06-39722

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 06-39722

54.TITULO "**ÁCIDOS CARBOXÍLICOS MACROCÍCLICOS Y ACILSULFONAMIDAS COMO INHIBIDORES DE REPLICACIÓN DEL HCV**"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL **A61K** 38/00, 38/15, 31/4035, C08H1/00, A61P31/12.

71. SOLICITANTE INTERMUNE, INC y ARRAY BIOPHARMA INC.

DOMICILIO BRISBANE, ESTADO DE CALIFORNIA y BOULDER, ESTADO DE COLORADO, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

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

72. BOGOTA, D.C. 25 [illegible] 2006

(FORMA P 10)

55

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-039723- -00000-0000 Fec: 2006-04-28 16:11:16
Cop. 2020 NUSCREACIONES n
Tra: 11 PATENTES Y II Evo 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 800

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 14-05-06

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: 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; WENGLOWSKY Steven Mark; ANDREWS Steven Wade; JIANG Yutong; KENNEDY April Layne; CONDROSKI Kevin Ronald; JOSEY John Anthony; STENGEL Peter John; MADDURU Machender R.; DOHERTY George Andrew y WOODARD Benjamin T. Dirección: 10 Shoreview, San Francisco, CA 94121; 3035 O'Neal Parkway #35S, Boulder, CO 80301; 2020 Kentmere Drive, Longmont, CO 80501; 1147 Button Rock Drive, Longmont, CO 80501; 1225 Emerson Street, Apt. A, Denver, CO 80218; 13892 Fox Ridge Drive, Broomfield, CO 80020; 7173 Burgundy Drive, Longmont, CO 80503; 1525 Cambridge Drive, Longmont, CO 80503; 1842 Hauck Street, Erie, CO 80516; 1830 Keota Lane, Superior, CO 80027 y 109 Eagle Court, Golden, CO 80403. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América	

⑤ PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/033970 Fecha: 13/10/04
Publicación Internacional No. WO 2005/037214 A2 Fecha: 28/04/05

⑥ Título (54) **"ÁCIDOS CARBOXÍLICOS MACROCÍCLICOS Y ACILSULFONAMIDAS COMO INHIBIDORES DE REPLICACIÓN DEL HCV"**

⑦ Clasificación Internacional (51) A61K38/00, C08H1/00, A61K31/15, A61K31/4035 A61P31/12

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	14-10-03	60/511,541
US	22-09-04	60/612,460

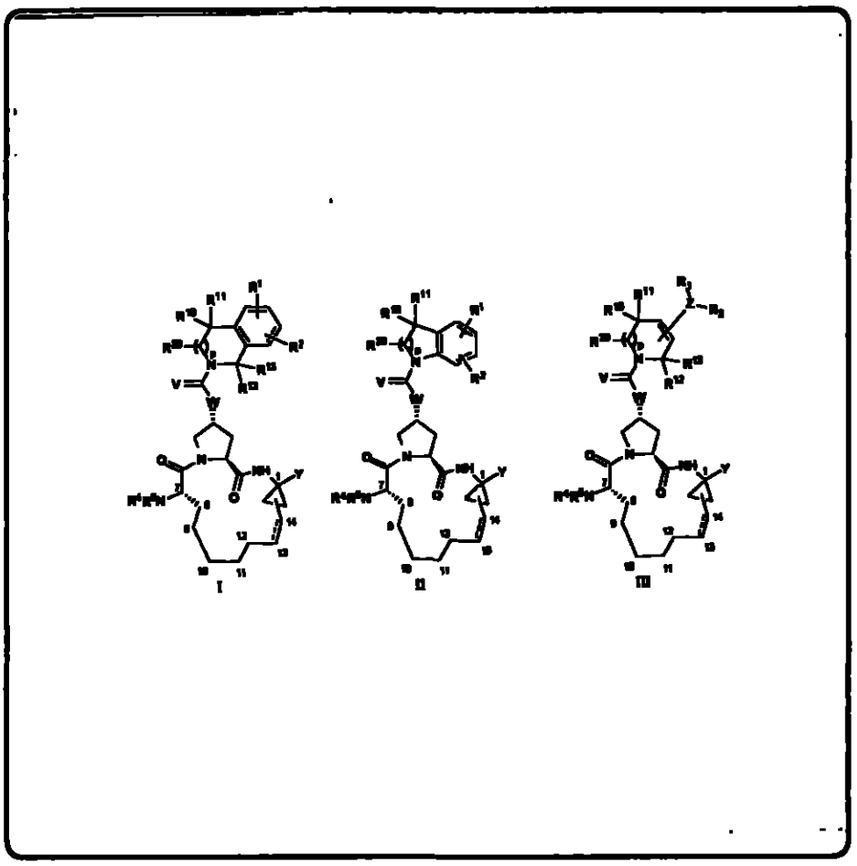
⑨ Comprobante de Pago No. 06 - 27.082 **Fecha:** 07-04-06

1

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [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 con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, opinión escrita con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-036722- -00000-0000 Fol: 2006-04-28 10:11:16
Dep: 2020 NUEVOS REGISTROS
Tra: 11 PATENTES Y II Ser: 378 FABRICACION LI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 27,082
FECHA : ABRIL 7 DE 2006

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	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49930954	07/04/2006	5,968,000.00

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	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

Extracto de pub. Folios 4 y 5

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

3

Item		Expediente No 96039722	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Aite Final

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

4

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
INTM-042WO		
Solicitud internacional No. PCT/US04/33970	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 13 de Octubre de 2004 (13.10.2004)	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* 14 de Octubre de 2003 (14.10.2003)
Solicitante INTERMUNE, INC.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 2 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Recuadro No. I.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☒ Ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

Folios 6 y 7 tarjetas.

8

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US04/33970

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC (7) : A61K 38/00; C0H 1/00

US CL : 514/9, 530/402

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

U.S. : 514/9; 530/402

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 6,608,027 (Tsantrizos et al) 19 de Agosto de 2003 (19.08.2003), ver patente completa y fórmula	1-26

☐ se enumeran más documentos en la continuación de la casilla C.

☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
6 de Junio de 2005 (06.06.2005)	29 de Agosto de 2005

Nombre y dirección del correo de ISA/US	Funcionario autorizado
Buzón, Attn: ISA/US Comisionado para patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Thomas S Heard Teléfono No. (571) 222- 1600

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

6

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference INTM-042WO	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US04/33970	International filing date (*day/month/year*) 13 October 2004 (13.10.2004)	(Earliest) Priority Date (*day/month/year*) 14 October 2003 (14.10.2003)
Applicant INTERMUNE, INC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 1 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the Report**
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
      ☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.
2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)
3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)
4. With regard to the title,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. ____
      ☐ as suggested by the applicant.
      ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/33970

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : A61K 38/00; C08H 1/00
US CL : 514/9; 530/ 402
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)
U.S. : 514/9; 530/ 402

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 practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,608,027 (Tsantrizos et al) 19 August, 2003 (19.08.2003), see entire patent and Formula I	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent 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
06 June 2005 (06.06.2005)	29 AUG 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Thomas S Heard Telephone No. (571) 272-1600

Valerie Bell-Harris

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
28 de Abril de 2005 (28.04.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/037214 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: A61K

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/033970

(22) Fecha de Registro Internacional: 13 de Octubre de 2004 (13.10.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/511,541 14 de Octubre de 2003 (14.10.2003) US
60/612,460 22 de Septiembre de 2004 (22.09.2004) US

(71) Solicitantes: INTERMUNE, INC. [US/US]; 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, CA 94005 (US). ARRAY BIOPHARMA INC. [US/US]; 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301 (US).

(72) Inventores: BLATT, Lawrence M.; 10 Shoreview, San Francisco, CA 94121 (US). WENGLOWSKY, Steven Mark; 3035 O'Neal Parkway #35S, Boulder, CO 80301 (US). ANDREWS, Steven Wade; 2020 Kentmere Drive, Longmont, CO 80501 (US). JIANG, Yutong; 1147 Button Rock Drive, Longmont, CO 80501 (US). KENNEDY, April Layne; 1225 Emerson Street, Apt. A, Denver, CO 80218 (US). CONDROSKI, Kevin Ronald; 13892 Fox Ridge Drive, Broomfield, CO 80020 (US). JOSEY, John Anthony; 7173 Burgundy Drive, Longmont, CO 80503 (US). STENGEL, Peter John; 1525 Cambridge Drive, Longmont, CO 80503 (US). MADDURU, Machender R.; 1842 Hauck Street, Erie, CO 80516 (US). DOHERTY, George Andrew; 1830 Keota Lane, Superior, CO 80027 (US). WOODARD, Benjamin T. (fallecido); 109 Eagle Court, Golden, CO 80403 (US).

(74) Agente: BORDEN, Paula A.; BOZICEVIC, FIELD & FRANCIS LLP, 1900 University Avenue, Suite 200, East Palo Alto, CA 94303 (US).

(81) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible*):: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
— sin *reporte de búsqueda internacional y para ser publicada con el recibido de este reporte.*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) TÍTULO: "ÁCIDOS CARBOXÍLICOS MACROCÍCLICOS Y ACILSULFONAMIDAS COMO INHIBIDORES DE REPLICACIÓN DEL HCV"

(57) Resumen: La presente invención proporciona compuestos de las fórmulas generales I-IX, así como composiciones, que incluyen composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto objetivo. La presente invención proporciona además métodos de tratamiento, incluyendo métodos para tratar una infección por virus de hepatitis C y métodos para tratar fibrósis hepática, involucrando generalmente los métodos la administración a un individuo con necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto o composición objetivo.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
28 April 2005 (28.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/037214 A2

(51) International Patent Classification[7]: A61K

(21) International Application Number:
PCT/US2004/033970

(22) International Filing Date: 13 October 2004 (13.10.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/511,541 14 October 2003 (14.10.2003) US
60/612,460 22 September 2004 (22.09.2004) US

(71) Applicants: INTERMUNE, INC. [US/US]; 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, CA 94005 (US). ARRAY BIOPHARMA INC. [US/US]; 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301 (US).

(72) Inventors: BLATT, Lawrence M.; 10 Shoreview, San Francisco, CA 94121 (US). WENGLOWSKY, Steven Mark; 3035 O'Neal Parkway #35S, Boulder, CO 80301 (US). ANDREWS, Steven Wade; 2020 Kentmere Drive, Longmont, CO 80501 (US). JIANG, Yutong; 1147 Button Rock Drive, Longmont, CO 80501 (US). KENNEDY, April Layne; 1225 Emerson Street, Apt. A, Denver, CO 80218 (US). CONDROSKI, Kevin Ronald; 13892 Fox Ridge Drive, Broomfield, CO 80020 (US). JOSEY, John Anthony; 7173 Burgundy Drive, Longmont, CO 80503 (US). STENGEL, Peter John; 1525 Cambridge Drive, Longmont, CO 80503 (US). MADDURU, Mashender R.; 1842 Hauck Street, Erie, CO 80516 (US). DOHERTY, George Andrew; 1830 Keota Lane, Superior, CO 80027 (US). WOODARD, Benjamin T. (deceased); 109 Eagle Court, Golden, CO 80403 (US).

(74) Agent: BORDEN, Paula A.; BOZICEVIC, FIELD & FRANCIS LLP, 1900 University Avenue, Suite 200, East Palo Alto, CA 94303 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/037214 A2

(54) Title: MACROCYCLIC CARBOXYLIC ACIDS AND ACYLSULFONAMIDES AS INHIBITORS OF HCV REPLICATION

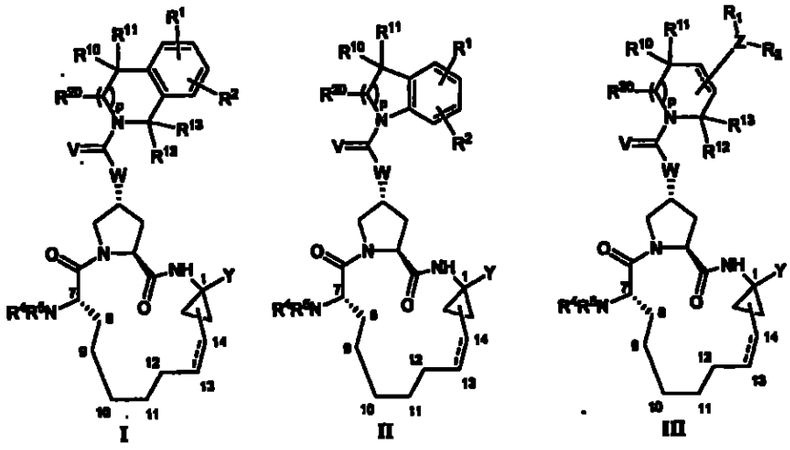
(57) Abstract: The present invention provides compounds of the general formulas I-IX, as well as compositions, including pharmaceutical compositions, comprising a subject compound. The present invention further provides treatment methods, including methods of treating a hepatitis C virus infection and 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.

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION

11

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I, II o III:



en donde

(a) R^1 Y R2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, arilo $C_{6\ o\ 10}$, piridal, pirimidal, tienil, fluranil, tiazolil, oxazolil, fenoxi, tiofenoxi, $S(O)_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8, $NHS(O)_2R^8$, $CH_nNR^6R^7$, $OCH_nNR^6R^7$ u OCH_nR^9; en donde R^9 es imidazolil o pirazolil; dichos tienil, pirimidal, furanil, tiazolil, y oxazolil en la definición de R^1 y R^2 se encuentran opcionalmente sustituidos por hasta dos de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-

15

12

C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; dichos arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, piridal, fenoxi, y tiofenoxi en la definición de R^1 y R^2 se encuentran opcionalmente sustituidos por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 luoro;

(b) m = 0, 1, o 2;

(c) R^4 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, fenilo o bencilo, dicho fenilo o bencilo opcionalmente sustituidos por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

(d) R^5 es, alquilo C_{1-6}, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)OR^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ o $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

(e) R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, o fenilo, dicho fenilo opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo,

LG

13

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, o R^6 y R^7 se toman conjuntamente con el nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar indolinil, pirrolidinil, peperidinil, piperazinil, o morfolinil;

(f) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10} que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6} o fenilo; o R^8 es arilo $C_{6 \text{ o } 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahidrofurano enlazado a lo largo de la posición C_3 o C_4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo de tetrapiranilo enlazado a través de la posición C_4 del anillo de tetrapiranilo;

(g) Y es una sulfonamida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, en donde R^9 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o fenilo, o R^9 es arilo C_6

17

14

$_{6 \text{ o } 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^9 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 grupos fluoro, NR^6R^7, o (CO)OH, o R^9 es un anillo heteroaromático opcionalmente sustituido hasta dos veces con halo ciano, nitro, hidroxi, o alcoxi C_{1-6}; o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo;

(h) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, en donde R^{14} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o fenilo, o R^{14} es arilo $C_{6 \text{ o } 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, en la definición de R^{10} y R^{11} se encuentra opcionalmente sustituido

18

16

por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; y R^{10} y R^{11} se toman conjuntamente con el carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R^{10} y R^{11} se combinan como O;

(i) p ≥ 0 o 1;

(j) R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, en donde R^{14} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o fenilo; o R^{14} es arilo $C_{6 \text{ o } 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, en la definición de R^{12} y R^{13} se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6},

19

16

alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nOR^8$;

(k) R^{20} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, en donde R^{14} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o fenilo; o R^{14} es arilo $C_{6 \text{ o } 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, en la definición de R^{12} y R^{13} se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5

20

17

fluoro;

(l) n = 1-4;

(m) V se selecciona de O, S, o NH;

(n) cuando V es O o S, W se selecciona de O, NR^{15} o CR^{15}; cuando V es NH, W se selecciona de , NR^{15} o CR^{15}; en donde R^{15} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

(o) la línea punteada representa un doble enlace opcional;

(p) R^{21} es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro o fenilo; o R^{21} es arilo $C_{6\ o\ 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinil, tienil, fluranil, tiazolil, oxazolil, fenoxi, tiofenoxi; y

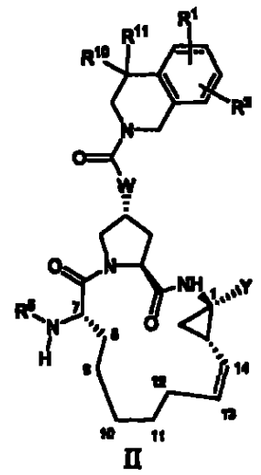
(q) R^{22} es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo,

21

18

ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro o fenilo.

