron muestras de los sujetos 1 hora antes de la dosificación y 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, y 32 horas después de la dosificación. Las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando métodos no compartimentalizados. La vida media (t1/2) se determinó mediante la inspección visual de representaciones del logaritmo de la concentración-tiempo para elegir la fase terminal (mínimo de tres observaciones detectables). Usando una regresión lineal de las observaciones de fase terminal seleccionadas, las constantes de las velocidades de eliminación se calcularon como la pendiente negativa de la línea de regresión, y la vida media se calculó como el logaritmo natural de 2 dividido por la constante de la velocidad de eliminación.

[00619] Los resultados de la cohorte de 1600 mg se indican en la Tabla 13 más adelante. En la Figura 1 se ilustra un diagrama de cuadros $AUC_{0\text{-}inf}$, con las estimaciones individuales indicadas. La influencia de la administración de las dosis bajo condiciones de alimentación parece tener tres aspectos: 1) una demora en el tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas de las drogas (Tmax); 2) una disminución en la concentración máxima de la droga (Cmax), y 3) un incremento en el área bajo la curva de concentración-tiempo ($AUC_{0\text{-}inf}$). La mediana del cambio porcentual en la $AUC_{0\text{-}inf}$ entre las condiciones de ayuno y con alimentación fue de 54%, y 10 de los 10 sujetos presentaron un incremento en su $AUC_{0\text{-}inf}$ bajo condiciones de alimentación. Esta diferencia es suficiente para considerar los estados de ayuno y con alimentación no equivalentes, donde la absorción mejora significativamente bajo condiciones de alimentación.

[00620] Adicionalmente, la linealidad de la farmacocinética que se había observado para el rango de dosificación de 100-800 mg (véase el Ejemplo 59) ya no está presente. Cuando se compara la mediana de los valores de $AUC_{0\text{-}inf}$ y Cmax para la cohorte de 800 mg (194 ng•hr/ml y 216 ng/ml, respectivamente)

y la cohorte de 1600 mg en ayunas (737 y 685, respectivamente), se observa un incremento de 3-4 veces, no el incremento de 2 veces que se esperaría normalmente. En las Figuras 2 y 3 se presentan los valores promedio de AUC_{0-inf} y Cmax para diversos niveles de dosificación bajo condiciones de alimentación y ayuno, y se observa una tendencia similar.

[00621] El hecho de que esto se observa con la AUC_{0-inf} y la Cmax sugiere que la no linealidad se debe a un proceso de biodisponibilidad (por ejemplo, un metabolismo de primer pasaje saturable), en oposición a un mecanismo de eliminación.

Tabla 13: Estimaciones de parámetros farmacocinéticos no compartimentalizados para la cohorte de 1600 mg

	En ayunas				Con alimentación			
Sujeto	Tmax	Cmax	AUC_{0-inf}	t1/2	Tmax	Cmax	AUC_{0-inf}	t1/2
	(hr)	(ng/ml)	(ng•hr/ml)	(hr)	(hr)	(ng/ml)	(ng•hr/ml)	(hr)
BB	0,5	909	652	1,69	0,5	346	806	1.82
CQ	0,5	822	720	3,57	0,5	760	1133	2.70
EJ	2,5	442	779	4,02	1,5	493	1174	3.48
HZ	0,5	892	890	3,10	1,5	1510	1895	3.00
IK	0,5	225	360	2,30	2,5	381	583	2.01
RF	0,5	548	529	1,89	4	199	939	2.65
SC	1	214	507	1,89	4	100	583	1.80
SU	0,5	1000	907	2,16	2	444	1116	3.35
ZL	0,5	860	809	2,27	1	592	1225	2.16
ZN	0,5	305	753	1,91	4	454	1209	2.63
Media		622	691	2,48		528	1066	2,56
SD		309	178	0,802		392	380	0,605

Mediana	0.5	685	737	2,21	1,75	449	1125	2,64
Mínimo	0.5	214	360	1,69	0,5	100	583	1,80
Máximo	2.5	1000	907	4,02	4	1510	1895	3,48
Media geométrica		538,2	667	2,38		422	1007	2,50
Media armónica		452,8	639	2,29		326	949	2,43

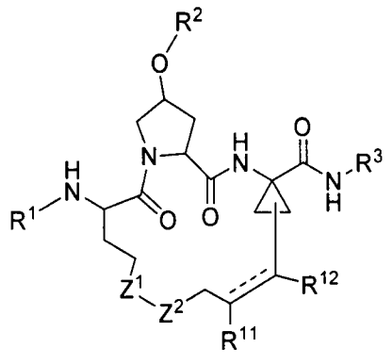
Conclusión

[00622] Se han desarrollado moléculas pequeñas que son inhibidores potentes de la proteasa NS3 de HCV.

[00623] Si bien la presente invención ha sido descripta 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.

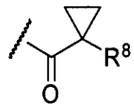
REIVINDICACIONES:

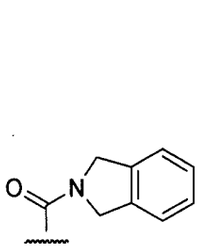
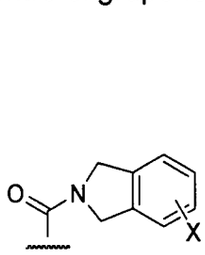
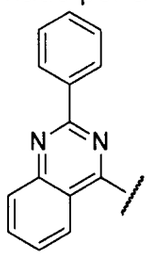
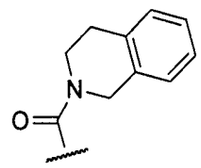
1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la estructura de Fórmula I:



(I)

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

R^1 se selecciona entre el grupo formado por arilo sustituido, heteroarilo sustituido, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-C(O)R^7$, y  ;

R^2 se selecciona entre el grupo formado por alquilo, –C(O)-alquilo,  ,  ,  , y  ;

R^3 se selecciona entre el grupo formado por $-OR^9$ y $-SO_2R^{10}$;

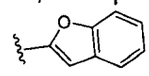
R^4 se selecciona entre el grupo formado por alquilo, heterociclilo, y arilo;

R^5 es alquilo y R^6 se selecciona entre el grupo formado por alquilo y aralquilo, o R^5 junto con R^6 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^7 es fenilo sustituido una o más veces con halógeno;

R^8 se selecciona entre el grupo formado por $-CF_3$ y metilo;

R^9 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y aralquilo opcionalmente sustituido;

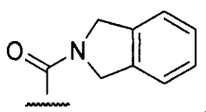
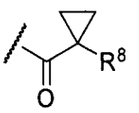
R^{10} se selecciona entre el grupo formado por alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi o alquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo sustituido, y  ;

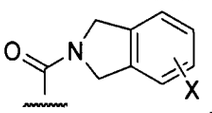
R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno o junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

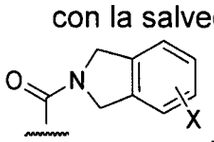
X es halógeno y está presente entre 1 y 4 veces; y

Z^1 y Z^2 se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por –CH_2–, –CF_2–, y –O– con la salvedad de que al menos uno de Z^1 y Z^2 es –CH_2–;

con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es alquilo, y R^3 es –SO_2-ciclopropilo, entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo;

con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno y R^2 es  , entonces R^3 es –SO_2-fenilo disustituido con halógeno o –SO_2-tiofeno disustituido con halógeno, o R^1 es  donde R^8 es –CF_3;

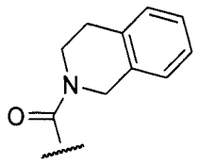
con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es –SO_2-ciclopropilo, entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo, –C(O)O-haloalquilo, o –C(O)O-ciclopentilo;

con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es –SO_2-heteroarilo sustituido, entonces R^1 no es –C(O)O-ciclopentilo;

con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es –SO_2-ciclopropilo, entonces R^1 no es –C(O)O-alquilo o –C(O)O-heterociclilo;

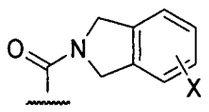
con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es  , y R^3 es –SO_2-alquilo o –SO_2-arilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no es –C(O)O-cicloalquilo;

con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es



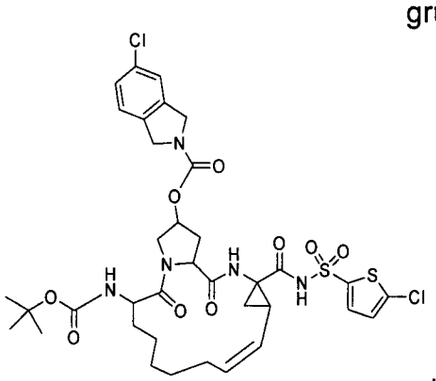
, y R^3 es $-SO_2$-fenilo opcionalmente sustituido, entonces R^1 no es –C(O)O-t-butilo;

con la salvedad de que si R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno, R^2 es

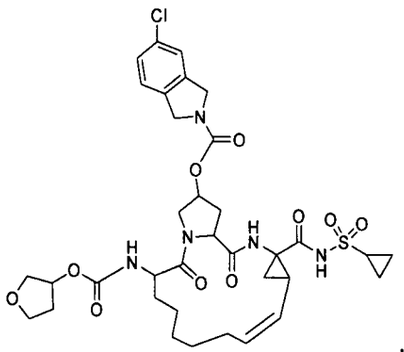


, y R^3 es $-SO_2$-alquilo sustituido con alcoxi o alquenilo, entonces R^1 es –C(O)O-t-butilo y X es F; y

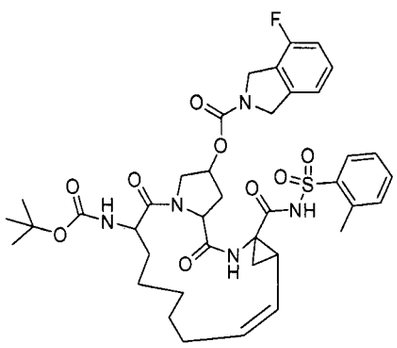
con la salvedad de que el compuesto de fórmula (I) no se selecciona entre el grupo formado por:



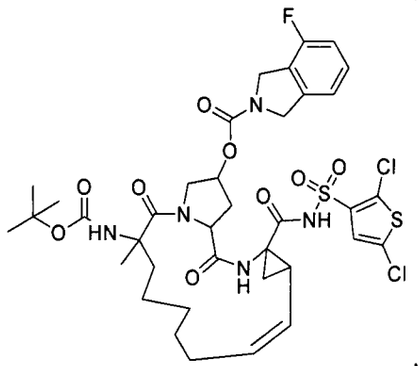
,



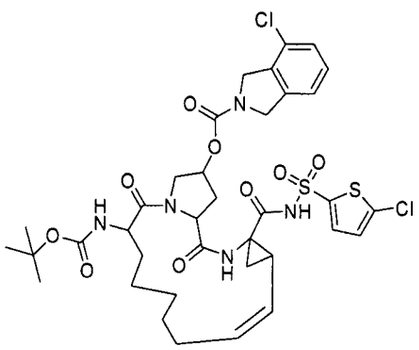
,



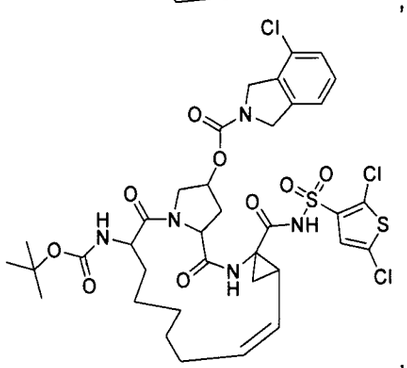
,



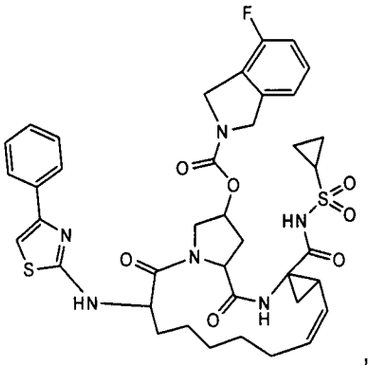
,



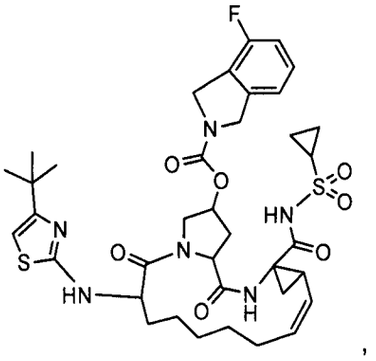
,



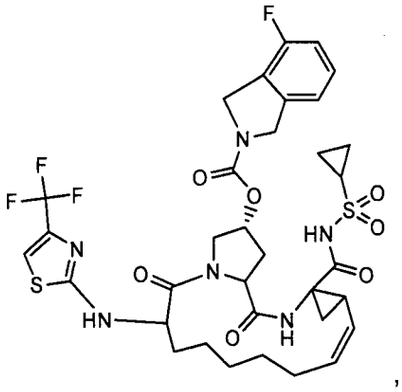
,



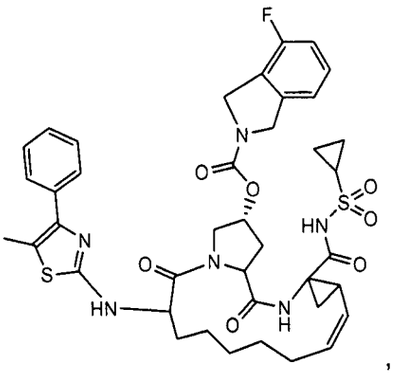
,



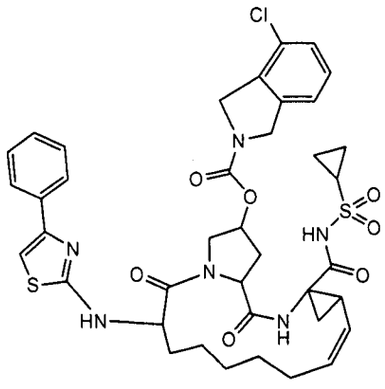
,



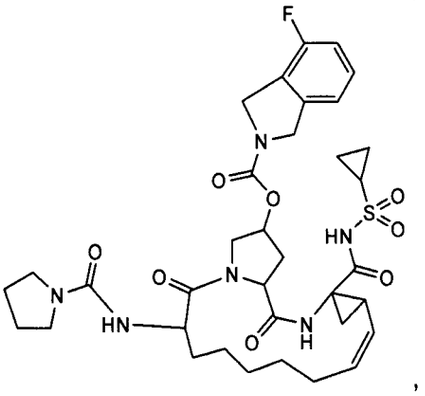
,



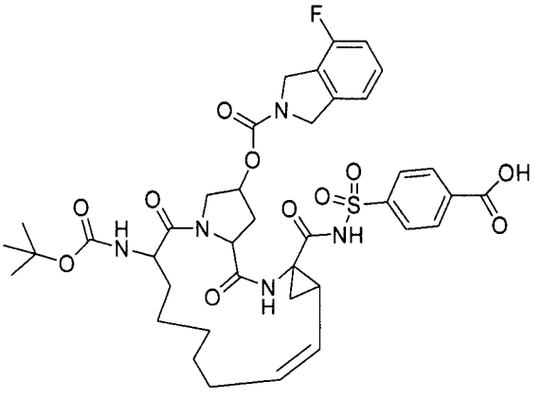
,



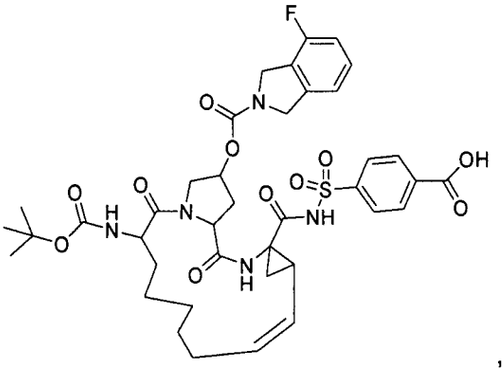
,



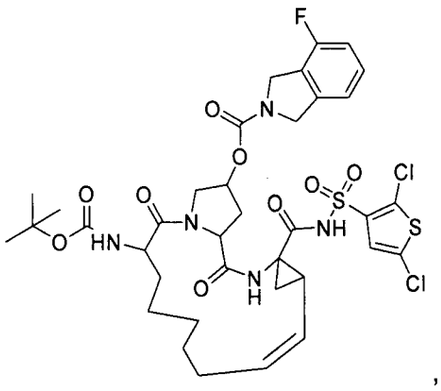
,



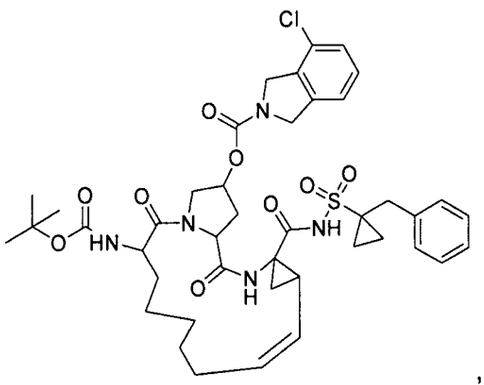
,



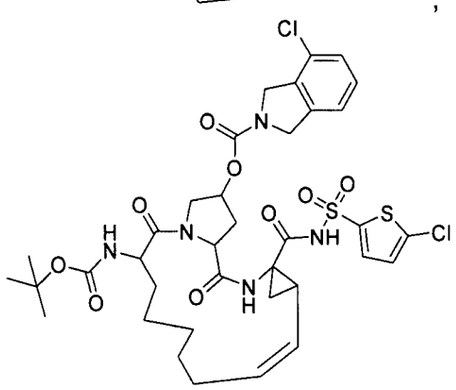
,



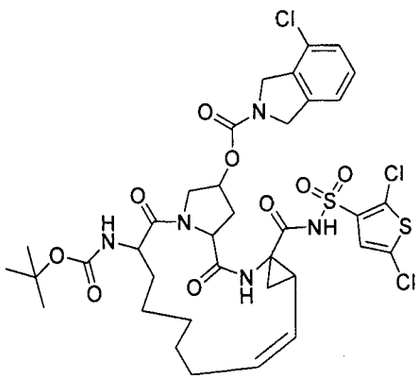
,



,



, y



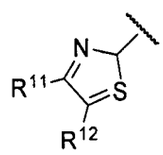
.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es $-C(O)OR^4$.

3. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE R^4 se selecciona entre el grupo formado por alquilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, y fenilo.

4. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE R^4 es tert-butilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R^1 tiene la estructura :



en donde R^{11} y R^{12} se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^{11} y R^{12} forman juntos un cicloalquilo, con la salvedad de que al menos uno de R^{11} y R^{12} no es hidrógeno.

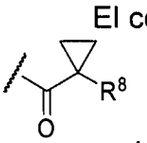
6. El compuesto de la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE R^{11} y R^{12} se seleccionan en forma independiente entre el grupo formado por hidrógeno; alquilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno,

–CN, $-SO_2CH_3$, $-CF_3$, y $-OCF_3$; piridina opcionalmente sustituida con uno o más halógeno; y benzotiazol; o R^{11} y R^{12} forman juntos un ciclopentilo, con la salvedad de que al menos uno de R^{11} y R^{12} no es hidrógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es $-C(O)NR^5R^6$.

8. El compuesto de la reivindicación 7, CARACTERIZADO PORQUE R^5 es metilo y R^6 es alquilo o bencilo.

9. El compuesto de la reivindicación 7, CARACTERIZADO PORQUE R^5 junto con R^6 forman un heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionados entre el grupo formado por N-morfolino, N-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, y N-isoindolinilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es 

.

11. El compuesto de la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE R^8 es $-CF_3$ o metilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es fenilo sustituido con uno o más halógeno.

13. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es $-C(O)R^7$.

14. El compuesto de la reivindicación 13, CARACTERIZADO PORQUE R^7 se selecciona entre el grupo formado por fenilo sustituido con uno o más halógeno.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, CARACTERIZADO PORQUE R^3 es $-OR^9$.

16. El compuesto de la reivindicación 15, CARACTERIZADO PORQUE R^9 se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con hidroxi, fenilo, y bencilo opcionalmente sustituido con $-CF_3$.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, CARACTERIZADO PORQUE R^3 es $-SO_2R^{10}$.

18. El compuesto de la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE R^{10} se selecciona entre el grupo formado por alquilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de metilo, halógeno, carboxi, CF_3, y alcoxi; y tiofeno sustituido con uno o más de alquilo y halógeno.

19. El compuesto de la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE R^{10} es ciclopropilo.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE :

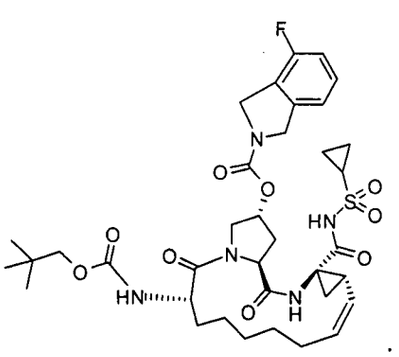
R^{10} se selecciona entre el grupo formado por alquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo sustituido;

R^{11} y R^{12} son cada uno hidrógeno; y

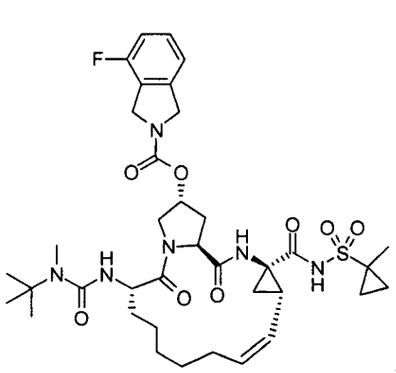
Z^2 es $-CH_2-$.

21. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE responde a una fórmula seleccionada entre el grupo formado por las fórmulas de los compuestos número 101-907 como se describe en la memoria descriptiva.

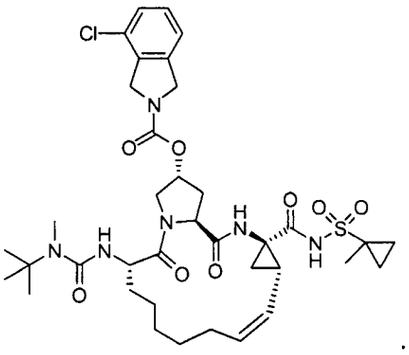
22. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula :



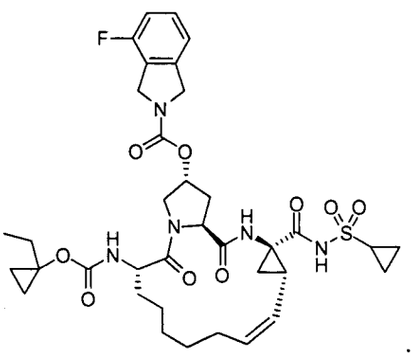
23. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula :



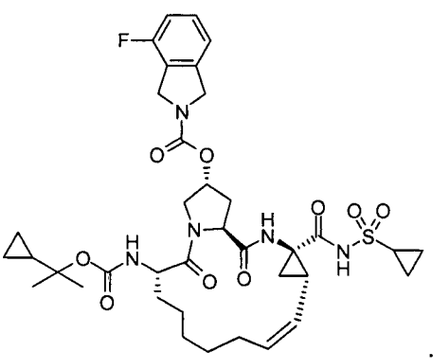
24. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula :



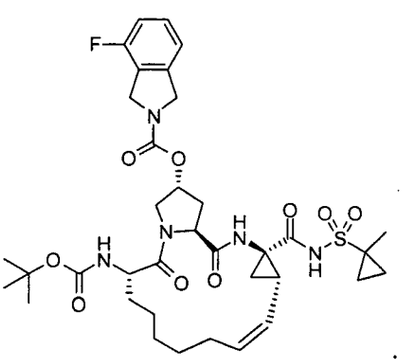
25. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula :



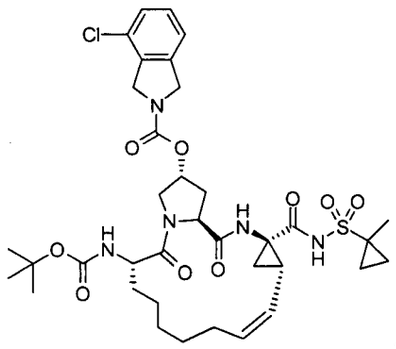
26. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula :



27. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula :



28. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula :



29. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un excipiente aceptable para el uso farmacéutico y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

30. 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 1-28 o la composición de la reivindicación 29.

31. El método de la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE el contacto tiene lugar in vivo.

32. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO PORQUE comprende identificar un sujeto que sufre una infección de hepatitis C y administrarle el compuesto al sujeto en una cantidad efectiva para tratar la infección.

33. El método de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

34. El método de la reivindicación 33, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido e isatoribina.

35. El método de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana 1.

36. El método de método de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE el inhibidor de proteasa es ritonavir.

37. El método de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B.

38. El método de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de interferón gamma (IFN-γ).

39. El método de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE el IFN-γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 300 µg.

40. El método de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de interferón-alfa (IFN-α).

41. El método de la reivindicación 40, 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.

42. El método de la reivindicación 40, 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.

43. El método de la reivindicación 40, CARACTERIZADO PORQUE el IFN-α es IFN-α consenso INFERGEN.

44. El método de la reivindicación 32, 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.

45. El método de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE se obtiene una respuesta viral sostenida.

46. El método de la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE el contacto tiene lugar ex vivo.

47. 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 1-28 o la composición de la reivindicación 29.

48. El método de la reivindicación 47, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

49. El método de la reivindicación 48, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido e isatoribina.

50. El método de la reivindicación 47, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana 1.

51. El método de método de la reivindicación 50, CARACTERIZADO PORQUE el inhibidor de proteasa es ritonavir.

52. El método de la reivindicación 47, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B.

53. El método de la reivindicación 47, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de interferón gamma (IFN-γ).

54. El método de la reivindicación 53, CARACTERIZADO PORQUE el IFN-γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 300 µg.

55. El método de la reivindicación 47, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de interferón-alfa (IFN-α).

56. El método de la reivindicación 55, 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.

57. El método de la reivindicación 55, 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.

58. El método de la reivindicación 55, CARACTERIZADO PORQUE el IFN-α es IFN-α consenso INFERGEN.

59. El método de la reivindicación 47, 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.

60. 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 1-28 o la composición de la reivindicación 29.

61. El método de la reivindicación 60, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un análogo de nucleósido.

62. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO PORQUE el análogo de nucleósido se selecciona entre ribavirina, levovirina, viramidina, un L-nucleósido e isatoribina.

63. El método de la reivindicación 60, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana 1.

64. El método de método de la reivindicación 63, CARACTERIZADO PORQUE el inhibidor de proteasa es ritonavir.

65. El método de la reivindicación 60, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B.

66. El método de la reivindicación 60, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de interferón gamma (IFN-γ).

67. El método de la reivindicación 66, CARACTERIZADO PORQUE el IFN-γ se administra por vía subcutánea en una cantidad de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 300 µg.

68. El método de la reivindicación 60, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende además administrarle al individuo una cantidad eficaz de interferón-alfa (IFN-α).

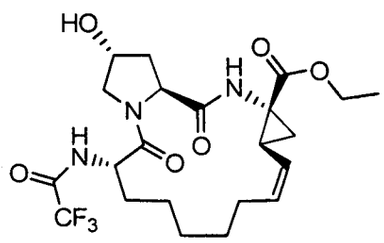
69. El método de la reivindicación 68, CARACTERIZADO PORQUE el IFN-α es IFN-α consenso monoPEG-ilado, que se administra con un intervalo de dosificación de entre 8 días y 14 días.

70. El método de la reivindicación 68, 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.

71. El método de la reivindicación 68, CARACTERIZADO PORQUE el IFN-α es IFN-α consenso INFERGEN.

72. El método de la reivindicación 71, 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.

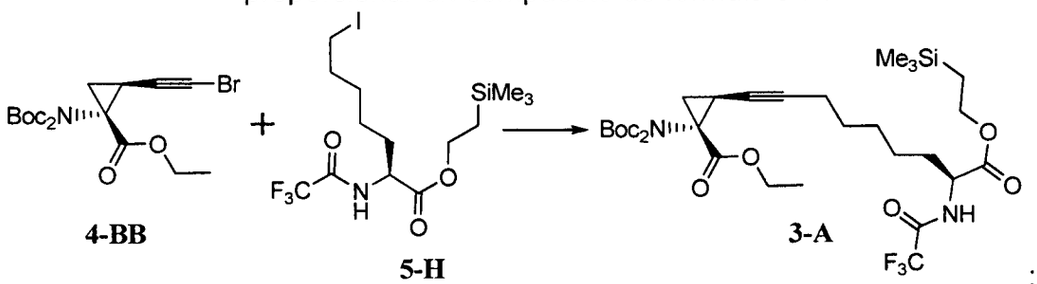
73. Un método para sintetizar un compuesto que tiene la siguiente estructura:



1-A

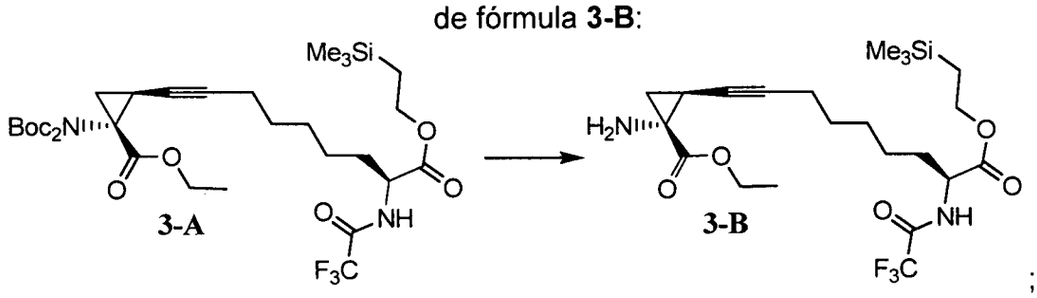
CARACTERIZADO PORQUE comprende:

(a) unir un compuesto de fórmula **4-BB** con un compuesto de fórmula **5-H** para proporcionar un compuesto de fórmula **3-A**:



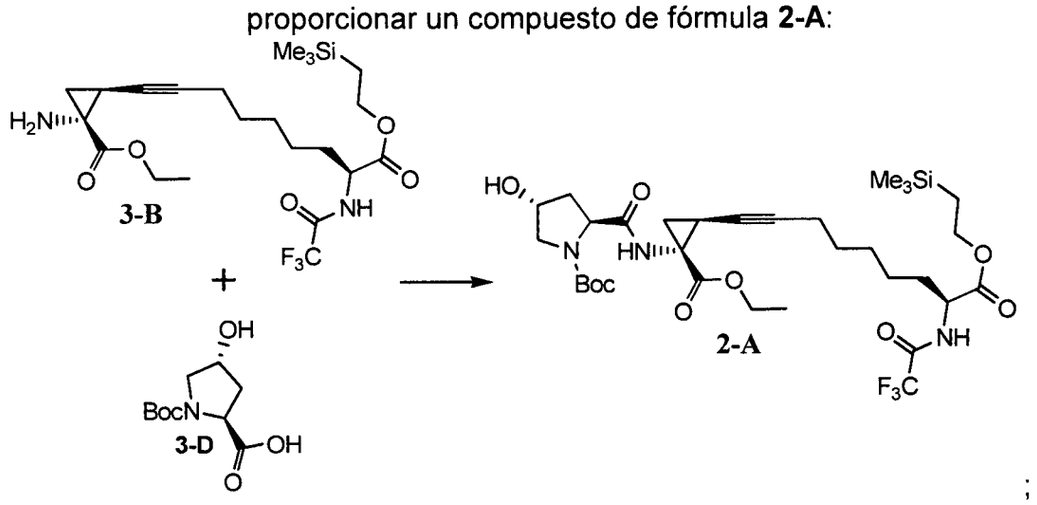
;

(b) desproteger un compuesto de fórmula **3-A** para proporcionar un compuesto de fórmula **3-B**:



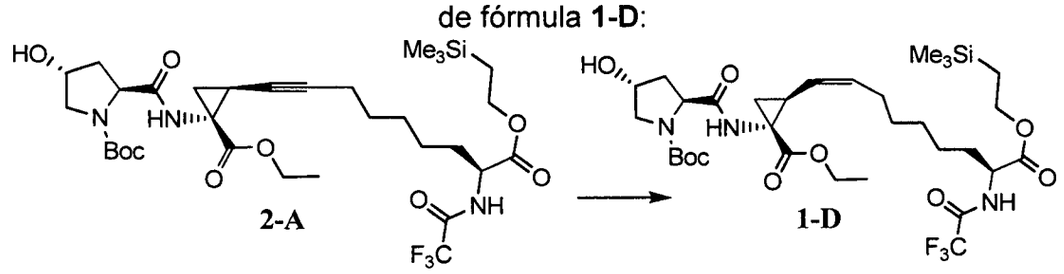
;

(c) unir un compuesto de fórmula **3-B** con Boc-L-hidroxiprolina (**3-D**) para proporcionar un compuesto de fórmula **2-A**:



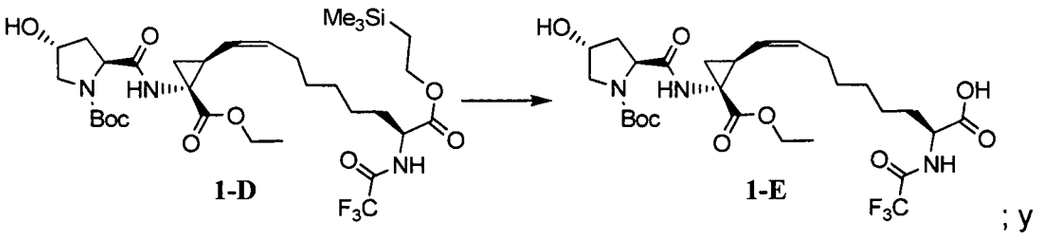
;

(d) hidrogenar un compuesto de fórmula **2-A** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-D**:



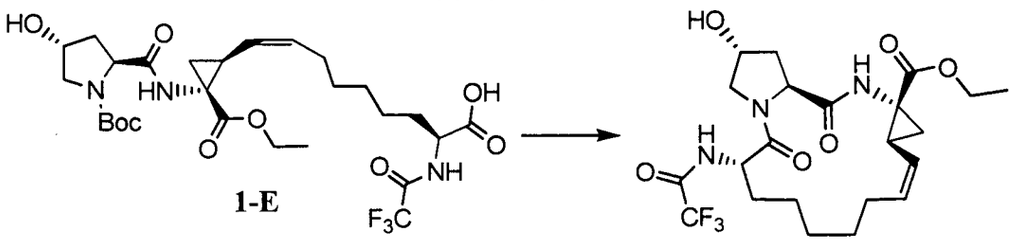
;