2. Un compuesto que tiene la fórmula II:



II

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^5 es $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$;

(c) R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10} o fenilo;

(d) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10} o 3-tetrahidrofurilo.

(e) Y es una sulfonamida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, en donde R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-3} o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o prodroga

22

19

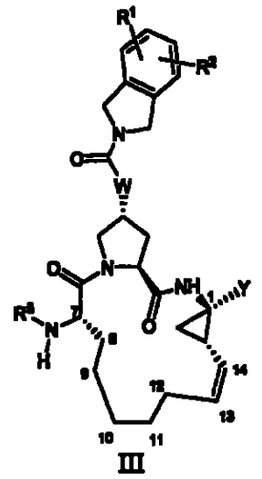
farmacéuticamente aceptable de los mismos;

(f) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, o R^{10} y R^{11} se toman conjuntamente con el carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

(g) W se selecciona de O o NH; y

(h) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

3. Un compuesto de la fórmula general III:



III

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^4 es H

(c) R^5 es $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$;

(d) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10} o 3-tetrahidrofurilo;

23

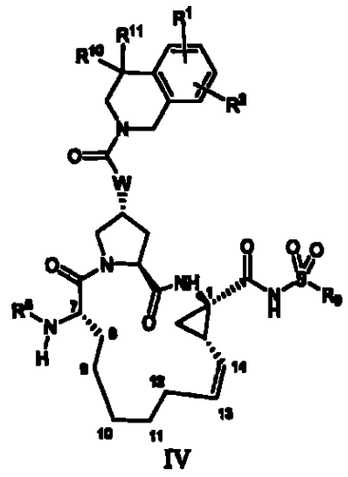
20

(e) Y es una sulfonamida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, en donde R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-3} o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos;

(f) W se selecciona de O o NH;

(g) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

4. Un compuesto que tiene la fórmula general IV:



IV

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^5 es $C(O)OR^6$, o $C(O)NHR^8$;

(c) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6}, o tetrahidrofurilo;

24

21

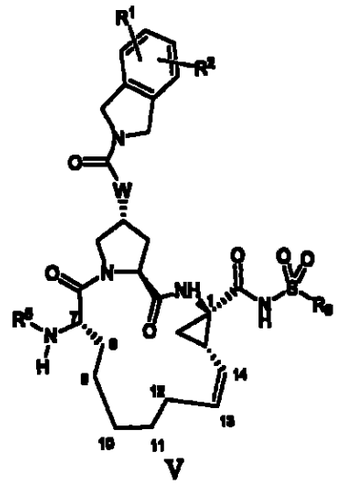
(d) R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos de halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(e) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, o R^{10} y R^{11} se toman conjuntamente con el carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

(f) W se selecciona de O o NH; y

(g) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

5. Un compuesto que tiene la fórmula general V:



V

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^5 es $C(O)OR^8$, o $C(O)NHR^8$;

(c) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6}, o

25

22

tetrahidrofurilo;

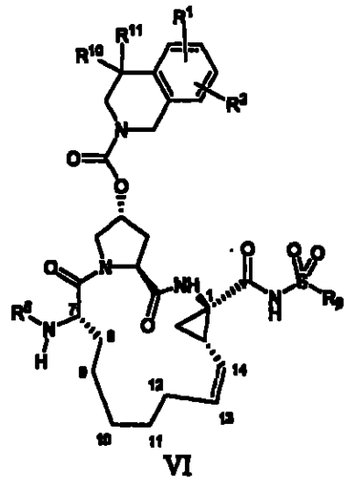
(d) R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos de halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(e) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{4-5}.

(f) W se selecciona de O o NH

(g) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

6. Un compuesto que tienen la fórmula general VI:



VI

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, cloro, fluoro, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^5 es $C(O)OR^8$, o $C(O)NHR^8$;

(c) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6};

(d) R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos de halo,

26

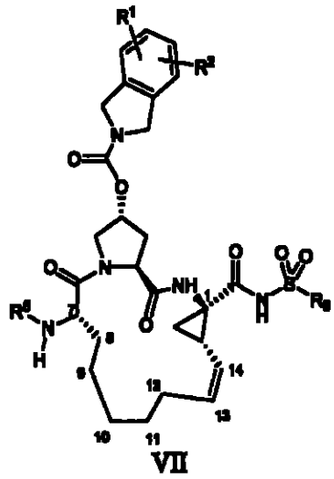
23

ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(e) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, o R^{10} y R^{11} se toman conjuntamente con el carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo.

(f) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

7. Un compuesto que tiene la fórmula general VII:



VII

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, cloro, fluoro, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^5 es $C(O)OR^8$, o $C(O)NHR^8$;

(c) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6};

(d) R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos de halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}; y

(e) la línea punteada representa un enlace doble

27

24

opcional.

8. Una composición farmacéutica que comprende:

a) una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7; y

b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un método para tratar una infección de hepatitis C en un individuo, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

10. El método de la reivindicación 9, en donde se logra una respuesta viral sostenida.

11. Un método para tratar fibrosis hepática en un individuo, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

12. Un método para incrementar la función hepática en un individuo que tiene una infección del virus de la hepatitis C, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7

13. El método de la reivindicación 9, 11 o 12, en donde el método comprende además administrar al individuo una cantidad efectiva de un análogo de nucleósido.

14. El método de la reivindicación 13, en donde el análogo de nucleósido se selecciona de ribavirina,

28

25

levovirina, viramidina, un L-nucleósido e isatoribina.

15. El método de la reivindicación 9, 11 o 12, en donde el método comprende además administrar al individuo pirfenidona o un análogo de pirfenidona administrado oralmente de manera diaria en una cantidad de desde aproximadamente 400 mg hasta aproximadamente 3600 mg.

16. El método de la reivindicación 9, 11 o 12, en donde el método comprende además administrar al individuo una cantidad efectiva de un inhibidor de ARN polimerasa dependiente de NS5B.

17. El método de la reivindicación 9, 11 o 12, en donde el método comprende además administrar al individuo una cantidad efectiva de un antagonista del factor de necrosis tumoral seleccionado del grupo que consiste de etanercept, infliximab y adalimumab.

18. El método de la reivindicación 9, 11 o 12, en donde el método comprende además administrar al individuo una cantidad efectiva de timosina-α.

19. El método de la reivindicación 18, en donde la timosina-α se administra de manera subcutánea dos veces por semana en una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg.

20. El método de la reivindicación 9, 11 o 12, en donde el método comprende además administrar al individuo una cantidad efectiva de interferon-gamma (IFN-γ).

29

26

21. El método de la reivindicación 20, en donde el IFN-γ se administra de manera subcutánea en una cantidad de desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 300 µg.

22. El método de la reivindicación 9, 11 o 12, en donde el método comprende además administrar al individuo una cantidad efectiva de interferon-alfa (IFN-α).

23. El método de la reivindicación 22, en donde el IFN-α es IFN-α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilatado administrado a una dosis con intervalo de cada 8 días hasta cada 14 días.

24. El método de la reivindicación 22, en donde el IFN-α es IFN-α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilatado administrado a una dosis con intervalo de una vez cada 7 días.

25. El método de la reivindicación 22, en donde el IFN-α INFERGEN consensa IFN-α.

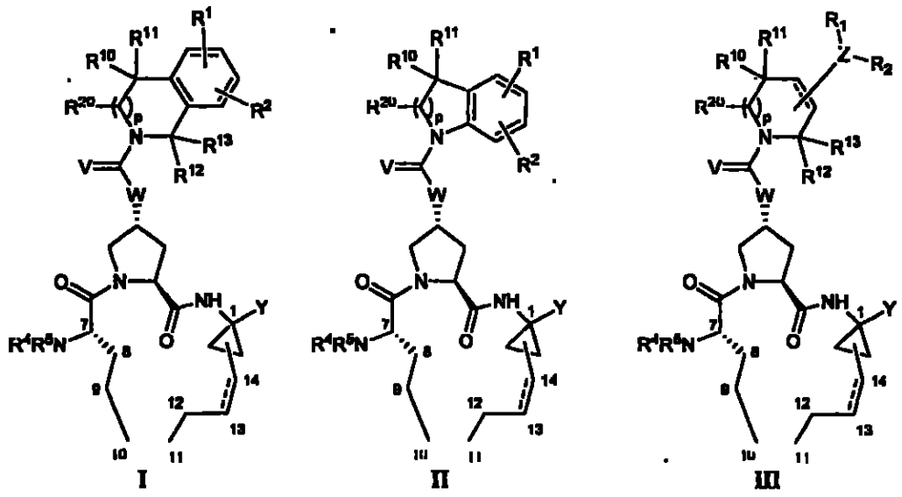
26. El método de la reivindicación 9, 11 o 12, que comprende además administrar una cantidad efectiva de un agente seleccionado de 3'-azidotimidina, 2',3'-dideoxiinosina,2',3'-dideoxicitidina, 2-3-didehidro-2',3'-dideoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir, dipoxil, cidofovir y un inhibidor de inosina monofosfato deshidrogenasa.

30

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound having the formula I, II, or III:



I II III

wherein:

(a) R^1 and R^2 are each independently H, halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro, $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, pyridal, pyrimidal, thienyl, furanyl, thiazolyl, oxazolyl, phenoxy, thiophenoxy, $S(O)_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8, $NHS(O)_2R^8$, $CH_nNR^6R^7$, $OCH_nNR^6R^7$, or OCH_nR^9 where R^9 is imidazolyl or pyrazolyl; said thienyl, pyrimidal, furanyl, thiazolyl and oxazolyl in the definition of R^1 and R^2 are optionally substituted by up to two halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; said $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, pyridal, phenoxy and thiophenoxy in the definition of R^1 and R^2 are optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

(b) m = 0,1, or 2;

(c) R^4 is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl phenyl or benzyl, said phenyl or benzyl optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

(d) R^5 is C_{1-6} alkyl, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$, or $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

(e) R^6 and R^7 are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl or phenyl, said phenyl optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; or R^6 and R^7 are taken together with the nitrogen to which they are attached to form indolinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl or morpholinyl;

(f) R^8 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, or phenyl; or R^8 is $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; or R^8 is C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro groups; or R^8 is a tetrahydrofuran ring linked throught the C_3 or C_4 position of the tetrahydrofuran ring; or R^8 is a tetrapyranyl ring linked through the C_4 position of the tetrapyranyl ring;

(g) Y is a sulfonimide of the formula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, where R^9 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, or phenyl, or R^9 is $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; or R^9 is a C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro groups, NR^6R^7, or (CO)OH, or R^9 is a heteroaromatic ring optionally substituted up to two times with halo, cyano, nitro, hydroxyl, or C_{1-6} alkoxy; or Y is a carboxylic acid or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof;

(h) R^{10} and R^{11} are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ where R^{14} is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, or phenyl; or R^{14} is $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; said $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, in the definition of R^{10} and R^{11} is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; or R^{10} and R^{11} are taken together with the carbon to which they are attached to form cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl; or R^{10} and R^{11} are combined as O;

(i) p= 0 or 1;

(j) R^{12} and R^{13} are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ where R^{14} is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, or phenyl; or R^{14} is $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; said $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, in the definition of R^{12} and R^{13} is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; or R^{12} and R^{13} are taken together with the carbon to which they are attached to form cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl; or R^{12} and R^{13} are each independently C_{1-6} alkyl optionally substituted with $(CH_2)_nOR^8$;

(k) R^{20} is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$,

$(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ where R^{14} is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, or phenyl; or R^{14} is $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; said $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl, in the definition of R^{12} and R^{13} is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro;

(l) n = 1-4;

(m) V is selected from O, S, or NH;

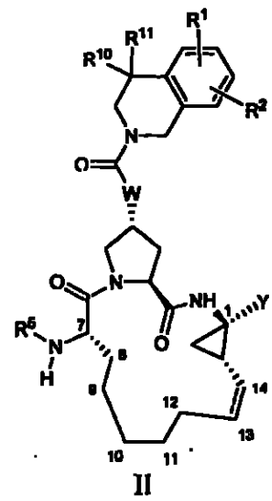
(n) when V is O or S, W is selected from O, NR^{15}, or CR^{15}; when V is NH, W is selected from NR^{15} or CR^{15}, where R^{15} is H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl or C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro;

(o) the dashed line represents an optional double bond;

(p) R^{21} is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or phenyl; or R^{21} is $C_{6 \text{ or } 10}$ aryl which is optionally substituted by up to three halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy-C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, C_{1-6} alkoxy optionally substituted with up to 5 fluoro; or or R^{21} is pyridal, pyrimidal, pyrazinyl, thienyl, furanyl, thiazolyl, oxazolyl, phenoxy, thiophenoxy; and

(q) R^{22} is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl, which are all optionally substituted from one to three times with halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl optionally substituted with up to 5 fluoro, or phenyl.

2. A compound having the formula II:



II

wherein:

(a) R^1 and R^2 are each independently H, halo, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy

(b) R^5 is, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$;

(c) R^6 and R^7 are each independently H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl or phenyl;

(d) R^8 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl or 3-tetrahydofuryl.

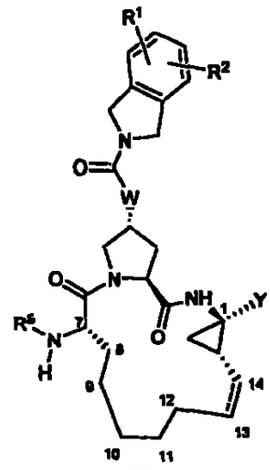
(e) Y is a sulfonimide of the formula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, where R^9 is C_{1-3} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or phenyl which is optionally substituted by up to two halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-3} alkoxy, or Y is a carboxylic acid or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof;

(f) R^{10} and R^{11} are each independently H, C_{1-3} alkyl, or R^{10} and R^{11} are taken together with the carbon to which they are attached to form cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl;

(g) W is selected from O or NH; and

(h) the dashed line represents an optional double bond.

3. A compound of the general formula III:



III

wherein:

(a) R^1 and R^2 are each independently H, halo, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy

(b) R^4 is H

(c) R^5 is, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$;

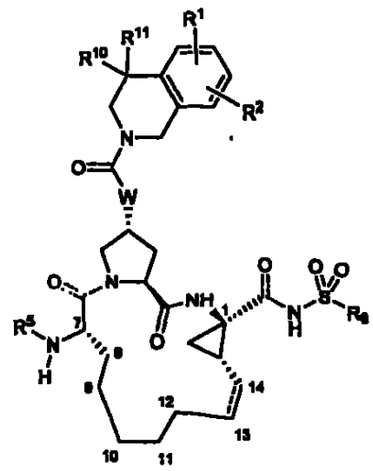
(d) R^8 is C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{4-10} alkylcycloalkyl or 3-tetrahydofuryl.

(e) Y is a sulfonimide of the formula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, where R^9 is C_{1-3} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, or phenyl which is optionally substituted by up to two halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-3} alkoxy, or Y is a carboxylic acid or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof;

(f) W is selected from O or NH; and

(g) the dashed line represents an optional double bond.

4. A compound having the general formula IV:



IV

wherein:

(a) R^1 and R^2 are each independently H, halo, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy

(b) R^5 is $C(O)OR^8$ or $C(O)NHR^8$

(c) R^8 is C_{1-6} alkyl, C_{5-6} cycloalkyl, or 3-tetrahydofuryl.

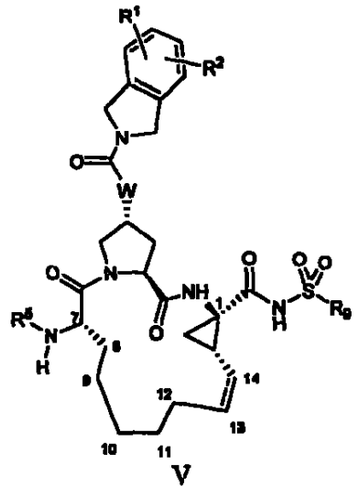
(d) R^9 is C_{1-3} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, or phenyl which is optionally substituted by up to two halo, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy

(e) R^{10} and R^{11} are each independently H, C_{1-3} alkyl, or R^{10} and R^{11} are taken together with the carbon to which they are attached to form cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl;

(f) W is selected from O or NH

(g) the dashed line represents an optional double bond.

5. A compound having the general formula V:



V

wherein:

(a) R^1 and R^2 are each independently H, halo, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy

(b) R^5 is $C(O)OR^8$ or $C(O)NHR^8$

(c) R^8 is C_{1-6} alkyl, C_{5-6} cycloalkyl, or 3-tetrahydofuryl.

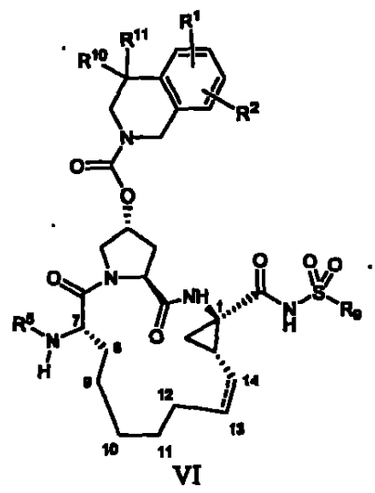
(d) R^9 is C_{1-3} alkyl, C_{3-5} cycloalkyl, or phenyl which is optionally substituted by up to two halo, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy

(e) R^{10} and R^{11} are each independently H, C_{1-3} alkyl, or C_{4-5} cycloalkyl.

(f) W is selected from O or NH

(g) the dashed line represents an optional double bond.

6. A compound having the general formula VI:



VI

wherein:

(a) R^1 and R^2 are each independently H, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy

(b) R^5 is $C(O)OR^8$ or $C(O)NHR^8$

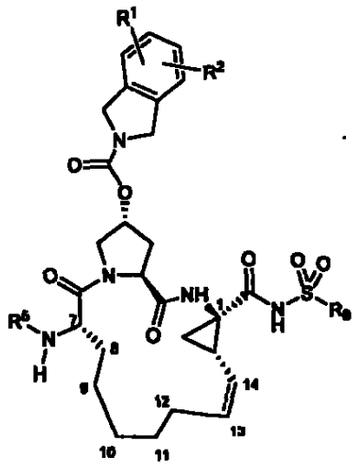
(c) R^8 is C_{1-6} alkyl, C_{5-6} cycloalkyl

(d) R^9 is C_{1-3} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, or phenyl which is optionally substituted by up to two halo, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy

(e) R^{10} and R^{11} are each independently H, C_{1-3} alkyl, or R^{10} and R^{11} are taken together with the carbon to which they are attached to form cyclopropyl, cyclobutyl.

(f) the dashed line represents an optional double bond.

7. A compound having the general formula VII:



VII

wherein:

(a) R^1 and R^2 are each independently H, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy

(b) R^5 is $C(O)OR^8$ or $C(O)NHR^8$

(c) R^8 is C_{1-6} alkyl, C_{5-6} cycloalkyl

(d) R^9 is C_{1-3} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, or phenyl which is optionally substituted by up to two halo, cyano, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy; and

(e) the dashed line represents an optional double bond.

8. A pharmaceutical composition comprising:

a) a composition of any one of claims 1-7; and

b) a pharmaceutically acceptable carrier.

9. A method of treating a hepatitis C virus infection in an individual, the method comprising administering to the individual an effective amount of a composition of any one of claims 1-7.

10. The method of claim 9, wherein a sustained viral response is achieved.

11. A method of treating liver fibrosis in an individual, the method comprising administering to the individual an effective amount of a composition of any one of claims 1-7.

12. A method of increasing liver function in an individual having a hepatitis C virus infection, the method comprising administering to the individual an effective amount of a composition of any one of claims 1-7.

13. The method of claim 9, 11, or 12, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of a nucleoside analog

14. The method of claim 13, wherein the nucleoside analog is selected from ribavirin, levovirin, viramidine, an L-nucleoside, and isatoribine.

15. The method of claim 9, 11, or 12, wherein the method further comprises administering to the individual pirfenidone or a pirfenidone analog administered orally daily in an amount of from about 400 mg to about 3600 mg.

16. The method of claim 9, 11, or 12, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of an NS5B RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

17. The method of claim 9, 11, or 12, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of a tumor necrosis factor antagonist selected from the group consisting of etanercept, infliximab, and adalimumab.

18. The method of claim 9, 11, or 12, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of thymosin-α.

19. The method of claim 18, wherein the thymosin-α is administered subcutaneously twice weekly in an amount of from about 1.0 mg to about 1.6 mg.

20. The method of claim 9, 11, or 12, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-gamma (IFN-γ).

21. The method of claim 20, wherein the IFN-γ is administered subcutaneously in an amount of from about 10 μg to about 300 μg.

22. The method of claim 9, 11, or 12, wherein the method further comprises administering to the individual an effective amount of interferon-alpha (IFN-α).

23. The method of claim 22, wherein the IFN-α is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-α administered at a dosing interval of every 8 days to every 14 days.

24. The method of claim 22, wherein the IFN-α is monoPEG (30 kD, linear)-ylated consensus IFN-α administered at a dosing interval of once every 7 days.

25. The method of claim 22, wherein the IFN-α INFERGEN consensus IFN-α.

26. The method of claim 9, 11, or 12, further comprising administering an effective amount of an agent selected from 3'-azidothymidine, 2',3'-dideoxyinosine, 2',3'-dideoxycytidine, 2-,3-didehydro-2',3'-dideoxythymidine, combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, and an inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

38

Para: PAULA A. BORDEN BOZICEVIC, FIELD & FRANCIS LLP 1900 UNIVERSITY AVENUE, SUITE 200 EAST PALO ALTO, CA 94303	**PCT** **OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL** (PCT Regla 43*bis*.1)
	Fecha de envío por correo (día/mes/año) 29 DE AGOSTO DE 2005
Registro de referencia del solicitante o agente INTM-042WO	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver el párrafo 2 a continuación

Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
PCT/US04/33970	13 de Octubre de 2004 (13.10.2004)	14 de Octubre de 2003 (14.10.2003)

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC

IPC (7): A61K 38/00, C08H 1/00 y US Cl.: 514/9, 530/402

Solicitante
INTERMUNE, INC.

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- ☒ Casilla No. I — Bases del Reporte
- ☐ Casilla No. II — Prioridad
- ☐ Casilla No. III — No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- ☐ Casilla No. IV — Falta de unidad de invención
- ☒ Casilla No. V — Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43*bis*.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- ☐ Casilla No. VI — Ciertos documentos citados
- ☐ Casilla No. VII — Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Casilla No. VIII — Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. ACCIONES FUTURAS

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1*bis*(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220

Nombre y dirección de correo de ISA/US	Funcionario Autorizado
Buzón PCT, Attn: ISA/US Comisionado para patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsímile No. (703) 305-3230	Thomas S Heard Teléfono No. (571) 222 - 1600

Forma (PCT/ISA/237 (carátula) (Enero de 2004)

42

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/US04/33970

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

   ☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

   a. tipo de material:

   ☐ un listado de secuencia
   ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

   b. formato de material:

   ☐ en formato escrito
   ☐ en formato legible por computador

   c. tiempo de presentación/suministro:

   ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
   ☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
   ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

40

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
PAULA A. BORDEN
BOZICEVIC, FIELD & FRANCIS LLP
1900 UNIVERSITY AVENUE, SUITE 200
EAST PALO ALTO, CA 94303

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	29 AUG 2005
Applicant's or agent's file reference INTM-042WO	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US04/33970	13 October 2004 (13.10.2004)	14 October 2003 (14.10.2003)

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

IPC(7): A61K 38/00; C08H 1/00 and US Cl.: 514/9; 530/ 402

Applicant

INTERMUNE, INC

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

- [X] 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
- [X] 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 be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*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/ US	Authorized officer
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450	Thomas S Heard
Facsimile No. (703) 305-3230	Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (January 2004)

44

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/33970

Box No. I Basis of this 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, unless otherwise indicated under this item.

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. 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

☐ in written format

☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in international application as filed.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ 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.

4. Additional comments:

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

43

ÁCIDOS CARBOXÍLICOS MACROCÍCLICOS Y ACILSULFONAMIDAS COMO INHIBIDORES DE REPLICACIÓN DEL HCV

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de las fórmulas generales I-IX, así como composiciones, que incluyen composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto objetivo. La presente invención proporciona además métodos de tratamiento, incluyendo métodos para tratar una infección por virus de hepatitis C y métodos para tratar fibrósis hepática, involucrando generalmente los métodos la administración a un individuo con necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto o composición objetivo.

47

ÁCIDOS CARBOXÍLICOS MACROCÍCLICOS Y ACILSULFONAMIDAS COMO INHIBIDORES DE REPLICACIÓN DEL HCV

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos, procesos para su síntesis, composiciones y métodos para el tratamiento de la infección por virus de hepatitis C (HCV). En particular, la presente invención proporciona nuevos análogos péptidos, composiciones farmacéuticas que contienen tales análogos y métodos para utilizar estos análogos en el tratamiento de la infección por HCV.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La infección por virus de hepatitis C (HCV) es la infección crónica portada en la sangre más común en los Estados Unidos. Aunque los números de nuevas infecciones han declinado, la carga de infección crónica es substancial, con estimados en los Centers for Disease Control de 3.9 millones (1.8%) de personas infectadas en los Estados Unidos. La enfermedad hepática crónica es la décima causa principal de muerte entre adultos en los Estados Unidos, y da cuenta de aproximadamente 25,000 muertes anualmente, o aproximadamente 1% de todas las muertes. Los estudios indican que el 40% de las enfermedades hepáticas crónicas se relacionan con el HCV, dando como resultado un estimado de 8,000-10,000 muertes cada año. La enfermedad hepática asociada al HCV en etapa

45

terminal es la indicación más frecuente para transplante de hígado entre adultos.

La terapia antiviral de la hepatitis C crónica ha evolucionado rápidamente durante la última década, con mejoras significativas observadas en la eficacia del tratamiento. No obstante, incluso con terapia de combinación utilizando ribavirina pegilada IFN- plus, 40% a 50% de los pacientes fallan a la terapia, i.e., sin respuesta o reincidentes. Estos pacientes actualmente no tienen alternativa terapéutica efectiva. En particular, los pacientes que tienen fibrosis o cirrosis avanzada en la biopsia hepática se encuentran en riesgo significativo de desarrollar complicaciones de enfermedad hepática avanzada, incluyendo ascitos, jaundice, sangrado variceal, encefalopatía y falla hepática progresiva, así como un riesgo marcadamente incrementado de carcinoma hepatocelular.

La alta prevalencia de infección crónica por HCV tiene importantes implicaciones de salud pública para la carga futura de enfermedad hepática crónica en los Estados Unidos. Los datos derivados del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) indicaron que se presentó un gran incremento en la tasa de nuevas infecciones por HCV de finales de los 60 a principios de los 80, particularmente entre personas entre 20 a 40 años de edad. Se estima que el número de 'personas con infección por HCV

durante mucho tiempo de 20 años o más, podrían más que cuadruplicarse de 1990 a 2015, de 75,000 hasta 3 millones. El incremento proporcional en personas infectadas por 30 o 40 años sería incluso mayor, Dado que el riesgo de enfermedad hepática crónica relacionada con HCV se relaciona con la duración de la infección, incrementándose progresivamente el riesgo de cirrosis en personas infectadas por más de 20 años, esto dará como resultado un incremento sustancial en la morbidez y mortalidad relacionada con la cirrosis entre pacientes infectados entre los años de 1965-1985.

El HCV es un virus de ARN envuelto de cuerda positiva en la familia Flaviviridae. El genoma de ARN HCV monocatenario es de aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y tiene una sola estructura de lectura abierta (ORF) que codifica una sola poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se divide en múltiples sitios mediante proteasas celulares y virales para producir 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) se efectúa por medio de dos proteasas virales. La primera proteasa viral se divide en la unión NS2-NS3 de la poliproteína. La segunda proteasa viral es serina proteasa contenida dentro de la región de terminación N de NS3 (referida en la presente como "MS3

47

proteasa"). La NS3 proteasa media todos los eventos de división subsecuentes en los sitios corriente abajo relativos a la posición de NS3 en la poliproteína (i.e., los sitios localizados entre la terminación C de NS3 y la terminación C de la poliproteína). La NS3 proteasa exhibe actividad tanto en cis, en el sitio de división de NS3-NS4, como en trans, para los sitios restantes NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B. Se cree que la proteína NS4A sirve para múltiples funciones, actuando como un cofactor para la NS3 proteasa y posiblemente auxiliando en la localización de membrana de NS3 y otros componentes virales replicasa. Aparentemente, la formación del complejo entre NS3 y ND4A es necesaria para los eventos de procesamiento mediados por NS3 y aumenta la eficiencia proteolítica en todos los sitios reconocidos por NS3. Esta NS3 proteasa exhibe también nucleósido trifosfatasa y actividades de ARN helicasa. ND5B es una ARN polimerasa dependiente de ARN implicada en la replicación de ARN HCV.