(e) desproteger un compuesto de fórmula **1-D** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-E**:



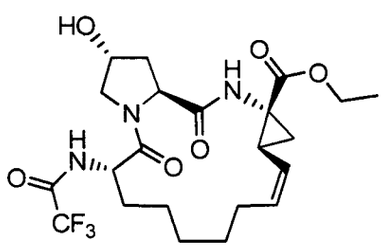
1-D 1-E ; y

(f) transformar un compuesto de fórmula **1-E** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-A**:



1-E 1-A

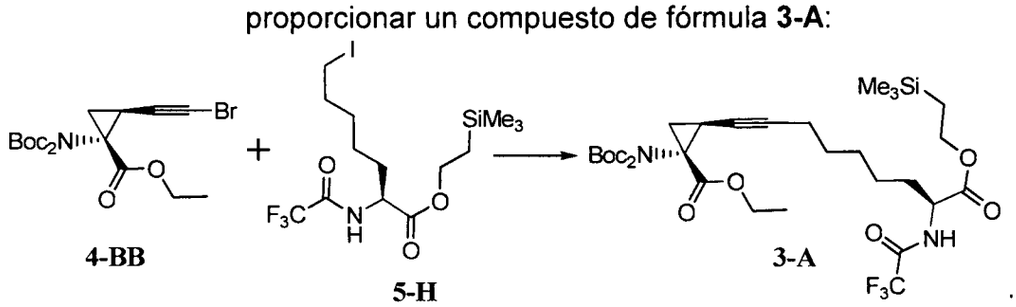
74. Un método para sintetizar un compuesto que tiene la siguiente estructura:



1-A

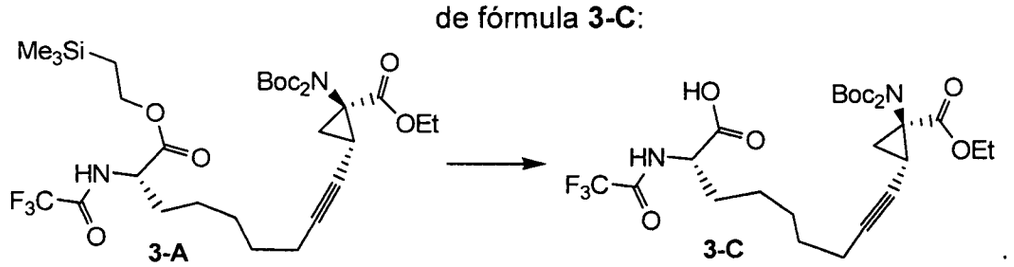
CARACTERIZADO PORQUE comprende:

(a) unir un compuesto de fórmula **4-BB** con un compuesto de fórmula **5-H** para proporcionar un compuesto de fórmula **3-A**:



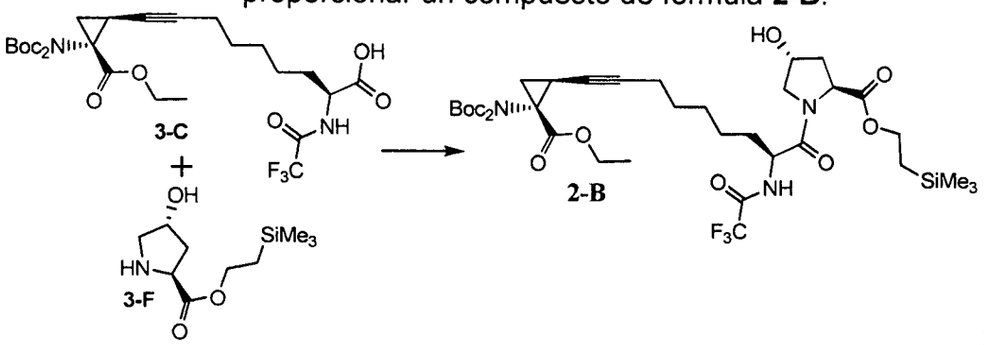
4-BB 5-H 3-A ;

(b) desproteger un compuesto de fórmula **3-A** para proporcionar un compuesto de fórmula **3-C**:



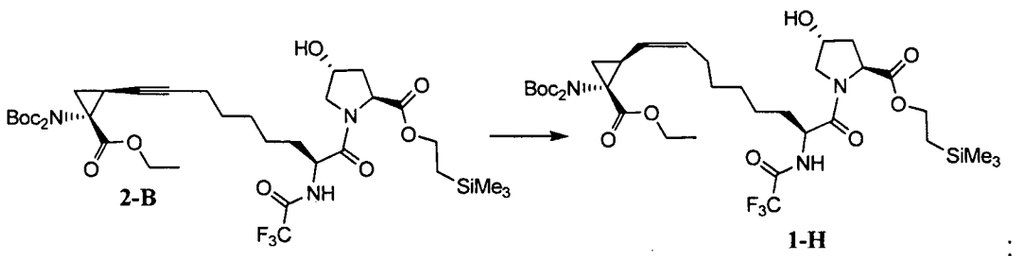
3-A 3-C ;

(c) unir un compuesto de fórmula **3-C** con un compuesto de fórmula **3-F** para proporcionar un compuesto de fórmula **2-B**:



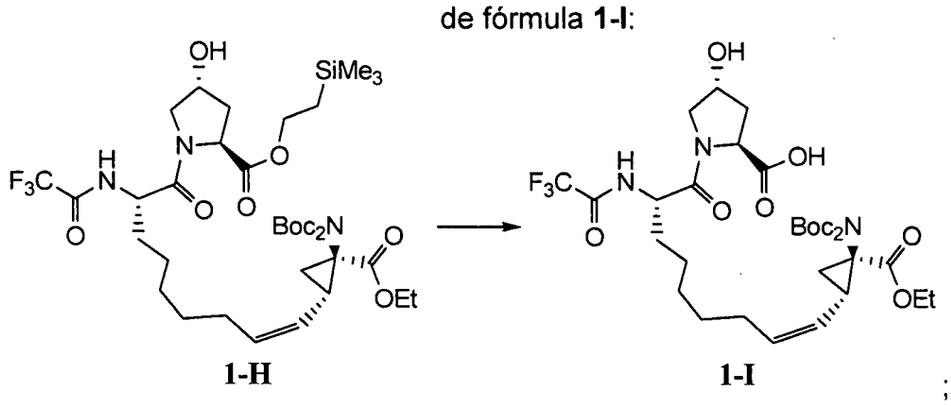
;

(d) hidrogenar un compuesto de fórmula **2-B** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-H**:



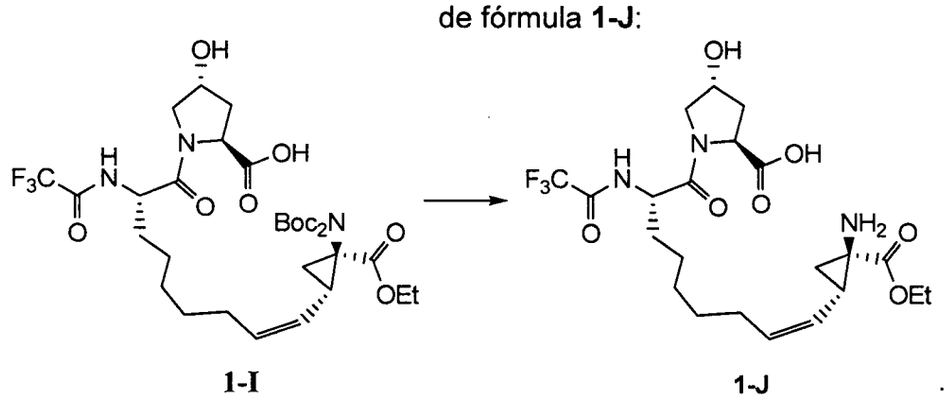
;

(e) desproteger un compuesto de fórmula **1-H** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-I**:



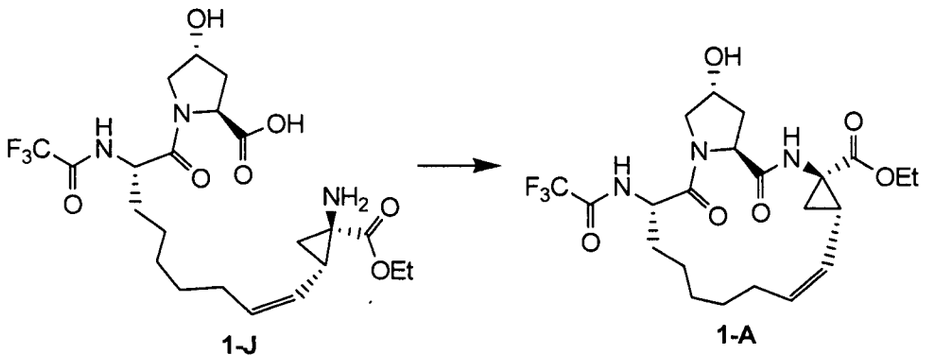
;

(f) desproteger un compuesto de fórmula **1-I** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-J**:



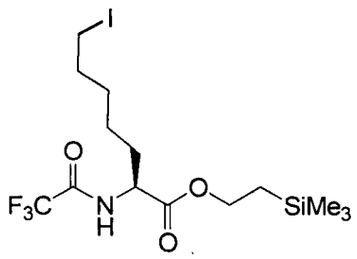
; y

(g) ciclar un compuesto de fórmula **1-J** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-A**:



1-J **1-A**

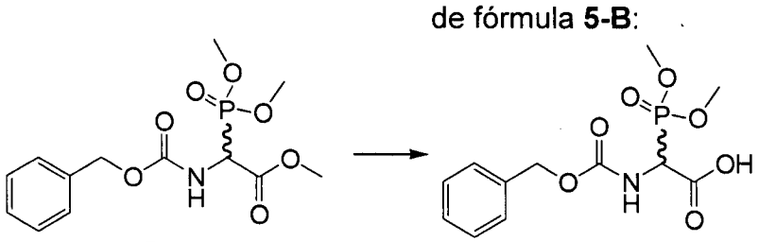
75. Un método para sintetizar un compuesto que tiene la siguiente estructura:



5-H

CARACTERIZADO PORQUE comprende:

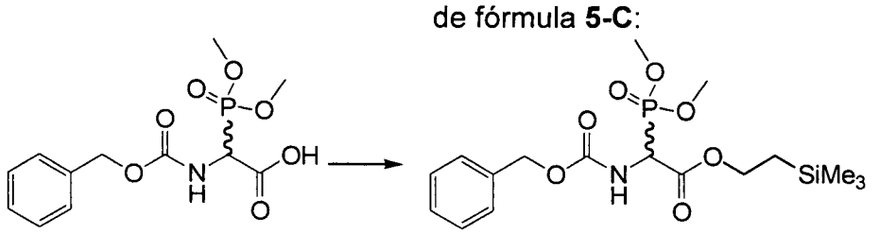
(a) saponificar un compuesto de fórmula **5-A** para proporcionar un compuesto de fórmula **5-B**:



5-A **5-B**

;