Literatura

METAVIR (1994) Hepatology 20:15-20; Brunt (2000) Hepatol, 31:241-246; Alpini (1997) J. Hepatol. 27:371-380; Baroni et al., (1996) Hepatol. 23_1189-1199; Czaja et al., (1989) Hepatol. 10:795-800; Grossman et al., (1998) J. Gastroenterol. Hepatol. 13:1058-1060; Rocker y Chung (1994) J. Invest. Med. 42:660-670; Sakaida et al., (1998) J. Hepatol. 28:471-479; Shi et al., (1997) Proc. Natl. Acad.

48

Sci., EUA 94:10663-10668; Baroni et al., (1999)Liver 19:212-219; Lortat-Jacob et al., (1997) J. Hepatol. 26:894-903; Llorent et al., (1996) J. Hepatol. 24:555-563; Patente de E.U. No. 5,082,659; Solicitud de Patente Europea EP 294,160; Patente de E.U. No. 4,806,347; Balish et al., (1992) J. Infect. Diseases 166:1401-1403; Katayama et al., (2001) J. Viral Hepatitis 8:180-185; Patente de E.U. No. 5,082,659; Patente de E.U. No. 5,190,751; Patente de E.U. No. 4,806,347; Wandl et al., (1992) Br. J. Haematol. 81:516-519; Solicitud de Patente Europea No. 294,160; Patente Canadiense No. 1,321,348; Solicitud de Patente Europea No. 276.120; Wandl et al., (1992) Sem. Oncol. 19:88-94; Balish et al., (1992) J. Infectious Diseases 166:1401-1403; Van Dijk et al., (1994) Int. J. Cancer 56:262-268; Sundmacher et al., (1987)Current Eye Res. 6:273-276; Patentes de E.U. Nos. 6,172,046; 6,245,740; 5,824,784; 5,372,808; 5,980,884; solicitudes internacionales de patente publicadas WO 96/21468; WO 96/11953; WO 00/59929; WO 00/66623; WO 2003/064416; WO 2003/064455; WO 2003/064456; WO 97/06804; WO 98/17679; WO 98/22496; WO 97/43310; WO 98/46597; WO 98/46630; WO 99/07733; WO 99/07734; WO 00/09543; WO 00/09558; WO 99/38888; WO 99/64442; WO 99/50230; WO 95/33764; Torre et al., (2001) J. Med, Virol. 64:455-459; Bekkering et al., (2001) J. Hepatol. 34:435-440; Zeuzem et al., (2001) Gastroenterol. 120:1438-1447; Zeuzem (1999) J. Hepatol. 31:61-64; Keeffe y Hollinger

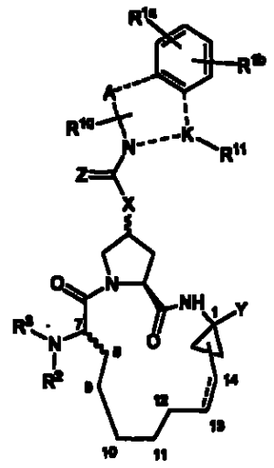
52

47

(1997) Hepatol. 26:101S-107S; Wills (1990) Clin. Pharmacokinetic 19:390-399; Heathcote et al., (2000) New Engl. J. Med. 343_1673-1680; Husa y Husova (2001) Bratisl. Lek. Listy 102:248-252; Glue et al., (2000) Clin. Pharmacol. 68:556-567; Bailon et al., (2001) Bioconj. Chem. 12:195-202; y Neumann et al., (2001) Science 282:103; Zalipsky (1995) Adv. Drug Delivery Reviews S. 16, 157-182; Mann et al., (2001) Lancet 358_958-965; Zeuzem et al., (2000) New Engl. J. Med. 343:1666-1672; Patentes de E.U. Nos. 5,633,388; 5,866,684; 6,018,020; 5,869,253; 6,608,027; 5,985,265; 5,908,121; 6,177,074; 5,985,263; 5,711,944; 5,382,657; y 5,908,121; Osborn et al., (2002) J. Pharmacol. Exp. Therap. 303:540-548; Sheppard et al., (2003) Nat Immunol. 4:63-68; Chang et al., (1999) Nat. Biotechnol. 17:793-797; Adolf (1995) Multiple Sclerosis 1 Suppl. 1:S44-S47; Chu et al., Tet. Lett. (1996), 7229-7232; Ninth Conference on Antiviral Research, Urabandai, Fukyshima, Japón (1996) (Antiviral Research, (1996), 30:1, A23 (extracto 19)); Steinkuhler et al., Biochem, 37:8899-8905; Ingallinella et al., Biochem, 37:8906-8914.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Incluidos en el alcance de la invención se encuentran los compuestos de la fórmula I:



(I)

en donde

(a) R^1 es cada uno independientemente H, halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, piridal, pirimidal, tienil, fluranil, tiazolil, oxazolil, fenoxi, tiofenoxi, $SO_2NR^5R^6$, $NHC(O)R^5$, $NHC(O)NR^5R^6$, $NHC(S)NR^5R^6$, NR^5R^6, $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $C(O)NR^5R^6$, SO_mR^5; dichos tienil, pirimidal, furanil, tiazolil, y oxazolil en la definición de R^{1a} y R^{1b} se encuentran opcionalmente sustituidos por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6}

51

opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; dichos arilo $C_{6 o 10}$, piridal, fenoxi, tiofenoxi en la definición de R^1 se encuentran opcionalmente sustituidos por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

(b) R^2 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, o fenilo, dicho fenilo opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

(c) R^3 es H, alquilo C_{1-6}, $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$, $S(O)_2R^5$;

(d) R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, o fenilo, dicho fenilo opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

(e) Y es una sulfonamida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^4$,

52

en donde R^4 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, alcoxi C_{1-6}, amido o fenilo, o R^4 es arilo $C_{6 \text{ o } 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o Y es un ácido carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

(f) m = 0, 1, o 2;

(g) X = O, NH o NR; y

(h) Z = O o S

Incluida dentro del alcance de la invención se encuentra una composición farmacéutica que contiene un inhibidor NS3 que es un compuesto de la fórmula I (e.g., fórmulas I-VII), o una sal o éster terapéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se encuentra incluida un derivado de prodroga farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I (e.g., fórmulas I-VII), en donde la prodroga es capaz de proporcionar absorción gastrointestinal o hepática aumentada.

También se proporciona un método para tratar a un

53

paciente que tiene infección viral de hepatitis C, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se describió anteriormente.

Se proporciona además un método para tratar a un paciente que tiene una infección viral de hepatitis C, que comprende administrar al paciente una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o una sal o éster terapéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula I, en combinación con una cantidad de uno o más agentes antivirales adicionales, efectiva para lograr una respuesta viral sostenida en el paciente.

DEFINICIONES

Como se utiliza en la presente, el término "fibrosis hepática", utilizado de manera intercambiable con "fibrosis de hígado", se refiere al crecimiento de tejido ulcerado en el tejido que puede presentarse en el contexto de una infección de hepatitis crónica.

Los términos "individuo", "huésped", "sujeto" y "paciente" se utilizan de manera intercambiable en la presente, y se refieren a un mamífero, incluyendo, pero sin limitarse a, primates, incluyendo simios y humanos.

Como se utiliza en la presente, el término función

hepática", se refiere a una función normal del hígado, incluyendo, pero sin limitarse a, una función sintética, incluyendo, pero sin limitarse a, síntesis de proteínas tales como proteínas en suero (e.g., albúmina, factores de revestimiento, alcalina fosfatasa, aminotransferasas (e.g., alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleoosidasa, y-glutaminiltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol, y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica del hígado, incluyendo, pero sin limitarse a, metabolismo de carbohidratos, metabolismo de aminoácidos y amonio, metabolismo hormonal, y metabolismo de lípidos; destoxificación de drogas exógenas; una función hemodinámica, incluyendo, hemodinámica splanchnic y portal; y lo similar.

El término "respuesta viral sostenida" (SVR; también referida como una "respuesta sostenida" o una "respuesta durable"), como se utiliza en la presente, se refiere a la respuesta de un individuo a un régimen de tratamiento para infección por HCV, en términos de titulación de HCV en suero. Generalmente, una "respuesta viral sostenida" se refiere a ARN HCV no detectable (e.g., menos que aproximadamente 500, menos que aproximadamente 200 o menos que aproximadamente 100 copias genómicas por mililitro en suero) encontrado en el suero del paciente durante un período de al menos aproximadamente un mes, al menos

55

aproximadamente dos meses, al menos aproximadamente tres meses, al menos aproximadamente cuatro meses, al menos aproximadamente cinco meses, o al menos aproximadamente seis meses, después de cesar el tratamiento.

"Pacientes que fallan el tratamiento" como se utiliza en la presente, se refiere generalmente a pacientes infectados por HCV que fallaron en la respuesta a terapia previa para HCV (referidos como "sin respuesta") o que inicialmente respondieron a la terapia previa, pero en quienes no se mantuvo la respuesta terapéutica (referidos como "reincidentes"). La terapia previa generalmente puede incluir tratamiento con monoterapia con IFN- o terapia de combinación con IFN- , en donde la terapia de combinación puede incluir la administración de un IFN- y un agente antiviral tal como ribavirina.

Como se utilizan en la presente, los términos "tratamiento", "tratar" y lo similar, se refiere a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevención completa o parcialmente una enfermedad o síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de cura parcial o completa para una enfermedad y/o un efecto adverso atribuible a la enfermedad. "Tratamiento" como se utiliza en la presente, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) prevenir que se

59

presente la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la enfermedad, i.e., detener su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, i.e., ocasionar la regresión de la enfermedad.

Los términos "individuo", "huésped", "sujeto" y "paciente" se utilizan de manera intercambiable en la presente, y se refieren a un mamífero, incluyendo, pero sin limitarse a, murinos, simios, humanos, animales mamíferos de granja, animales mamíferos para deportes, y mamíferos mascota.

Un "análogo pirfenidona específico" y todas las variantes gramaticales del mismo, se refiere a, y se limita a, todos y cada uno de los análogos de pirfenidona mostrados en la Tabla 1.

Como se utiliza en la presente, el término "un agonista receptor de interferón Tipo I" se refiere a cualquier ligante de origen natural o de origen no natural del receptor humano de interferón Tipo I, que se enlaza y ocasiona transducción de señal a través del receptor. Los agonistas receptores de interferón Tipo I incluyen interferones, incluyendo interferones de origen natural, interferones modificados, interferones sintéticos, interferones pegilados, proteínas de fusión que contienen un interferón y una proteína heteróloga, interferones evasivos;

57

anticuerpo específico para un receptor de interferón; agonistas químicos no péptidos; y lo similar.

Como se utiliza en la presente, el término "agonista receptor de interferón Tipo II" se refiere a cualquier ligante de origen natural o de origen no natural del receptor humano de interferón Tipo II que se enlaza a, y ocasiona transducción de señal a través del receptor. Los agonistas receptor de interferón Tipo II incluyen interferón-γ humano natural, especies recombinantes de IFN-γ, especies glicosiladas de IFN-γ, especies pegiladas de IFN-γ, especies modificadas o variantes de IFN-γ, proteínas de fusión de IFN-γ, agonistas de anticuerpo específicos para el receptor, agonistas no péptido, y lo similar.

Como se utiliza en la presente, el término "agonista del receptor de interferón Tipo III" se refiere a cualquier ligante de origen natural o de origen no natural del receptor humano IL-28 ("IL-28R"), cuya secuencia de aminoácidos se describe por Sheppard et al., infra, que se enlaza a, y ocasiona transducción de señal a través del receptor.

Como se utiliza en la presente, el término "agonista del receptor de interferón" se refiere a cualquier agonista del receptor de interferón Tipo I, agonista del receptor de interferón Tipo II o agonista del receptor de interferón Tipo III.

61

El término "evento de dosis" como se utiliza en la presente se refiere a la administración de un agente antiviral a un paciente que lo necesita, cuyo evento puede abarcar una o más liberaciones de un agente antiviral de un dispositivo de suministro de droga. Por tanto, el término "evento de dosis", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, la instalación de un dispositivo de liberación continua (e.g., una bomba u otro sistema inyectable de liberación controlada); y una sola inyección subcutánea seguida por la instalación de un sistema de suministro continuo.

"Suministro continuo" como se utiliza en la presente (e.g., en el contexto del "suministro continuo de una sustancia a un tejido") se refiere al movimiento de drogas a un sitio de suministro, e.g., en un tejido, de una manera que proporciona el suministro de una cantidad deseada de sustancia en el tejido durante un período seleccionado de tiempo, de manera que se recibe la misma cantidad de droga por el paciente a cada minuto durante el período de tiempo seleccionado.

"Liberación controlada" como se utiliza en la presente (e.g., en el contexto de "liberación controlada de drogas") pretende abarcar la liberación de sustancia (e.g., agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III, e.g., un IFN-) a una proporción, intervalo y/o cantidad

59

seleccionada o de otra manera controlable, que no se encuentra sustancialmente influenciada por el entorno de uso. "Liberación controlada" abarca por tanto, pero no necesariamente se limita a, suministro sustancialmente continuo, y suministro por patrón (e.g., suministro intermitente durante un período de tiempo interrumpido por intervalos de tiempo regulares o irregulares).

"Por patrón" o "temporal" como se utiliza en el contexto de suministro de drogas significa el suministro de una droga en un patrón, generalmente un patrón sustancialmente regular, durante un período de tiempo preseleccionado (e.g., diferente del período de tiempo asociado con, por ejemplo una inyección rápida). Suministro de drogas "por patrón" o "temporal" abarca el suministro de drogas en proporción o rango de proporciones incrementado, disminuido, sustancialmente constante o pulsátil (e.g., cantidad de drogas por unidad de tiempo, o volumen de formulación de droga para una unidad de tiempo), y abarca además el suministro continuo o sustancialmente continuo o crónico.

El término "dispositivo de suministro de drogas controlado" pretende abarcar cualquier dispositivo en donde la liberación (e.g., proporción, tiempo de liberación) de una droga u otra sustancia contenida en el mismo, se controla o se determina por el dispositivo en sí y no se influye

60

sustancialmente por el entorno de uso, o se libera a una proporción reproducible dentro del entorno de uso.

"Sustancialmente continuo(a)" como se utiliza, por ejemplo, en el contexto de "infusión sustancialmente continua" o "suministro sustancialmente continuo" pretende referirse al suministro de drogas de una manera sustancialmente no interrumpida para un período preseleccionado de suministro de drogas, en donde la cantidad de droga recibida por el paciente durante cualquier intervalo de 8 horas en el período preseleccionado nunca cae a ceero. Además, suministro de drogas "sustancialmente continuo" también puede abarcar el suministro de drogas a una proporción o rango de proporciones preseleccionado sustancialmente constante (e.g., cantidad de droga por unidad de tiempo, o volumen de formulación de droga para una unidad de tiempo) que es sustancialmente ininterrumpido por un período preseleccionado de suministro de droga.

Por "estado sustancialmente estable" como se utiliza en el contexto de un parámetro biológico que puede variar como una función de tiempo, se entiende que el parámetro biológico exhibe un valor sustancialmente constante durante un curso de tiempo, de manera que el área bajo la curva definida por el valor del parámetro biológico como una función de tiempo por un período de 8 horas durante el curso de tiempo (AUC8hr) se encuentra a no más de aproximadamente

61

20% arriba o aproximadamente 20% abajo, y preferentemente no más de aproximadamente 15% arriba o aproximadamente 15% abajo, y más preferentemente no más de aproximadamente 10% arriba o aproximadamente 10% abajo, del área promedio bajo la curva del parámetro biológico durante un período de 8 horas durante el curso de tiempo (promedio AUC8hr). El promedio AUC8hr se define como el cociente (q) del área bajo la curva del parámetro biológico sobre la totalidad del curso de tiempo (AUCtotal) dividido por el número de intervalos de 8 horas en el curso de tiempo (ttolal1/3días), i.e., q = (AUCtotal)/(ttotal1/3días). Por ejemplo, en el contexto de una concentración en suero de una droga, la concentración en suero de la droga se mantiene en un estado sustancialmente estable durante un curso de tiempo cuando el área bajo la curva de concentración en suero de la droga al paso del tiempo por cualquier período de 8 horas durante el curso de tiempo (AUC8hr) se encuentra a no más de aproximadamente 20% arriba o aproximadamente 20% abajo del área promedio bajo la curva de concentración en suero de la droga durante un período de 8 horas en el curso de tiempo (promedio AUC8hr), i.e., el AUC8hr se encuentra a no más del 20% arriba o 20% abajo del promedio AUC8hr para la concentración en suero de la droga durante el curso de tiempo.

Antes de describir adicionalmente la presente invención, debe entenderse que esta invención no se limita a

62

las modalidades particulares descritas, dado que tales, por supuesto, varían. También debe entenderse que la terminología utilizada en la presente tiene el propósito de describir solo las modalidades particulares, y no pretende ser limitante, debido a que el alcance de la presente invención se limitará solo por medio de las reivindicaciones anexas.

Cuando se proporciona un rango de valores, se entiende que cada valor que interviene, hasta el décimo de la unidad del límite menor a menos que el contexto lo indique de otra manera, entre el límite superior e inferior de ese rango y cualquier otro valor definido o que interviene en ese rango definido, se encuentra abarcado dentro de la invención. También se encuentran abarcados dentro de la invención los límites superior e inferior de estos rangos más pequeños que pueden incluirse independientemente en los rangos más pequeños, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el rango definido. Cuando el rango definido incluye uno o ambos límites, los rangos que excluyen cualquiera de aquellos límites incluidos también se incluyen en la invención.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado comúnmente entendido por el de experiencia ordinaria en la técnica a la cual pertenece esta invención. Aunque también puede utilizarse cualquier método

63

y material similar o equivalente a los descritos en la presente en la práctica o análisis de la presente invención, se describen ahora los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en la presente se incorporan en la presente por la referencia para definir y describir los métodos y/o materiales en relación a los cuales se citan las publicaciones.

Debe notarse que como se utilizan en la presente y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular "un(a)", "y", y "el(la)" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto lo dicte claramente de otra manera. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un método" incluye una pluralidad de tales métodos y la referencia a "una dosis" incluye la referencia a una o más dosis y sus equivalentes conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

Las publicaciones tratadas en la presente se proporcionan únicamente por su descripción previa a la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en la presente debe interpretarse como admisión de que la presente invención no se encuentra autorizada para ante fechar tal publicación en virtud de la invención previa. Además, las fechas de las publicaciones proporcionadas pueden ser diferentes a las fechas de publicación reales que puede ser necesario confirmar independientemente.

67

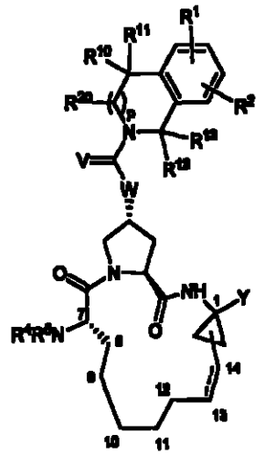
6A

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula I, así como composiciones y formulaciones farmacéuticas que contienen cualquier compuesto de la fórmula I. Un compuesto sujeto es útil para tratar la infección por HCV y otros trastornos, como se trata abajo.

COMPOSICIONES

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general I:



en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, piridal, pirimidal, tienil, fluranil,

68

65

tiazolil, oxazolil, fenoxi, tiofenoxi, $SO_2NR^5R^6$, $NHC(O)R^5$, $NHC(O)NR^5R^6$, $NHC(S)NR^5R^6$, NR^5R^6, $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $C(O)NR^5R^6$, SO_mR^5, $NHS(O)_2R^8$, $OCH_nNR^6R^7$, o OCH_nR^{16}, en donde R^{16} es imidazolil o pirazolil; dichos tienil, pirimidal, furanil, tiazolil, y oxazolil en la definición de R^1 y R^1 se encuentran opcionalmente sustituidos por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; dichos arilo $C_{6 o 10}$, piridal, fenoxi, y tiofenoxi en la definición de R^1 se encuentran opcionalmente sustituidos por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

(b) m = 0, 1, o 2;

(c) R^4 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, fenilo o bencilo, dicho fenilo o bencilo opcionalmente sustituidos por hasta tres halo, cian , nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

69

66

(d) R^5 es, alquilo C_{1-6}, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)OR^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ o $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

(e) R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, o fenilo, dicho fenilo opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, o R^6 y R^7 se toman conjuntamente con el nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar indolinil, pirrolidinil, peperidinil, peperazinil, o morfolinil;

(f) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10} que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6} o fenilo; o R^8 es arilo $C_{6\ o\ 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 un anillo tetrahidrofurano enlazado a lo largo de la posición C_3 o C_4 del anillo tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo enlazado a través de la posición C_4 del anillo tetrapiranilo;

70

(g) Y es una sulfonamida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, en donde R^9 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o fenilo, o R^9 es arilo $C_{6 \text{ o } 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^9 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 grupos fluoro, NR^6R^7, o (CO)OH, o R^9 es un anillo heteroaromático opcionalmente sustituido hasta dos veces con halo ciano, nitro, hidroxi, o alcoxi C_{1-6}; o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo;

(h) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, en donde R^{14} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o fenilo, o R^9 es arilo $C_{6 \text{ o } 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6},

cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho arilo $C_{6\ o\ 10}$, en la definición de R^{10} y R^{11} se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; y R^{10} y R^{11} se toman conjuntamente con el carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R^{10} y R^{11} se combinan como O;

(i) p = 0 o 1;

(j) R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, arilo $C_{6\ o\ 10}$, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, en donde R^{14} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o fenilo; o R^{14} es arilo $C_{6\ o\ 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente

sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, en la definición de R^{12} y R^{13} se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; y R^{12} y R^{13} se toman conjuntamente con el carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nOR^8$;

(k) R^{20} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, en donde R^{14} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o fenilo; o R^{14} es arilo $C_{6 \text{ o } 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, en la definición de R^{12} y R^{13} se

encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

(l) n = 0-4;

(m) V se selecciona de O, S, o NH;

(n) cuando V es O o S, W se selecciona de O, NR^{15} o CR^{15}; cuando V es NH, W se selecciona de , NR^{15} o CR^{15}; en donde R^{15} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

(o) la línea punteada representa un doble enlace opcional;

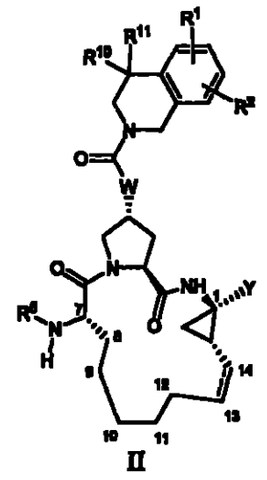
(p) R^{21} es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o fenilo; o R^{21} es arilo $C_{6 \text{ o } 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{21} es piridal, pirimidal, tienil, fluranil,

71

tiazolil, oxazolil, fenoxi, tiofenoxi; y

(q) R^{22} es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro o fenilo.

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general II:



II

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^5 es $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$;

(c) R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10} o fenilo;

(d) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10} o 3-tetrahidrofurilo.

75

72

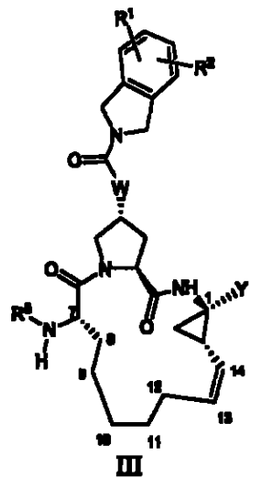
(e) Y es una sulfonamida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, en donde R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-3} o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos;

(f) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo alquilo C_{1-3}, o R^{10} y R^{11} se toman conjuntamente con el carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

(g) W se selecciona de O o NH; y

(h) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general III:



III

en donde

96

73

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^4 es H

(c) R^5 es $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$;

(d) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10} o tetrahidrofurilo;

(e) Y es una sulfonamida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, en donde R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-3} o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos;

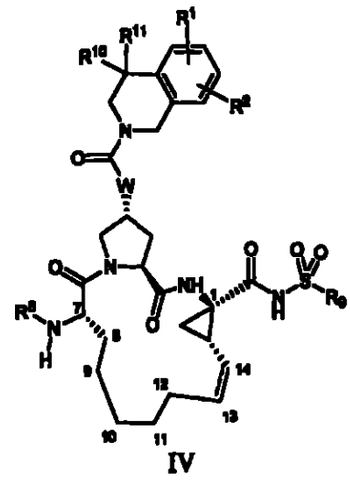
(f) W se selecciona de O o NH;

(g) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general IV:

77

74



IV

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^5 es $C(O)OR^8$, o $C(O)NHR^8$;

(c) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6}, o tetrahidrofurilo;

(d) R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(e) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, o R^{10} y R^{11} se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

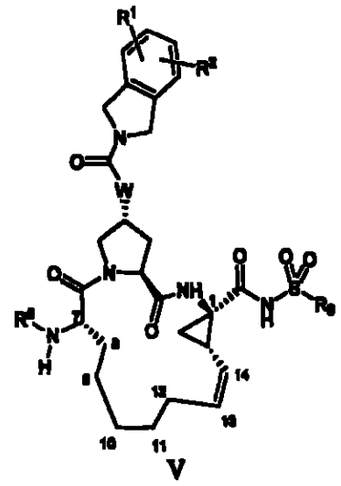
(f) W se selecciona de O o NH; y

(g) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

78

75

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general V:



V

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^5 es $C(O)OR^8$, o $C(O)NHR^8$;

(c) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6}, o tetrahidrofurilo;

(d) R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(e) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{4-5}.

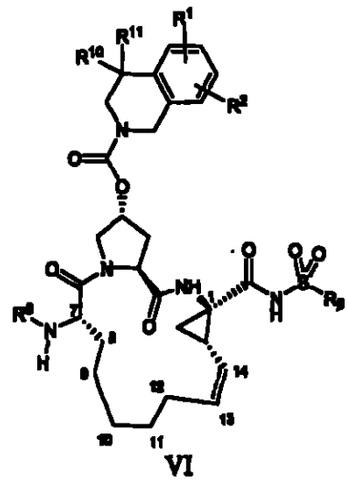
(f) W se selecciona de O o NH

(g) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

79

76

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general VI:



VI

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, cloro, fluoro, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^5 es $C(O)OR^8$, o $C(O)NHR^8$;

(c) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6};

(d) R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

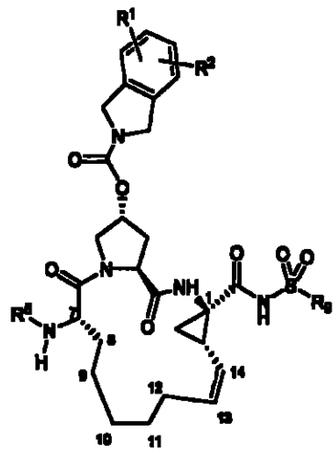
(e) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, o R^{10} y R^{11} se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo.

(f) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

80

77

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general VII:



VII

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, cloro, fluoro, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^5 es $C(O)OR^8$, o $C(O)NHR^8$;

(c) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6};

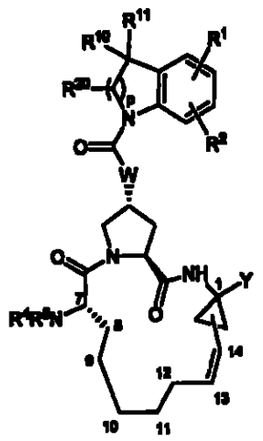
(d) R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(e) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general VIII:

81

78



en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^4 es H;

(c) R^5 es $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$;

(d) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10} o 3-tetrahidrofurilo;

(e) Y es una sulfonamida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, en donde R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, o fenilo, que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-3}, o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo;

(f) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, o R^{10} y R^{11} se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

82

79

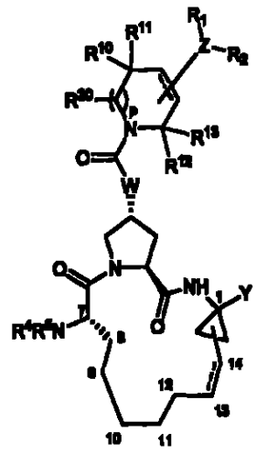
(g) R^{20} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, en donde R^{14} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o fenilo, o R^{14} es arilo $C_{6 \text{ o } 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, en la definición de R^{12} y R^{13} se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

(h) W se selecciona de O o NH;

(i) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general IX:

80



en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^4 es H;

(c) R^5 es $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$;

(d) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10} o 3-tetrahidrofurilo;

(e) Y es una sulfonamida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, en donde R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, o fenilo, que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-3}, o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo;

(f) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, o R^{10} y R^{11} se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos para formar

84

81

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

(g) R^{20} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, en donde R^{14} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o fenilo, o R^{14} es arilo $C_{6 \text{ o } 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, en la definición de R^{12} y R^{13} se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

(h) W se selecciona de O o NH;

(i) la línea punteada representa un enlace doble; y

(j) en donde Z es un sistema de anillo arilo heteroarilo fusionado o anexado.

La presente invención proporciona además

85

composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que contienen compuestos de las fórmulas generales I-VIII, y sales, ésteres u otros derivados de los mismos. La composición farmacéutica sujeto contiene un compuesto sujeto; y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se conoce en la técnica una amplia variedad de excipientes farmacéuticamente aceptables y no necesitan tratarse en detalle en la presente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se han descrito ampliamente en una diversidad 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 et al., eds. 7ª ed., Lippincott, Williams & Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe et al., Eds., 3ª ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes, se encuentran fácilmente disponibles al público. Además, las sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables tales como agentes de ajuste de pH y amortiguadores, agentes de ajuste de tonicidad, estabilizadores, agentes humectantes y lo similar, se encuentran fácilmente disponibles al público.