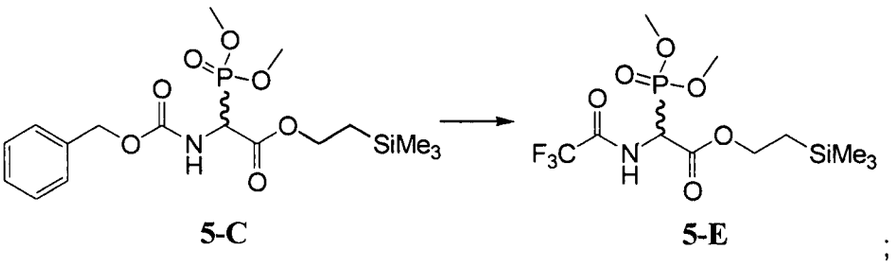
(b) esterificar un compuesto de fórmula **5-B** para proporcionar un compuesto de fórmula **5-C**:



5-B **5-C**

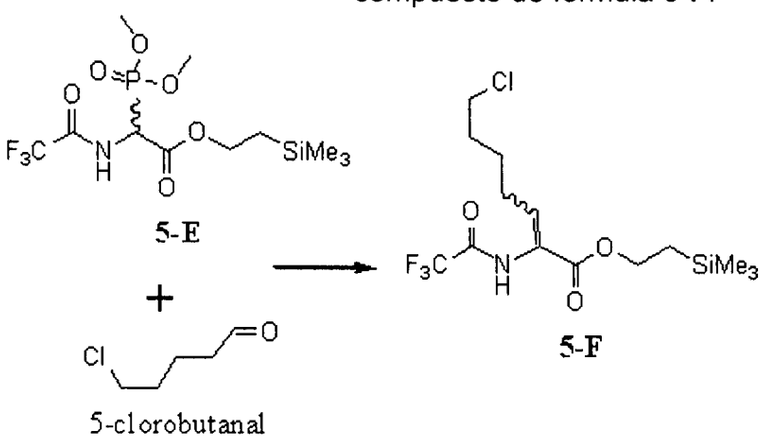
;

(c) transformar un compuesto de fórmula **5-C** para proporcionar un compuesto de fórmula **5-E**:



5-C **5-E** ;

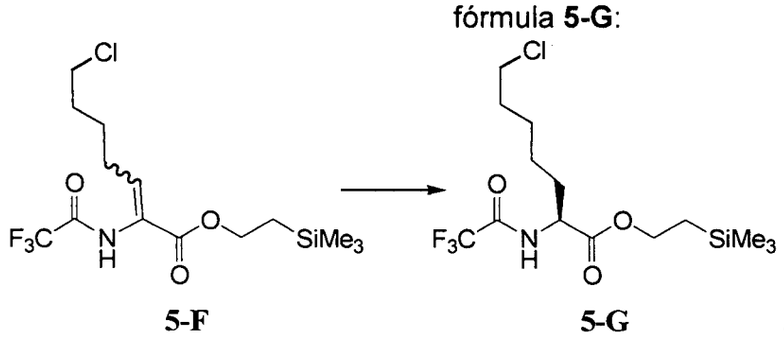
(d) unir un compuesto de fórmula **5-E** con 5-clorobutanal para proporcionar un compuesto de fórmula **5-F**:



5-E **5-F**

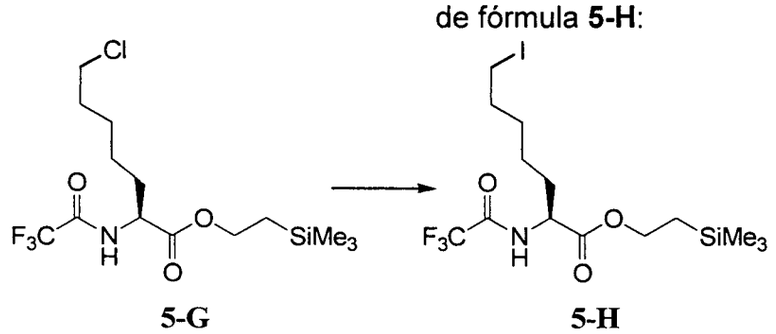
5-clorobutanal ;

(e) reducir un compuesto de fórmula **5-F** para proporcionar un compuesto de fórmula **5-G**:



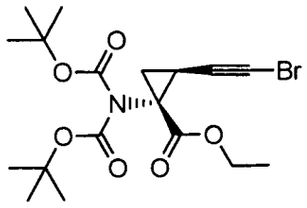
5-F **5-G** ; y

(f) transformar un compuesto de fórmula **5-G** para proporcionar un compuesto de fórmula **5-H**:



5-G **5-H**

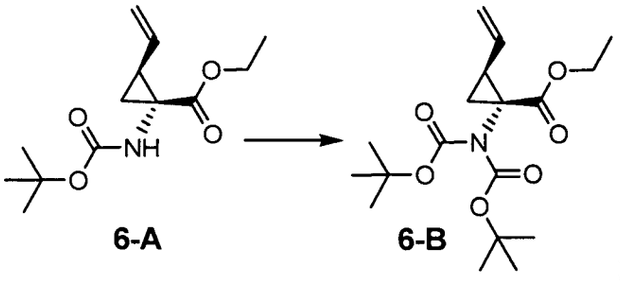
76. Un método para sintetizar un compuesto que tiene la siguiente estructura:



4-BB

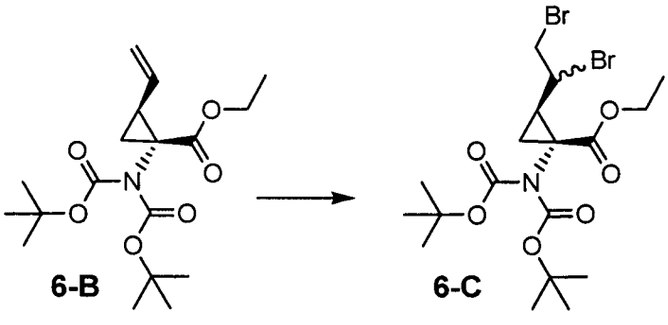
CARACTERIZADO PORQUE comprende:

(a) proteger un compuesto de fórmula **6-A** para proporcionar un compuesto de fórmula **6-B**:



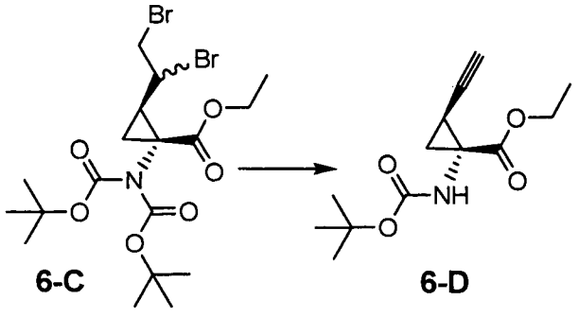
6-A **6-B** ;

(b) bromar un compuesto de fórmula **6-B** para proporcionar un compuesto de fórmula **6-C**:



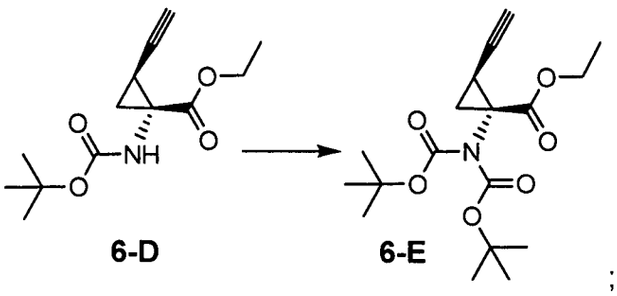
6-B **6-C** ;

(c) transformar un compuesto de fórmula **6-C** para proporcionar un compuesto de fórmula **6-D**:



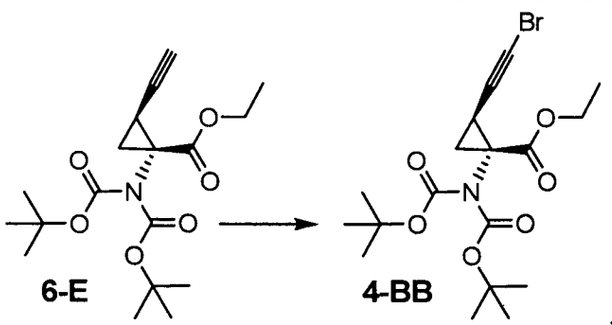
6-C **6-D** ;

(d) proteger un compuesto de fórmula **6-D** para proporcionar un compuesto de fórmula **6-E**:



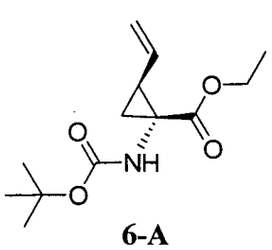
6-D **6-E** ; y

(e) bromar un compuesto de fórmula **6-E** para proporcionar un compuesto de fórmula **4-BB**:

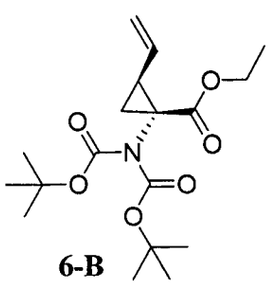


6-E **4-BB**

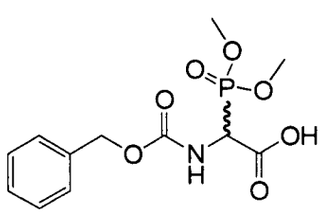
77. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo que consiste en:



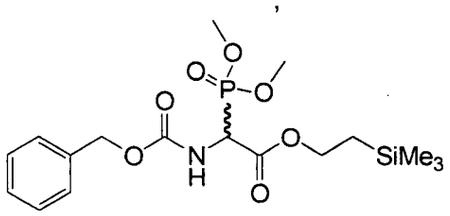
6-A ,



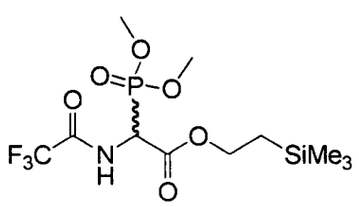
6-B ,



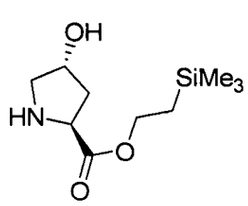
5-B ,



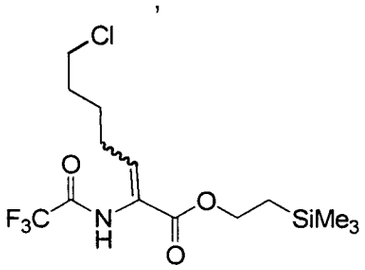
5-C ,



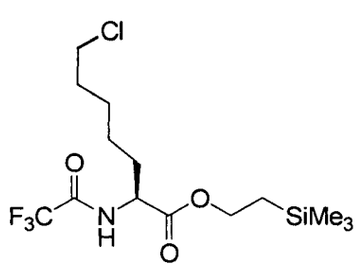
5-E ,



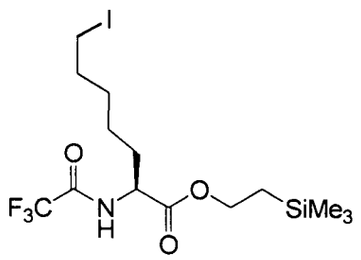
3-F ,



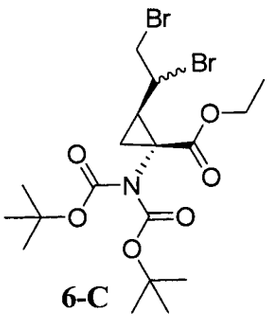
5-F ,



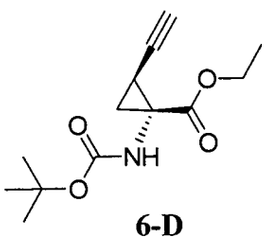
5-G ,



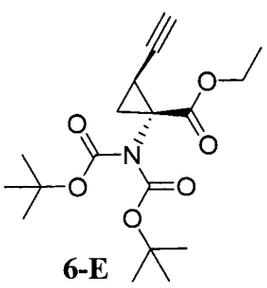
5-H



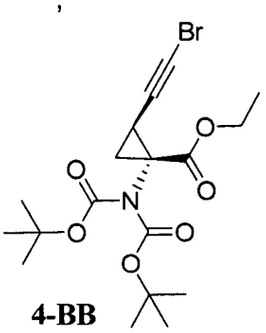
6-C



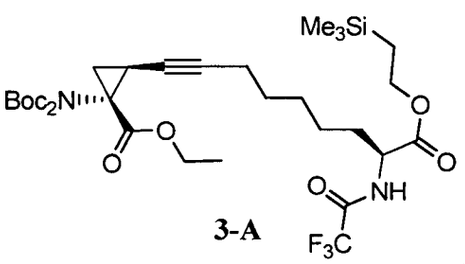
6-D



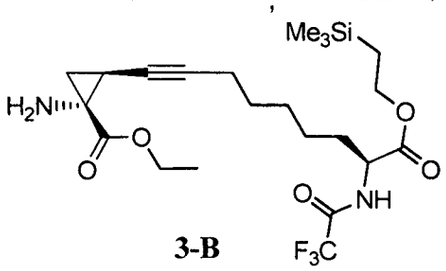
6-E



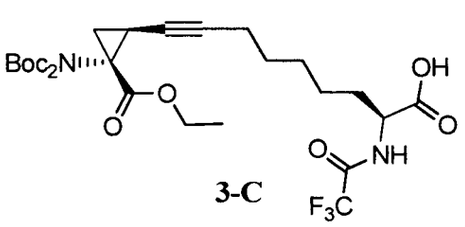
4-BB



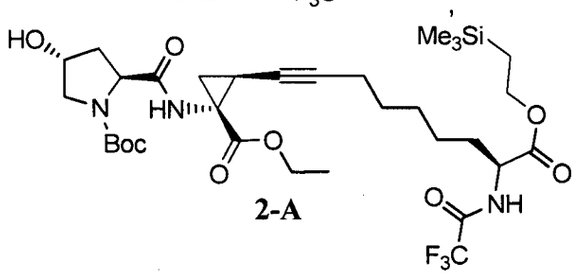
3-A



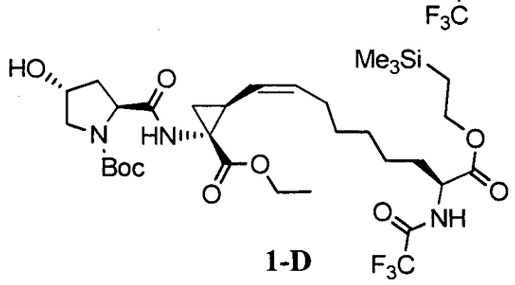
3-B



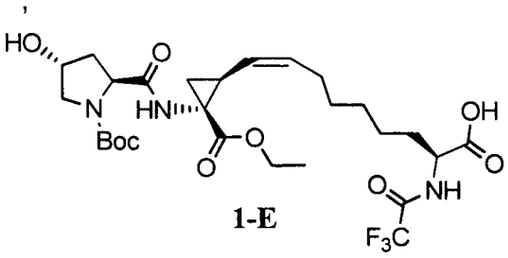
3-C



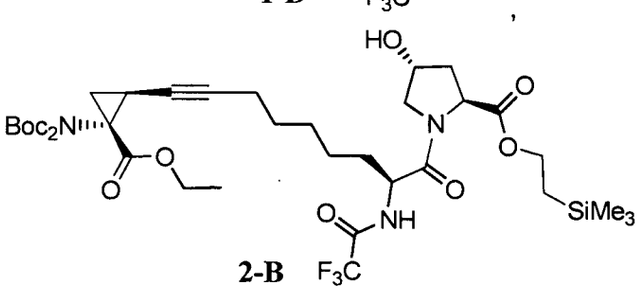
2-A



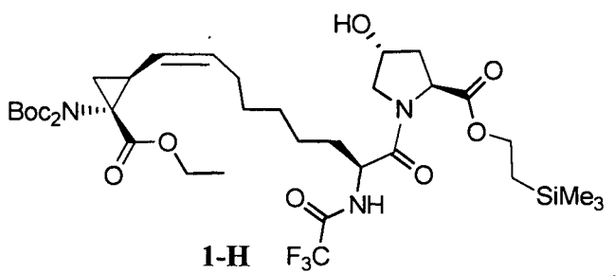
1-D



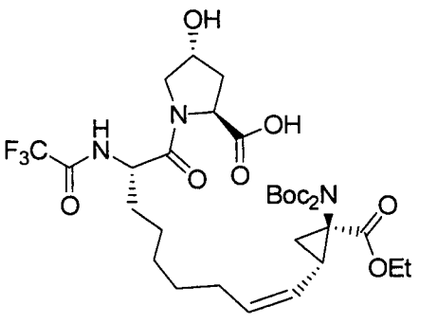
1-E



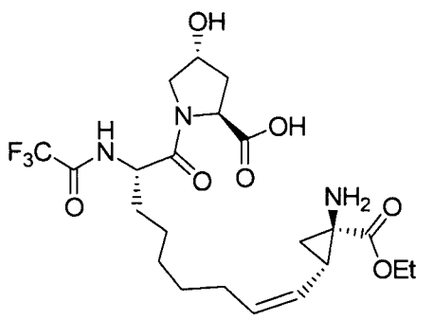
2-B



1-H

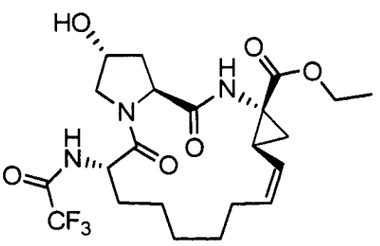


1-I



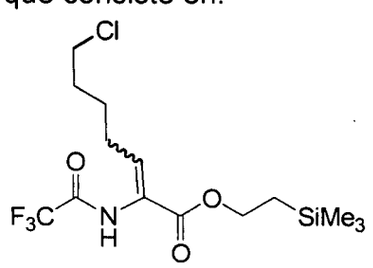
1-J

, y

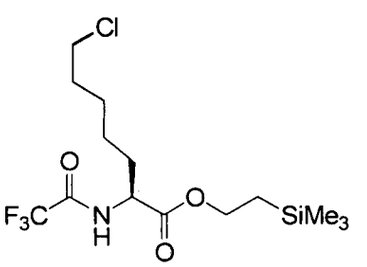


1-A

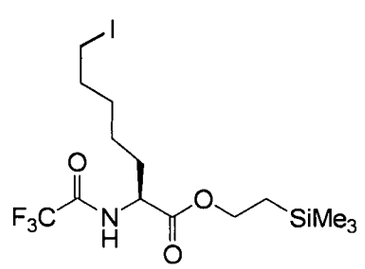
78. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo que consiste en:



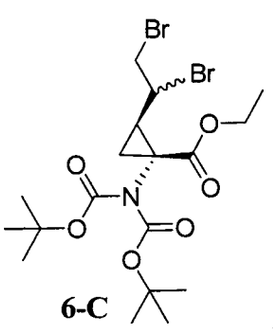
5-F



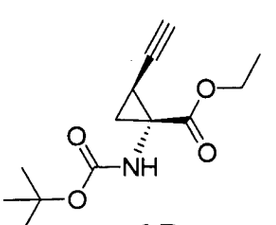
5-G



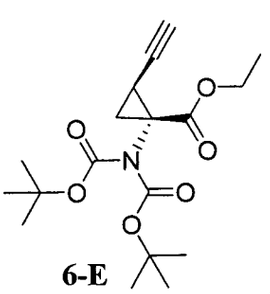
5-H



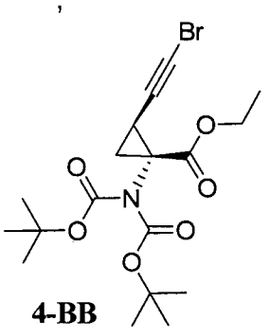
6-C



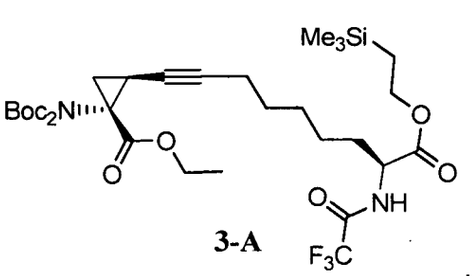
6-D



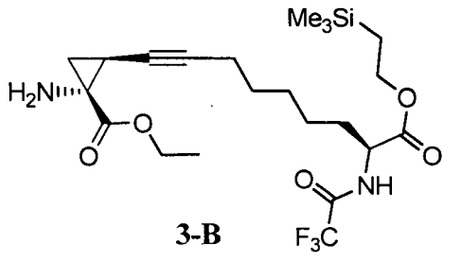
6-E



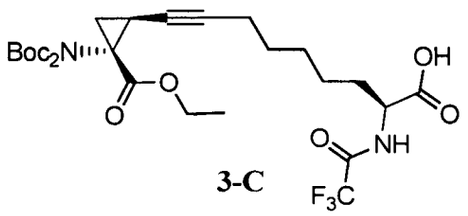
4-BB



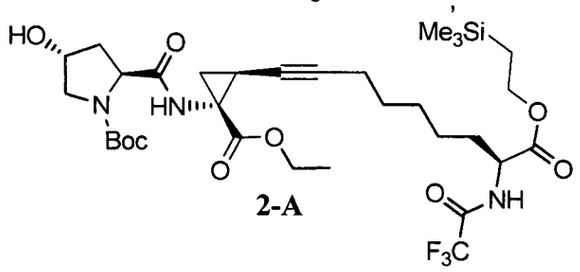
3-A



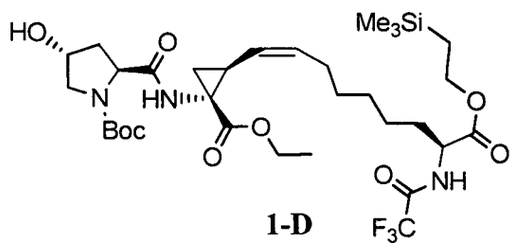
3-B



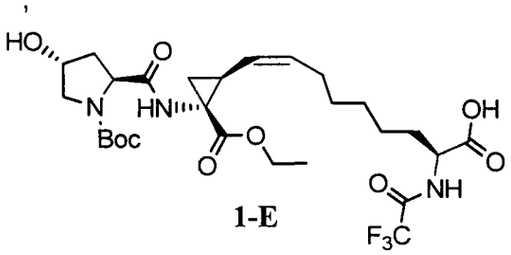
3-C



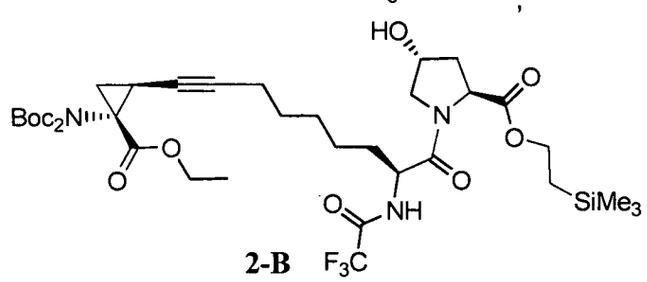
2-A



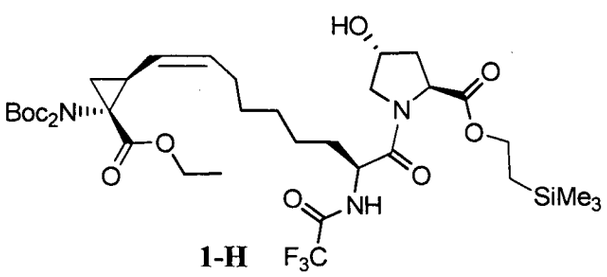
1-D



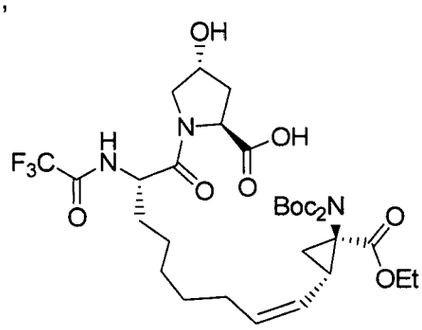
1-E



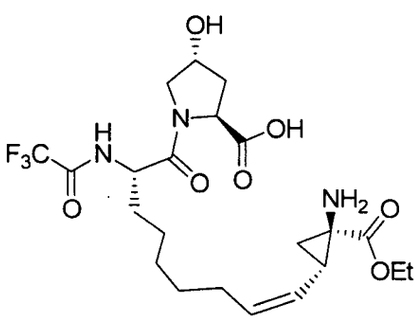
2-B



1-H

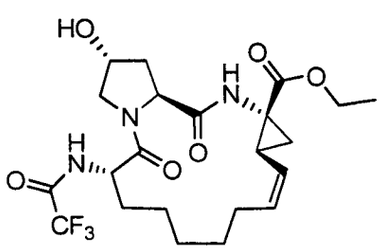


1-I



1-J

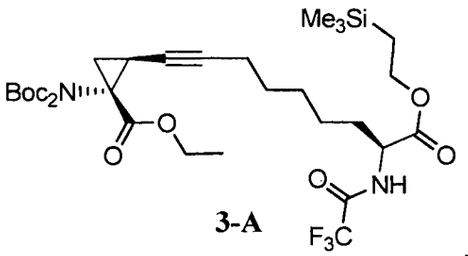
, y



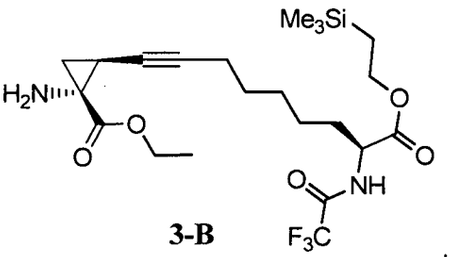
1-A

.

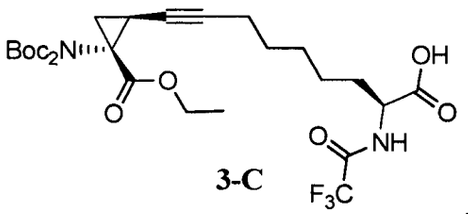
79. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE se selecciona del grupo que consiste en:



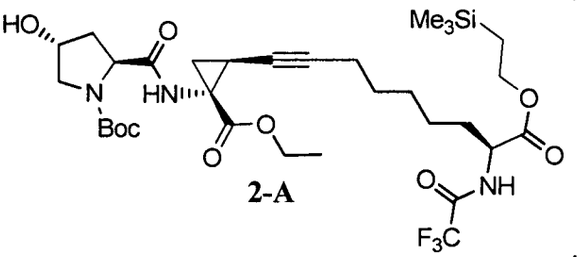
3-A



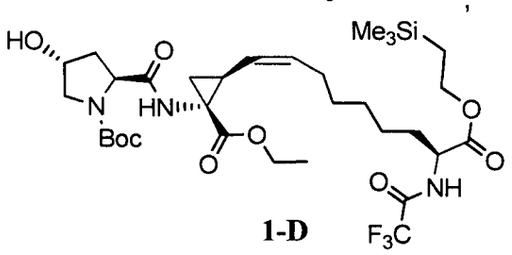
3-B



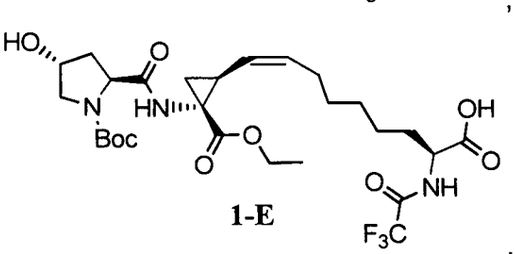
3-C



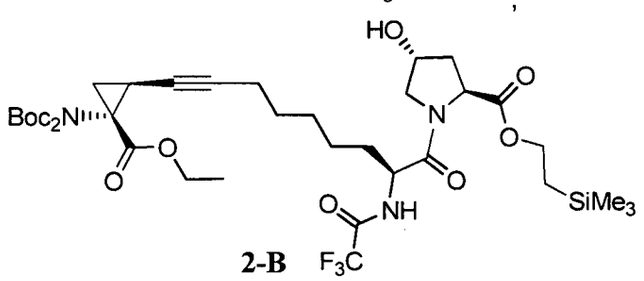
2-A



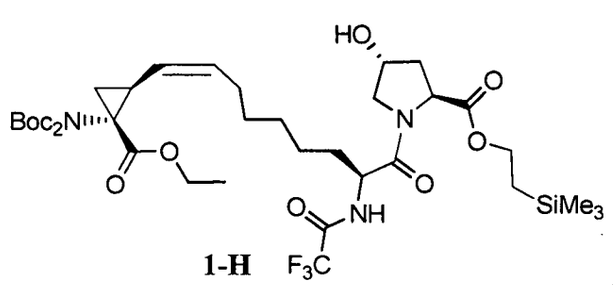
1-D



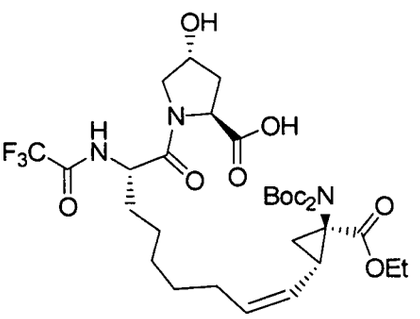
1-E



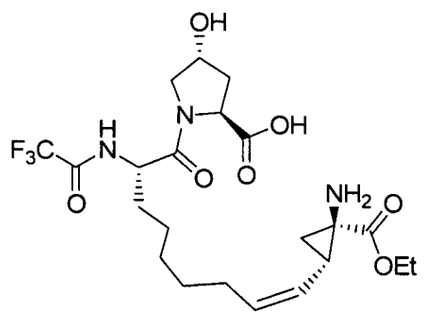
2-B



1-H

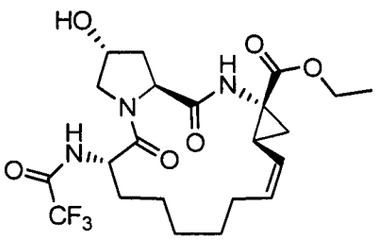


1-I



1-J

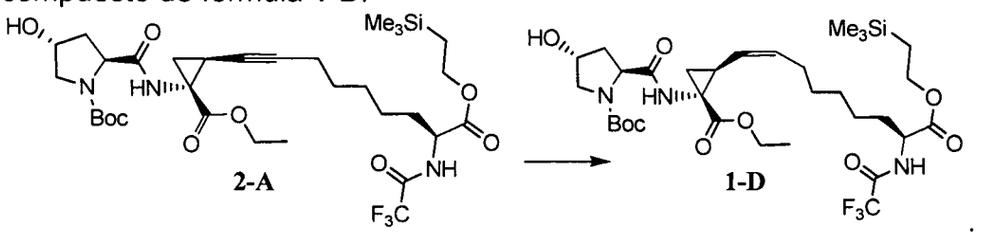
, y



1-A

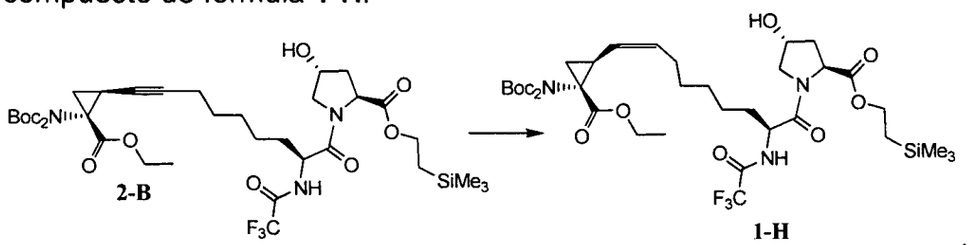
.

80. Un método de síntesis química CARACTERIZADO PORQUE comprende hidrogenar un compuesto de fórmula **2-A** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-D**:



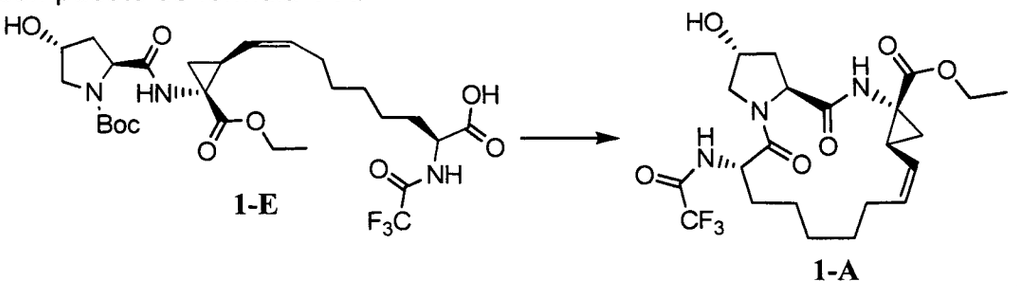
2-A **1-D**

81. Un método de síntesis química CARACTERIZADO PORQUE comprende hidrogenar un compuesto de fórmula **2-B** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-H**:



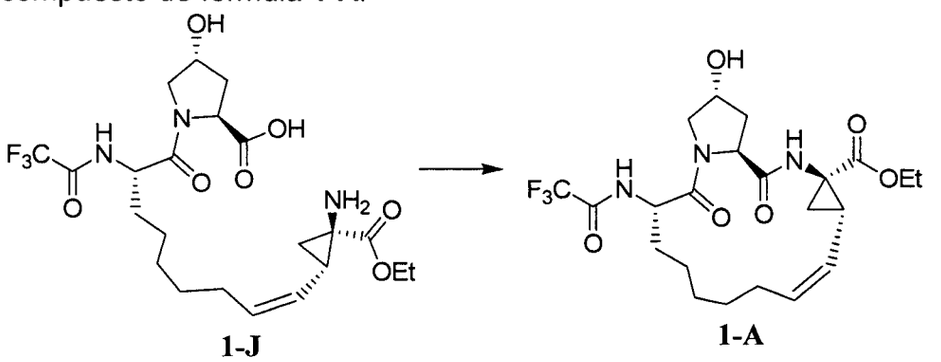
2-B **1-H**

82. Un método de síntesis química CARACTERIZADO PORQUE comprende transformar un compuesto de fórmula **1-E** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-A**:



1-E **1-A**

83. Un método de síntesis química CARACTERIZADO PORQUE comprende ciclar un compuesto de fórmula **1-J** para proporcionar un compuesto de fórmula **1-A**:



1-J **1-A**

84. Un método para administrar un inhibidor de la infección del virus de hepatitis C (HCV), CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto 100, o una sal, un éster o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, donde la administración se realiza en combinación con el consumo de alimentos por el paciente:



(100).