En muchas modalidades, el compuesto sujeto inhibe la actividad enzimática de una proteasa NS3 del virus de

hepatitis C (HCV). Puede determinarse fácilmente si un compuesto sujeto inhibe la NS3 de HCV utilizando cualquier método conocido. Los métodos típicos implican la determinación de si una poliproteína de HCV u otro polipéptido que comprende un sitio de reconocimiento de NS3 se divide por medio de NS3 en presencia del agente. En muchas modalidades, el compuesto sujeto inhibe la actividad enzimática de NS3 por 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.

En muchas modalidades el compuesto sujeto inhibe la actividad enzimática de proteasa NS3 de HCV con un IC_{50} de menos que aproximadamente 50 m, e.g., un compuesto sujet inhibe la proteasa NS3 de HCV con un IC_{50} de menos que aproximadamente 40 m, menos que aproximadamente 25 m, menos que aproximadamente 10 m, menos que aproximadamente 1 m, menos que aproximadamente 100 nM, menos que aproximadamente 80 nM, menos que aproximadamente 60 nM, menos que aproximadamente 50 nM, menos que aproximadamente 25 nM, menos que aproximadamente 10 nM, o menos que aproximadamente 1 nM,

o menos.

En muchas modalidades, el compuesto sujeto inhibe la replicación viral de HCV. Por ejemplo, el compuesto sujeto inhibe la replicación viral de HCV por 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 99%, o más en comparación con la replicación viral de HCV en ausencia del compuesto. Puede determinarse si un compuesto sujeto inhibe la replicación viral de HCV utilizando métodos conocidos en la técnica, incluyendo un análisis de replicación viral in vitro.

TRATAMIENTO DE UNA INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS

Los métodos y composiciones descritos en la presente son generalmente útiles en el tratamiento de una infección por HCV.

Puede determinarse si un método sujeto es efectivo para tratar una infección por HCV mediante una reducción en la carga viral, una reducción en el tiempo para seroconversión (virus no detectable en el suero de un paciente), un incremento en la proporción de respuesta viral sostenida a la terapia, una reducción de la morbidez y mortalidad en resultados clínicos, u otro indicador de

respuesta a la enfermedad.

En general, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es efectiva para reducir la carga viral o lograr una respuesta viral sostenida a la terapia.

Puede determinarse si un método sujeto es efectivo para tratar una infección por HCV midiendo la carga viral, o midiendo un parámetro asociado con la infección por HCV, incluyendo, pero sin limitarse a, fibrosis hepática, elevaciones en los niveles de transaminasa en suero, y la actividad necroinflamatoria en el hígado. Se tratan abajo en detalle indicadores de fibrosis hepática.

El método implica la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, opcionalmente en combinación con una cantidad efectiva de uno o más agentes antivirales adicionales. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es efectiva para reducir las titulaciones virales a niveles no detectables, e.g., a aproximadamente 1000 hasta aproximadamente 5000, a aproximadamente 500 hasta aproximadamente 1000, o a aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 copias genómicas/ml en suero. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la

fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es efectiva para reducir la carga viral a menos que 100 copias genómicas/ml en suero.

En algunas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es efectiva para lograr una reducción de 1.5-log, 2-log, 2.5-log, 3-log, 3.5-log, 4-log, 4.5-log, o 5-log, en la titulación viral en el suero del individuo.

En algunas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es efectiva para lograr una respuesta viral sostenida, e.g., ARN HCV no detectable (e.g., menos que aproximadamente 500, menos que aproximadamente 400, menos que aproximadamente 200, o menos que aproximadamente 100 copias genómicas por mililitro en suero) encontrada 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 aproximadamente cuatro meses, al menos aproximadamente cinco meses, o al menos aproximadamente seis meses siguientes al cese de la terapia.

Como se anotó anteriormente, puede determinarse si un método sujeto es efectivo para tratar una infección por HCV midiendo un parámetro asociado con la infección por HCV,

tal como fibrosis hepática. Se tratan abajo en detalle métodos para determinar la extensión de fibrosis hepática. En algunas modalidades, el nivel de un marcador en suero de fibrosis hepática indica en grado de fibrosis hepática.

Como un ejemplo no limitante, se miden los niveles de alanina aminotransferasa en suero (ALT) utilizando análisis estándar. En general, un nivel de ALT de menos que aproximadamente 45 unidades internacionales se considera normal. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad efectiva para reducir los niveles de ALT a menos que aproximadamente 45 IU/ml en suero.

Una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad efectiva para reducir el nivel en suero de un marcador de fibrosis hepática por 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 70%, o al menos aproximadamente 80% o más, en comparación con el nivel del marcador en un individuo no tratado, o en un

individuo tratado con placebo. Los métodos para medir los marcadores en suero incluyen métodos en base inmunológica, e.g., análisis inmunoabsorbentes enlazados a enzima (ELISA), radioinmunoanálisis, y lo similar, utilizando un anticuerpo específico para un marcador en suero dado.

En muchas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, y un agente antiviral adicional, es una cantidad sinergística. Como se utiliza en la presente, una "combinación sinergística" o una "cantidad sinergística" de un compuesto de la fórmula I y un agente antiviral adicional es una dosis combinada que es más efectiva en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una infección por HCV que la mejora del incremento en el resultado del tratamiento que pudiera predecirse o esperarse de una combinación meramente aditiva de (i) el beneficio terapéutico o profiláctico del compuesto de la fórmula I al administrarse en esa misma dosis que la monoterapia y (ii) el beneficio terapéutico o profiláctico del agente antiviral adicional al administrarse en la misma dosis que la monoterapia.

En algunas modalidades de la invención, una cantidad seleccionada de un compuesto de la fórmula I y una cantidad seleccionada de un agente antiviral adicional, son efectivas al utilizarse en terapia de combinación para una enfermedad, pero la cantidad seleccionada del compuesto de la

fórmula I y/o la cantidad seleccionada del agente antiviral adicional es ineficaz al utilizarse en monoterapia para la enfermedad. De esta manera, la invención abarca (1) regímenes en los cuales una cantidad seleccionada del agente antiviral adicional mejora el beneficio terapéutico de una cantidad seleccionada del compuesto de la fórmula I al utilizarse en terapia de combinación para una enfermedad, en donde la cantidad seleccionada del agente antiviral adicional no proporciona ningún beneficio terapéutico al utilizarse en monoterapia para la enfermedad (2) regímenes en los cuales la cantidad seleccionada del compuesto de la fórmula I mejora el beneficio terapéutico de una cantidad seleccionada del compuesto de la fórmula I al utilizarse en terapia de combinación para una enfermedad, en donde la cantidad seleccionada del compuesto de la fórmula I no proporciona ningún beneficio terapéutico al utilizarse en monoterapia para la enfermedad y (3) regímenes en los cuales la cantidad seleccionada del compuesto de la fórmula I y la cantidad seleccionada del agente antiviral adicional proporcionan un beneficio terapéutico al utilizarse en terapia de combinación para una enfermedad, en donde cada una de las cantidades seleccionadas del compuesto de la fórmula I y del agente antiviral adicional, respectivamente, no proporcionan ningún beneficio terapéutico al utilizarse en monoterapia para la enfermedad. Como se utiliza en la presente, debe entenderse

90

que una "cantidad sinergísticamente efectiva" de un compuesto de la fórmula I y un agente antiviral adicional, y sus equivalentes gramaticales, incluye cualquier régimen abarcado por cualquiera de (1)-(3) anteriores.

Fibrosis

La presente invención proporciona métodos para tratar fibrosis hepática (incluyendo formas de fibrosis hepática resultantes de, o asociadas con la infección por HCV), implicando generalmente la administración de una cantidad terapéutica de un compuesto de la fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales. Las cantidades efectivas de los compuestos de la fórmula I, con y sin uno o más agentes antivirales adicionales, así como los regímenes de dosis, son como se trata abajo.

Se determina si el tratamiento con un compuesto de la fórmula I y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es efectivo para reducir la fibrosis hepática mediante cualquiera de un número de técnicas muy establecidas para la medición de fibrosis hepática y la función hepática. La reducción de la fibrosis hepática se determina analizando una muestra de biopsia del hígado. Un análisis de una biopsia de hígado comprende evaluaciones de dos componentes principales: necroinflamación evaluada por "grado" como una medida de la severidad y actividad progresiva de la enfermedad, y las lesiones de fibrosis y la remodelación

91

parenquimal o vascular evaluada por "etapa" reflejando el progreso de la enfermedad a largo plazo. Ver, e.g., Brunt (2000) Hepatol. 31:241:246; y METAVIR (1994) Hepatology 20:15-20. En base a análisis de la biopsia de hígado, se asigna una marca. Existe un número de sistemas de marcación estandarizados que proporcionan una evaluación cuantitativa del grado y la severidad de la fibrosis. Estos incluyen los sistemas de marcación METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig, y Isahak.

El sistema de marcación METAVIR se basa en el análisis de diversas características de una biopsia de hígado, incluyendo fibrosis (fibrosis portal, fibrosis centrilobular, y cirrosis); necrosis (necrosis piecemeal y lobular, retracción lobular, retracción acidofílica, y degeneración de globo); inflamación (inflamación del tracto portal, agregados de linfoide portal, y distribución de la inflamación portal); cambios en el conducto biliar; y el índice Knodell (marcaciones de necrosis periportal, necrosis lobular, inflamación portal, fibrosis y actividad total de la enfermedad). Las definiciones de cada etapa en el sistema METAVIR son como sigue: marcación: 0, sin fibrosis; marcación: 1, agrandamiento estrellado del tracto portal pero sin formación de septa; marcación: 2, agrandamiento del tracto portal con formación rara de septa; marcación: 3 numerosas septa sin cirrosis; y marcación: 4 cirrosis.

El sistema de marcación de Knodell, también llamado el Índice de Actividad de Hepatitis, clasifica especímenes en base a marcaciones en cuatro categorías de características histológicas: I. necrosis periportal y/o de puente; II. Degradación intralobular y necrosis focal; III. Inflamación portal; y IV. Fibrosis. En el sistema de etapas de Knodell, las marcaciones son como sigue: marcación: 0, sin fibrosis; marcación: 1, fibrosis suave (expansión del portal fibroso); marcación: 2, fibrosis moderada; marcación: 3, fibrosis severa (fibrosis de puente); y marcación: 4, cirrosis. Entre más alta es la marcación, más severo es el daño al tejido del hígado. Knodell (1981) Hepatol. 1:431.

En el sistema de marcación Scheuer las marcaciones son como sigue: marcación: 0, sin fibrosis; marcación: 1 tractos portales fibróticos agrandados; marcación: 2, septa periportal o portal-portal, pero arquitectura intacta; marcación: 3, fibrosis con distorsión arquitectónica, pero sin cirrosis obvia; marcación: 4, cirrosis probable o definitiva. Scheuer (1991) J. Hepatol. 13:372.

El sistema de marcación Ishak se describe en Ishak (1995) J. Hepatol. 22:696-699. Etapa 9, sin fibrosis; Etapa 1, expansión fibrosa de algunas áreas portales, con o sin septa fibrosa corta; etapa 2, expansión fibrosa de la mayoría de las áreas portales, con o sin septa fibrosa corta; etapa 3, expansión fibrosa de la mayoría de las áreas portales con

93

puenteo ocasional de portal a portal (P-P); etapa 4, expansión fibrosa de las áreas portales con marcado puenteo (P-P) así como portal-central (P-C); etapa 5, marcado puenteo (P-P y/o P-C) con nódulos ocasionales (cirrosis incompleta); etapa 6, cirrosis probable o definitiva.

El beneficio de la terapia anti-fibrótica también puede medirse y evaluarse utilizando el sistema de marcación Child-Pugh que comprende un sistema de punto multicomponente en base a anormalidades en el nivel de bilirrubina en suero, el nivel de albúmina en suero, el tiempo de protrombina, la presencia y severidad de ascitos, y la presencia y severidad de encefalopatía. En base a la presencia y severidad de anormalidad de estos parámetros, los pacientes pueden ubicarse en una de tres categorías de severidad aumentada de la enfermedad clínica: A, B, o C.

En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que efectúa un cambio de una unidad o más en la etapa de fibrosis en base a biopsias del hígado pre y post-terapia. En modalidades particulares, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales reduce la fibrosis hepática por al menos una unidad en el sistema de marcación METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig o

97

Ishak.

De manera secundaria o indirectamente, los índices de función hepática también pueden utilizarse para evaluar la eficacia del tratamiento con un compuesto de la fórmula I. También puede medirse la evaluación morfométrica computarizada semi-automática del grado cuantitativo de fibrosis hepática en base a la coloración específica de colágeno y/o marcadores en suero de fibrosis hepática como una indicación de la eficacia de un método sujeto de tratamiento. Los índices secundarios de la función hepática incluyen pero no se limitan a, niveles de transaminasa en suero, tiempo de la protrombina, bilirrubina, conteo de plaquetas, presión portal, nivel de albúmina y evaluación de la marcación Child-Pugh.

Una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad efectiva para aumentar el índice de la función hepática por 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 70%, o al menos aproximadamente 80% o más, en comparación con el índice de la

función hepática en un individuo no tratado, o en un individuo tratado con placebo. Los expertos en la técnica pueden medir fácilmente tales índices de la función hepática, utilizando métodos de análisis estándar, muchos de los cuales se encuentran comercialmente disponibles, y se utilizan rutinariamente en aplicaciones clínicas.

Los marcadores en suero de la fibrosis hepática también pueden medirse como una indicación de la eficacia de un método sujeto de tratamiento. Los marcadores en suero de fibrosis hepática incluyen pero no se limitan a, hialuronato, péptido procolágeno II de terminación N, dominio 7S de colágeno Tipo IV, péptido de procolágeno I de terminación C, y laminina. Los marcadores bioquímicos adicionales de fibrosis hepática incluyen -2-macroglobulina, haptoglobulina, gama globulina, apolipoproteína A y gama glutamil transpeptidasa.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad efectiva para reducir el nivel en suero de un marcador de fibrosis hepática por 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 70%, o al menos aproximadamente 80% o más, en comparación con el nivel del marcador en un individuo no tratado, o en un individuo tratado con placebo. Los expertos en la técnica pueden medir fácilmente tales marcadores en suero de la fibrosis hepática, utilizando métodos de análisis estándar, muchos de los cuales se encuentran comercialmente disponibles, y se utilizan rutinariamente en aplicaciones clínicas. Los métodos para medir los marcadores en suero incluyen métodos en base inmunológica, e.g., análisis inmunoabsorbentes enlazados a enzima (ELISA), radioinmunoanálisis, y lo similar, utilizando un anticuerpo específico para un marcador en suero dado.

También pueden utilizarse análisis cuantitativos de la reserva funcional del hígado para evaluar la eficacia del tratamiento con un agonista receptor de interferón y pirfenidona (o un análogo de pirfenidona). Estos incluyen: despeje con indocianina verde (ICG), capacidad de eliminación de galactosa (GEC), prueba de aliento de aminopirina (ABT), despeje con antipirina, despeje con monoetilglicina-xilidida (MEG-X) y despeje con cafeína.

Como se utiliza en la presente, una "complicación asociada con la cirrosis del hígado" se refiere a un trastorno que es una secuela de una enfermedad hepática descompensada, i.e., o que se presenta subsecuentemente a, y

como resultado del desarrollo de la fibrosis hepática, e incluye pero no se limita a, el desarrollo de ascitos, sangrado variceal, hipertensión portal, jaundice, insuficiencia hepática progresiva, encefalopatía, carcinoma hepatocelular, falla hepática que requiere transplante de hígado, y mortalidad relacionada con el hígado.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad efectiva para reducir la incidencia de (e.g., la probabilidad de que un individuo desarrolle) un trastorno asociado con cirrosis del hígado por 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.

Los expertos en la técnica pueden fácilmente determinar si el tratamiento con un compuesto de la fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es efectivo para reducir la incidencia de un trastorno asociado con cirrosis del hígado.

La reducción en la fibrosis hepática aumenta la función hepática. Por tanto, la invención proporciona métodos para incrementar la función hepática, que implican generalmente la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales. Las funciones hepáticas incluyen, pero no se limitan a, síntesis de proteínas tales como proteínas en suero (e.g., albúmina, factores de revestimiento, alcalina fosfatasa, aminotransferasas (e.g., alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleoosidasa, y-glutaminiltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol, y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica del hígado, incluyendo, pero sin limitarse a, metabolismo de carbohidratos, metabolismo de aminoácidos y amonio, metabolismo hormonal, y metabolismo de lípidos; destoxificación de drogas exógenas; una función hemodinámica, incluyendo, hemodinámica splanchnic y portal; y lo similar.

Los expertos en la técnica pueden fácilmente establecer si aumenta la función hepática utilizando análisis muy establecidos de la función hepática. Por tanto, la síntesis de marcadores de la función hepática tales como albúmina, alcalina fosfatasa, alanina transaminasa, aspartato transaminasa, bilirrubina, y lo similar, puede evaluarse midiendo el nivel de estos marcadores en el suero, utilizando

análisis inmunológicos y enzimáticos estándar. La circulación splanchnic y la hemodinámica portal pueden medirse mediante presión de cuña portal y/o resistencia utilizando métodos estándar. Las funciones metabólicas pueden medirse midiendo el nivel de amonio en suero.

Puede determinarse si las proteínas en suero secretadas por el hígado se encuentran en un rango normal midiendo los niveles de tales proteínas utilizando análisis inmunológicos y enzimáticos estándar. Los expertos en la técnica conocen los rangos normales para tales proteínas en suero. Los siguientes son ejemplos no limitantes. El nivel normal de alanina transaminasa es de aproximadamente 45 IU por milímetro de suero. El rango normal de aspartato transaminasa es de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 unidades por litro de suero. La bilirrubina se mide utilizando análisis estándar. Los niveles normales de bilirrubina son comúnmente menores que aproximadamente 1.2 mg/dl. Los niveles de albúmina en suero se miden utilizando análisis estándar. Los niveles normales de albúmina en suero se encuentran en el rango de desde aproximadamente 35 hasta aproximadamente 55 g/l. La prolongación del tiempo de la protrombina se mide utilizando análisis estándar. El tiempo normal de protrombina es menor que aproximadamente 4 segundos más que el control.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un

compuesto de la fórmula I y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una que es efectiva para incrementar la función hepática por 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%, o al menos aproximadamente 80% o más. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad efectiva para reducir un nivel elevado de un marcador en suero de la función hepática por 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%, o al menos aproximadamente 80% o más, o para reducir el nivel de marcador en suero de la función hepática a un rango normal. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es también una cantidad efectiva para incrementar un nivel reducido de un marcador en suero de la función hepática por 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%, o al menos aproximadamente 80% o

101

más, o para incrementar el nivel de marcador en suero de la función hepática a un rango normal.

Agonistas del receptor de interferón Tipo I

En cualquiera de los métodos antes descritos, en algunas modalidades, se administra un agonista del receptor de interferón Tipo I. Los agonistas del receptor de interferón Tipo I incluyen un IFN- ; un IFN- ; un IFN-tau; un IFN- ; agonistas de anticuerpo específicos para un receptor de interferón Tipo I; y cualquier otro agonista de receptor de interferón Tipo I, incluyendo agonistas no polipéptido.

Interferón-Alfa

Puede utilizarse cualquier IFN- conocido en la presente invención. El término "interferón-alfa" como se utiliza en la presente se refiere a una familia de polipéptidos relacionados que inhiben la replicación viral y la proliferación celular y modulan la respuesta inmune. El término "IFN- " incluye IFN- de origen natural, IFN- sintético; IFN- derivatizado (e.g., IFN- pegilado, IFN- glicosilado y lo similar); y análogos de IFN- de origen natural o sintético; esencialmente cualquier IFN- que tiene propiedades antivirales, como se describió para el IFN- de origen natural.

Los alfa interferones adecuados incluyen, pero no se limitan a, IFN- de origen natural (incluyendo pero sin limitarse a, IFN- 2a de origen natural, IFN- 2b); interferón

105

102

recombinante alfa-2b tal como interferón Intron-A disponible de Schering Corporation, Kenilworth, NJ.; interferón recombinante alfa-2a tal como interferón Roferon disponible de Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ.; interferón recombinante alfa-2C tal como Berofor alfa 2 interferón disponible de Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, C nn,; interferón alfa-n1, una mezcla purificada de alfa interferones naturales tales como Sumiferon disponible de Sumitomo, Japón o como Wellferon interferon alfa-n1 (INS) disponible de Glaxo-Wellcome Ltd., Londres, Gran Bretaña; e interferón alfa-n3 una mezcla de alfa interferones naturales elaborada por Interferon Sciences y disponible de Purdue Frederick Co., Norwalk, Conn., bajo el nombre comercial de Alferon.

El término "IFN- " abarca también IFN- de consenso. El IFN- de consenso (referido también como "CIFN" e "IFN-con" e "interferón de consenso" abarca, pero sin limitarse a las secuencias de aminoácidos designadas IFN-con1, IFN-con2 e IFN-con3 que se describen en las Patentes de E.U. Nos. 4,695,623 y 4,o897,471; y el interferón de consenso como se define por la determinación de una secuencia de consenso de alfa interferones de origen natural (e.g., Ingergen®, InterMine, Inc., Brisbane, Calif.). IFN-con1 es el agente interferón de consenso en el producto Infergen® alfacon-1. El producto de interferón de consenso Infergen®

103

se refiere en la presente por su nombre comercial (Infergen®) o por su nombre genérico (interferón alfacon-1). Las secuencias de ADN que codifican para IFN-con pueden sintetizarse como se describió en las patentes antes mencionadas u otros métodos estándar. El uso de CIFN es de particular interés.

También son adecuados para su uso en la presente invención los polipéptidos de fusión que comprenden un IFN- y un polipéptido heterólogo. Los polipéptidos IFN- de fusión adecuados incluyen, pero no se limitan a, Albuferon-alpha™ (un producto de fusión de albúmina humana e IFN- ; Human Genome Sciences; ver, e.g., Osborn et al., (2002) J. Pharmacol. Exp. Therap. 303:540-548). También son adecuadas para su uso en la presente invención las formas de evasión de gen de IFN- . Ver, e,g., Masci et al., (2003) Curr. Oncol. Rep. 5:108-113.

Interferón-Alfa pegilado

El término "IFN- " también abarca derivados de IFN- que se encuentran derivatizados (e.g., se encuentran químicamente modificados) para alterar ciertas propiedades tales como la vida media en suero. Como tal, el término "IFN- " incluye IFN- glicosilado; IFN- derivatizado con polietilen glicol ("IFN- PEGilado") y lo similar. El IFN- PEGilado y los métodos para prepararlo se tratan, e.g., en las Patentes de E.U. Nos. 5,382,657; 5,981,709; y 5,951,974.

107

104

El IFN- PEGilado abarca conjugados de PEG y cualquiera de las moléculas de IFN- antes descritas incluyendo, pero sin limitarse a, PEG conjugado a interferón alfa-2a (Roferon, Hoffman La Roche, Nutley, NJ.), interferón alfa 2b (Intron, Schering-Plough, Madison, NJ.), interferón alfa-2c (Berofor Alpha, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania); y el interferón de consenso definido por determinación de una secuencia de consenso de alfa interferones de origen natural (Infergen®, InterMune, Inc., Brisbane, Calif.).

Cualquiera de los polipéptidos IFN- antes mencionados puede modificarse con uno o más residuos de polietilen glicol, i.e., PEGilados. La molécula PEG de un polipéptido IFN- PEGilado se conjuga a una o más cadenas de aminoácidos del polipéptido IFN- . En algunas modalidades, el IFN- PEGilado contiene un residuo PEG solo en un aminoácido. En otras modalidades, el IFN- PEGilado contiene un residuo PEG en dos o más aminoácidos, e.g., el IFN- contiene un residuo PEG unido a dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez diferentes residuos de aminoácido.

El IFN- puede acoplarse directamente a PEG (i.e., sin un grupo de enlace) a través de un grupo aminoácido, un grupo sulfhidrilo, un grupo hidroxilo, o un grupo carboxilo.

En algunas modalidades, el IFN- PEGilado se encuentra pegilado en o cerca de la terminación amino

108

105

(terminación N) del polipéptido IFN- , e.g., el residuo PEG se encuentra conjugado al polipéptido IFN- en uno o más de los residuos de aminoácido desde el aminoácido 1 hasta el aminoácido 4, o del aminoácido 5 a aproximadamente el 10.

En otras modalidades, el IFN- PEGilado se encuentra pegilado en uno o más residuos de aminoácido de aproximadamente 10 a aproximadamente 28.

En otras modalidades, el IFN- PEGilado se encuentra pegilado en o cerca de la terminación carboxilo (terminación C) del polipéptido IFN- , e.g., en uno o más residuos de los aminoácidos 156-166 o de los aminoácidos 150 a 155.

En otras modalidades, el IFN- PEGilado se encuentra pegilado en uno o más residuos de aminoácido en uno o más residuos de los aminoácidos 100-114.

La derivatización de polietilen glicol de los residuos de aminoácido en o cerca de los dominios de sitio de enlace de receptor y/o activos de la proteína IFN- puede romper el funcionamiento de estos dominios. En ciertas modalidades de la invención, los aminoácidos en los cuales va a evitarse la PEGilación incluyen residuos de aminoácido del aminoácido 30 al aminoácido 40; y residuos de aminoácido del aminoácido 113 al aminoácido 149.

En algunas modalidades, PEG se encuentra unido a IFN- a través de un grupo de enlace. El grupo de enlace es

106

cualquier grupo de enlace biocompatible, en donde "biocompatible" indica que el compuesto o grupo es no tóxico y puede utilizarse in vitro o in vivo sin ocasionar daño, malestar, enfermedad, o muerte. PEG puede encontrarse unido al grupo de enlace, por ejemplo, a través de un enlace éter, un enlace éster, un enlace tiol, o un enlace amida. Los grupos de enlace biocompatibles adecuados incluyen, pero no se limitan a, un grupo éster, un grupo amida, un grupo imida, un grupo carbamato, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un carbohidrato, un grupo succinimida (incluyendo, por ejemplo, succinimidil succinato (SS), succinimidil propionato (SPA), succinimidil butanoato (SBA), succinimidil carboximetilato (SCM), succinimidil succinamida (SSA), o N-hidroxi succinimida (NHS), un grupo epóxido, un grupo oxicarbonilimidazolo (incluyendo, por ejemplo, carbonildimidazolo (CDI), un grupo nitro fenilo (incluyendo, por ejemplo, nitrofenil carbonato (NPC), o triclorofenil carbonato (TPC), un grupo trisilato, un grupo aldehído, un grupo isocianato, un grupo vinilsulfona, un grupo tirosina, un grupo cisteína, un grupo histidina o una amina primaria.

Los métodos para elaborar PEGs activados por éster, succinimidil propionato (SPA) y succinimidil butanoato (SBA) se describen en la Pat. de E.U. No. 5,672,662 (Harris et al.,) y WO 97/03106.

Se conocen en la técnica métodos para unir un PEG a

un polipéptido IFN- , y puede utilizarse cualquier método conocido. Ver, por ejemplo, Park et al., Anticancer Res. 1:373-376 (1981); Zaplilsky y Lee, Polyethylene Glycol Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications, J. M. Harris, ed., Plenum Press, NY, Capítulo 21 (1992); Patente de E.U. No. 5,985,265; Pat. de E.U. No. 5,672,662 (Harris et al.) y WO 97/03106.

El IFN- pegilado, y los métodos para su elaboración, se tratan e.g., en las Patentes de E.U. Nos. 5m382,657; 5,981,709; 5,985,265; y 5,951,974. El IFN-pegilado abarca conjugados de PEG y cualquiera de las moléculas de IFN- anteriormente descritas, incluyendo, pero sin limitarse a, PEG conjugado a interferón alfa-2a (Roferon, Hoffman LaRoche, Nutley, N.J.), en donde Roferon PEGilado se conoce como Pegasys (Hoffman LaRoche); interferón alfa-2b (Intron, Schering-Plough, Madison N.J.), en donde Intron PEGilado se conoce como PEG-Intron (Schering-Plough); interferón alfa-2c (Berofor Alpha, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania); e interferón de consenso (CIFN) como se define por determinación de una secuencia de consenso de alfa interferones de origen natural (Infergen®, InterMune, Inc., Brisbane, Calif.), en donde Infergen PEGilado se refiere como PEG-Infergen.

En muchas modalidades, el PEG es una molécula PEG monometoxi que se reactiva con grupos amina primaria en el

polipéptido IFN- . Se conocen en la técnica métodos para modificar polipéptidos con PEG monometoxi a través de una alquilación reductiva. Ver, e.g., Chamow et al., (1994) Bioconj. Chem. 5:133-140.

En un ejemplo no limitante, PEG se enlaza a IFN- a través de un grupo de enlace SPA. Los ésteres SPA de PEG, y métodos para elaborarlos se describen en la Patente de E.U: No. 5,672,662. Los enlaces SPA proporcionan un enlace a grupos amina libre del polipéptido IFN- .

Por ejemplo, una molécula PEG se une de manera covalente a través de un enlace que comprende un enlace amida entre un grupo propionil del residuo PEG y el grupo amino epsilon de un residuo lisina de superficie expuesta en el polipéptido IFN- . Tal enlace puede formarse, e.g., mediante condensación de un éster activado de ácido -metoxi omega propanoico de PEG (mPEGspa).