85. El método de la reivindicación 84, CARACTERIZADO PORQUE la administración del compuesto 100, o la sal, el éster o la prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, comprende administrarle una composición farmacéutica al paciente por vía oral, donde la composición farmacéutica comprende el compuesto 100, o la sal, el éster o la prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico.

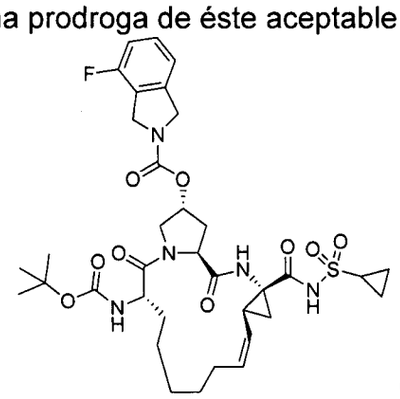
86. El método de la reivindicación 84 o la reivindicación 85, CARACTERIZADO PORQUE el consumo de alimentos por el paciente es efectivo para proporcionar un área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo después de una sola dosis o AUC_{0-24} en estado estable) para el compuesto 100, o un metabolito activo de éste, que es mayor que cuando la administración no se realiza en combinación con el consumo de alimentos por el paciente.

87. El método de cualquiera de las reivindicaciones 84 a 86, CARACTERIZADO PORQUE el consumo de alimentos por el paciente se realiza de forma sustancialmente simultánea con la administración del compuesto 100, o la sal, el éster o la prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico.

88. El método de cualquiera de las reivindicaciones 84 a 86, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar una sal de sodio del compuesto 100.

89. Un método para administrar un inhibidor de la infección del virus de hepatitis C (HCV), CARACTERIZADO PORQUE comprende:

administrarle a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto 100, o una sal, un éster o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico:



(100); y

proporcionarle información al paciente, donde la información indica que la administración del compuesto 100, o la sal, el éster o la prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, debería ser acompañada por el consumo de alimento.

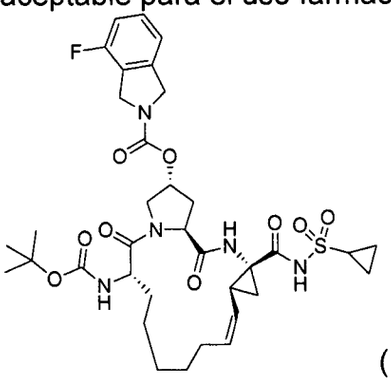
90. El método de la reivindicación 89, CARACTERIZADO PORQUE la administración del compuesto 100, o la sal, el éster o la prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, comprende administrarle una composición farmacéutica al paciente por vía oral, donde la composición farmacéutica comprende el compuesto 100, o la sal, el éster o la prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico.

91. El método de la reivindicación 90, CARACTERIZADO PORQUE la composición farmacéutica comprende una sal aceptable para el uso farmacéutico del compuesto 100.

92. El método de la reivindicación 91, CARACTERIZADO PORQUE la sal aceptable para el uso farmacéutico del compuesto 100 es una sal de sodio del compuesto 100.

93. Un método para distribuir una forma de dosificación oral, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

distribuir una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica comprende un compuesto 100, o una sal, un éster o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico:



(100), y

distribuir concomitantemente información, donde la información indica que la administración de la composición farmacéutica debería ser acompañada por el consumo de alimento.

94. El método de la reivindicación 93, CARACTERIZADO PORQUE la administración del compuesto 100, o la sal, el éster o la prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, comprende administrarle una composición farmacéutica al paciente por vía oral, donde la composición farmacéutica comprende el compuesto 100, o la sal, el éster o la prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico.

95. El método de la reivindicación 94, CARACTERIZADO PORQUE la composición farmacéutica comprende una sal aceptable para el uso farmacéutico del compuesto 100.

96. El método de la reivindicación 95, CARACTERIZADO PORQUE la sal aceptable para el uso farmacéutico del compuesto 100 es una sal de sodio del compuesto 100.

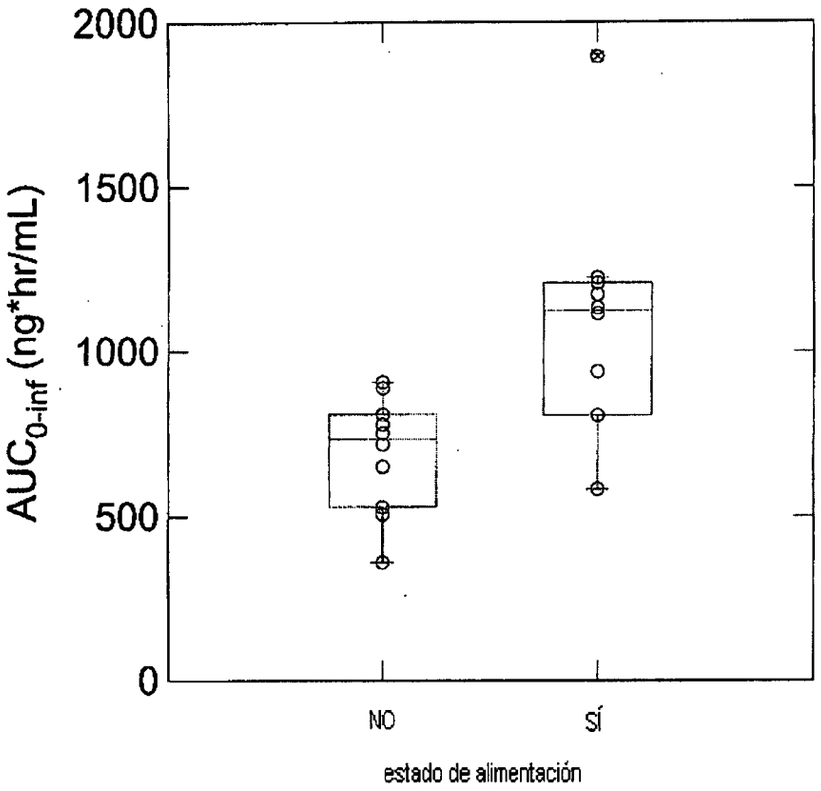

2000
1500
1000
500
0
AUC0-inf (ng*hr/mL)
NO
SÍ
estado de alimentación

Figura 1

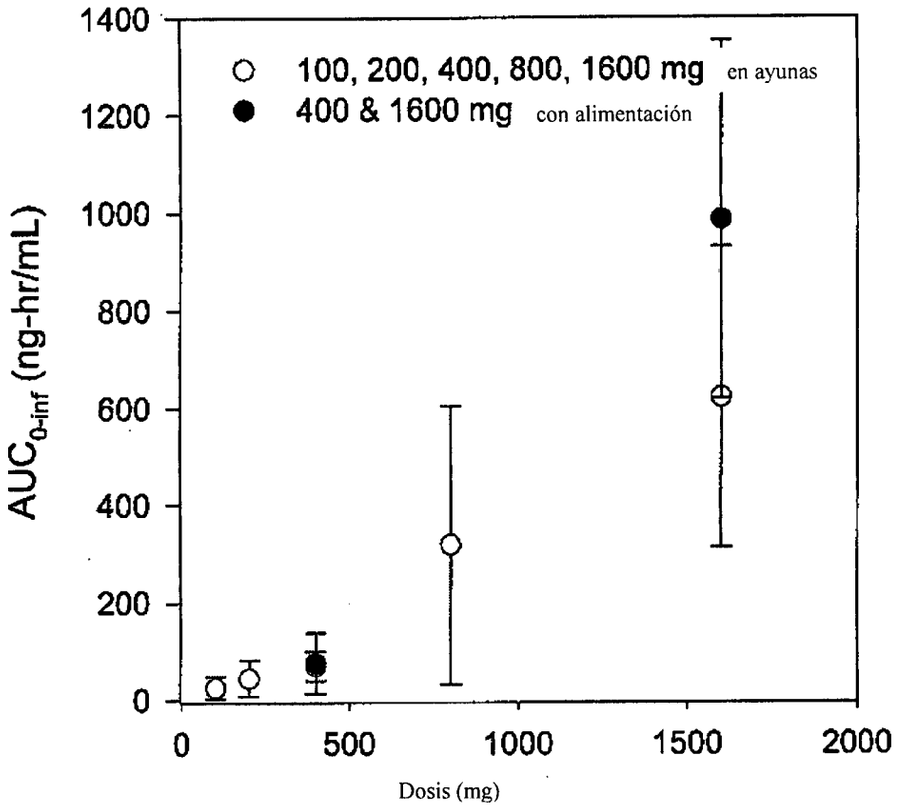

1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
500
1000
1500
2000
AUC0-inf (ng-hr/mL)
Dosis (mg)
100, 200, 400, 800, 1600 mg en ayunas
400 & 1600 mg con alimentación

Figura 2

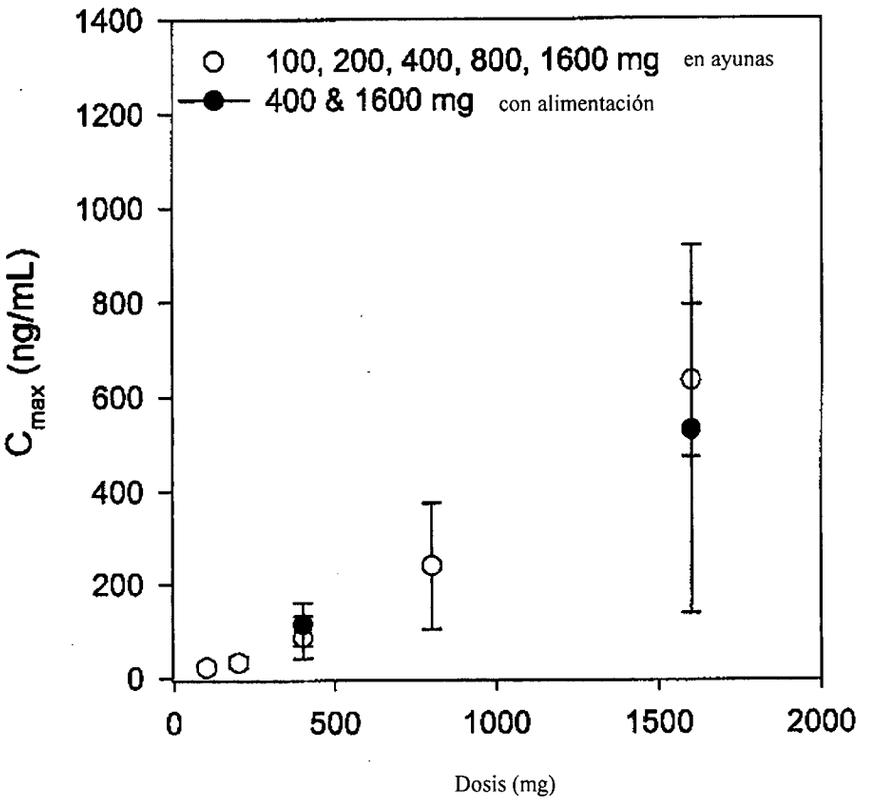

1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
500
1000
1500
2000
100, 200, 400, 800, 1600 mg en ayunas
400 & 1600 mg con alimentación
C_{max} (ng/mL)
Dosis (mg)

Figura 3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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] 35
- Dibujos de ser estos pertinentes [X] 388
- 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. 09-136460- -00000-0000
Fecha: 2009-11-30 17:09:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 390

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
INTERMUNE INC

REFERENCIA		
	Radicación No.	09 136460
	Solicitud internacional	PCT/US2008/062552
	Fecha inicio fase nacional	30/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	401

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.

JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 ENE. 2010
adpa11