Como un ejemplo no limitante, un conjugado CIFN monopegilado preferido para su uso en la presente tiene un residuo PEG lineal de aproximadamente 30 kD unido a través de un enlace covalente al polipéptido CIFN, en donde el enlace covalente es un enlace amida entre un grupo propionil del residuo PEG y el grupo amino epsilon de un residuo lisina de superficie expuesta en el polipéptido CIFN, en donde el resido lisina de superficie expuesta se selecciona de lys^{31}, lys^{50}, lys^{71}, lys^{84}, lys^{121}, lys^{122}, lys^{134}, lys^{135} y lys^{165}, y el

enlace amida se forma por condensación de un éster activado de ácido -metoxi omega propanoico de PEG.

Polietilen Glicol

El polietilen glicol adecuado para conjugación a un polipéptido IFN- es soluble en agua a temperatura ambiente, y tiene la fórmula general $R(O-CH_2-CH_2)_nO-R$, en donde R es hidrógeno o un grupo protector tal como un grupo alquilo o alcanol, y en donde n es un entero de 1 a 1000. Cuando R es un grupo protector, tiene generalmente de 1 a 8 carbonos.

En muchas modalidades, PEG tiene al menos un grupo hidroxilo, e.g., un grupo de terminación hidroxilo, cuyo grupo hidroxilo se modifica para generar un grupo funcional que es reactivo con un grupo amino, e.g., un grupo amino epsilon de un residuo lisina, un grupo amino libre en la terminación N de un polipéptido, o cualquier otro grupo amino tal como un grupo amino de asparagina, glutamina, arginina o histidina.

En otras modalidades, PEG se derivatiza de manera que sea reactivo con grupos carboxilo libre en el polipéptido IFN- , e.g., el grupo carboxilo libre en la terminación carboxilo del polipéptido IFN- . Los derivados de PEG adecuados que son reactivos con el grupo carboxilo libre en la terminación carboxilo de IFN- incluyen, pero no se limitan a PEG-amina, y derivados hidrazina de PEG (e.g., PEG-$NH-NH_2$).

110

En otras modalidades, PEG se derivatiza de tal manera que comprende un grupo ácido tiocarboxílico terminal, -COSH, que reacciona selectivamente con grupos amino para generar derivados amida. Debido a la naturaleza reactiva del ácido tio, se logra la selectividad de ciertos grupos amino sobre otros. Por ejemplo, -SH exhibe suficiente capacidad de grupo de abandono en la reacción con el grupo amino de terminación N en condiciones de pH apropiadas de manera que los grupos -amino en los residuos lisina se protonan y permanecen no nucleofílicos. Por otra parte, las reacciones bajo condiciones adecuadas de pH pueden hacer que algunos de los residuos lisina accesibles reaccionen con selectividad.

En otras modalidades, el PEG comprende un éster reactivo tal como un N-hidroxi succinimidato al final de la cadena PEG. Tal molécula PEG que contiene N-hidroxi succinimidato reacciona con grupos amino selectos en condiciones particulares de pH tales como neutro 6.5-7.5. por ejemplo, los grupos amino de terminación N pueden modificarse selectivamente bajo condiciones de pH neutro. Sin embargo, si la reactividad del reactivo fuera extrema, también pueden reaccionar los grupos NH_2 accesibles de lisina.

El PEG puede conjugarse directamente al polipéptido IFN- , o a través de un enlazador. En algunas modalidades, se agrega un enlazador al polipéptido IFN- , formando un

111

polipéptido IFN- modificado por el enlazador. Tales enlazadores proporcionan diversas funcionalidades, e.g., que los grupos reactivos tales como los grupos sulfhidrilo, amino o carboxilo acoplen el reactivo PEG al polipéptido IFN- modificado por el enlazador.

En algunas modalidades, el PEG conjugado al polipéptido IFN- es lineal. En otras modalidades, el PEG conjugado al polipéptido IFN- es ramificado. Los derivados de PEG ramificados tales como los descritos en la Pat. de E.U. No. 5,643,575, "star-PEGs" y los PEGs de brazos múltiples tales como los descritos en Shearwater Polymers, Inc., catálogo, "Polyethylene Glicol Derivatives 1997-1998", star PEGs se describen en la técnica incluyendo, e.g., en la Patente de E.U: No. 6,046,305.

Se utiliza generalmente PEG que tiene un peso molecular en un rango de aproximadamente 2 kDa a aproximadamente 100 kDa, en donde el término "aproximadamente", en el contexto de PEG, indica que en preparaciones de polietilen glicol, algunas moléculas pesan más, algunas menos, que el peso molecular definido. Por ejemplo, el PEG adecuado para su conjugación a IFN- tiene un peso molecular de desde aproximadamente 2 kDa hasta aproximadamente 5 kDa, desde aproximadamente 5 kDa hasta aproximadamente 10 kDa, desde aproximadamente 10 kDa hasta aproximadamente 15 kDa, desde aproximadamente 15 kDa hasta

112

aproximadamente 20 kDa, desde aproximadamente 20 kDa hasta aproximadamente 25 kDa, desde aproximadamente 25 kDa hasta aproximadamente 30 kDa, desde aproximadamente 30 kDa hasta aproximadamente 40 kDa, desde aproximadamente 40 kDa hasta aproximadamente 50 kDa, desde aproximadamente 50 kDa hasta aproximadamente 60 kDa, desde aproximadamente 60 kDa hasta aproximadamente 70 kDa, desde aproximadamente 70 kDa hasta aproximadamente 80 kDa, desde aproximadamente 80 kDa hasta aproximadamente 90 kDa, o desde aproximadamente 90 kDa hasta aproximadamente 100 kDa.

Preparación de conjugados PEG-IFN-

Como se trató anteriormente, el residuo PEG puede unirse, directamente o a través de un enlazador, a un residuo aminoácido en o cerca de la terminación N, internamente, o en o cerca de la terminación C del polipéptido IFN- . La conjugación puede llevarse a cabo en solución o en la fase sólida.

Enlace en terminación N

Se conocen en la técnica métodos para unir un residuo PEG a un residuo aminoácido en o cerca de la terminación N de un polipéptido IFN- . Ver e.g., Patente de E.U. No. 5,985,265.

En algunas modalidades, se utilizan métodos conocidos para obtener selectivamente un IFN- químicamente modificado de terminación N. Por ejemplo, puede utilizarse

113

un método de modificación de proteína por alquilación reductiva que explota la reactividad diferencial de diferentes tipos de grupos amino primarios (lisina contra terminación N) disponible para derivatización en una proteína particular. Bajo condiciones de reacción apropiadas, se logra una derivatización sustancialmente selectiva de la proteína en la terminación N con un grupo carbonilo que contiene polímero. La reacción se lleva a cabo a un pH que permite tomar ventaja de las diferencias pK_a entre los grupos -amino de los residuos lisina y las del grupo -amino del residuo de terminación N de la proteína. Mediante tal unión por derivatización selectiva de un residuo PEG al IFN- se controla: la conjugación con el polímero que tiene lugar predominantemente en la terminación N del IFN- y sin una modificación significativa de otros grupos reactivos, tales como los grupos amino de cadena lateral lisina.

Enlace en terminación C

Los procedimientos de acoplamiento específico a la terminación N tales como los descritos en la Patente de E.U. No. 5,985,265 proporcionan predominantemente productos monoPEGilados. Sin embargo, los procedimientos de purificación ayudan a retirar el exceso de reactivos y los productos PEGilados menores multiplicados retiran los polipéptidos bloqueados de terminación N. En términos de terapia, tales procesos conducen a incrementos significativos

en los costos de fabricación. Por ejemplo, el examen de la estructura de la muy caracterizada secuencia de aminoácidos de polipéptido CIFN Infergen® Alfacon-1, revela que la unión es de aproximadamente 5% en la terminación carboxilo y por tanto solo existe una secuencia principal de terminación C. por tanto, en algunas modalidades, no se utiliza el IFN-pegilado de terminación N; en su lugar, el polipéptido IFN-se encuentra pegilado en la terminación C.

Un procedimiento sintético así como terapéutico efectivo para obtener un producto Infergen pegilado se contempla en consecuencia como sigue:

Un reactivo PEG selectivo para la terminación C puede prepararse con o sin separadores. Por ejemplo, puede utilizarse como material de inicio polietilen glicol modificado como metil éter en un extremo y que tiene una función amino en el otro extremo.

Puede llevarse a cabo la preparación u obtención de una carbodiimida soluble en agua como agente de condensación. El acoplamiento de IFN- (e.g., Infergen® Alfacon-1 CIFN o interferón de consenso) con una carbodiimida soluble en agua como reactivo de condensación, se lleva a cabo generalmente en un medio acuoso con un sistema de amortiguador adecuado a un pH óptimo para efectuar el enlace amida. Puede agregarse un PEG de alto peso molecular a la proteína de manera covalente para incrementar el peso molecular.

Los reactivos seleccionados dependerán de estudios de optimización de proceso. Un ejemplo no limitante de un reactivo adecuado es EDAC o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La solubilidad del agua de EDAC permite la adición directa a una reacción sin la necesidad de disolución previa del solvente orgánico. El exceso de reactivo y la isourea formada como producto secundario de la reacción de reticulación son ambos solubles en agua y pueden retirarse fácilmente mediante diálisis o filtración en gel. Se prepara una solución concentrada de EDAC en agua para facilitar la adición de una pequeña cantidad molar a la reacción. La solución de reserva se prepara y se utiliza inmediatamente en vista de la naturaleza lábil al agua del reactivo. La mayoría de los protocolos sintéticos en la literatura sugieren que el medio óptimo de reacción se encuentra en un rango de pH entre 4.7 y 6.0. sin embargo, las reacciones de condensación proceden sin pérdidas significativas en rendimientos de hasta un pH de 7.5. puede utilizarse agua como solvente. En vista del uso contemplado de Infergen, el medio será preferentemente amortiguador de ácido 2-(N-morfolino)etano sulfónico pre-titulado a un pH de entre 4.7 y 6.0. Sin embargo, también puede utilizarse 0.1 M fosfato en el pH de 7-7.5 en vista del hecho de que el producto se encuentra en el mismo amortiguador. Las proporciones de PEG amina a molécula IFN- se optimizan de

116

manera que el(los) residuo(s) carboxilo de terminación C se encuentren selectivamente pegilados para producir derivado(s) monopegilado(s).

Aunque el uso de PEG amina se ha mencionado anteriormente por nombre o estructura, tales derivados pretenden ser solo ejemplares, y también pueden utilizarse otros grupos tales como derivados hidrazina como PEG-NH-NH_2 que también se condensarán con el grupo carboxilo de la proteína IFN- . Además de la fase acuosa, las reacciones también pueden conducirse en fase sólida. Puede seleccionarse el polietilen glicol de una lista de compuestos de un peso molecular que varía de 300-40000. La elección de los diversos polietilen glicoles también se dictará por la eficiencia de acoplamiento y el desempeño biológico del derivado purificado in vitro e in vivo, i.e., tiempos de circulación, actividades anti virales etc.

Adicionalmente, pueden agregarse separadores adecuados a la terminación C de la proteína. Los separadores pueden tener grupos reactivos tales como SH, NH_2 o COOH para acoplarse con el reactivo PEG apropiado para proporcionar los derivados IFN- de alto peso molecular. Puede diseñarse una metodología combinada de fase sólida/solución para la preparación de interferones pegilados de terminación C. por ejemplo, la terminación C de IFN- se extiende en una fase sólida utilizando un separador Gly-Gly-Cys-NH_2, y después se

120

monopegila en solución utilizando un reactivo ditiopiridil-PEG activado de un peso molecular apropiado. Dado que el acoplamiento en la terminación C depende del bloqueo en la terminación N, los procesos y productos contemplados serán benéficos con respecto al costo (un tercio de la proteína no se lava como en los métodos de pegilación en la terminación N) y contribuirán a la economía de la terapia para tratar la infección por virus.

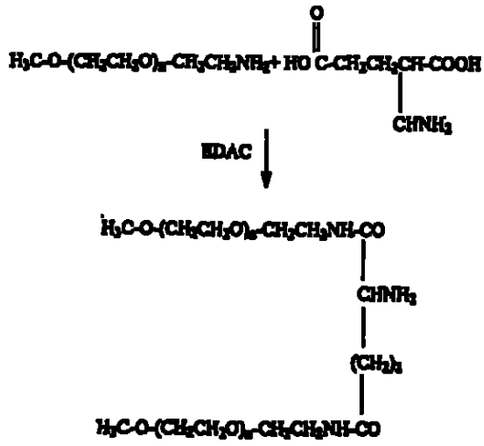
Puede existir un grupo carboxilo más reactivo de residuos de aminoácidos en cualquier otra parte en la molécula para reactivarse con el reactivo PEG y conducir a la monopegilación en ese sitio o conducir a múltiples pegilaciones además de al grupo -COOH en la terminación C del IFN- . Se contempla que estas reacciones serán mínimas a causa de la libertad estérica en el extremo de terminación C de la molécula y a la obstrucción estérica impuesta por las carbodiimidas y los reactivos PEG tal como en moléculas de cadena ramificada. En consecuencia es el modo preferente de modificación de PEG para Infergen y proteínas similares tales, naturales o expresadas en un sistema huésped, que pueden haber bloqueado las terminaciones N a grados variables para mejorar la eficiencia y mantener una mayor actividad biológica in vivo.

Otro método para lograr la pegilación en la terminación C es como sigue. La selectividad de la

118

pegilación en la terminación C se logra con un agente estéricamente obstruido que excluye las reacciones en los residuos carboxilo ya sea enterrados en las hélices o internamente en IFN- . Por ejemplo, un reactivo tal podría ser un PEG de cadena ramificada de -40 kd de peso molecular y su agente podría sintetizarse como sigue:

$OH_3C-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2NH_2$ + ácido glutámico i.e., HOCO-$CH_2CH_2CH(NH2)$-COOH se condensa con un agente adecuado e.g., diciclohexil carbodiimida o EDC soluble en agua para proporcionar un agente PEG de cadena ramificada $OH_3C-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2NHCOCH(NH_2)CH_2OCH_3-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2NHCOCH_2$.



Este reactivo puede utilizarse en exceso para acoplar el grupo amino con el libre y flexible grupo carboxilo de IFN- para formar el enlace péptido.

Si se desea, el IFN- pegilado se separa del IFN- no pegilado utilizando cualquier método conocido, incluyendo, pero sin limitarse a cromatografía de intercambio iónico,

122

119

cromatografía de exclusión por tamaño, y cualquier combinación de las mismas. Por ejemplo, cuando el conjugado PEG- IFN- es un IFN- monopegilado, los productos se separan primero mediante cromatografía de intercambio iónico para obtener material que tiene una carga característica del material monopegilado (pueden encontrarse presentes otros materiales monopegilados que tienen la misma carga aparente), y después los materiales monopegilados se separan utilizando cromatografía de exclusión por tamaño.

IFN-

El término interferón-beta ("IFN- ") incluye polipéptidos IFN- de origen natural, polipéptidos IFN- de origen no natural; y análogos de IFN- de origen natural o n natural que retienen la actividad antiviral de un IFN- original de origen natural o no natural.

Puede suministrarse cualquiera de una variedad de beta interferones mediante el método de suministro continuo de la presente invención. Los beta interferones adecuados incluyen, pero no se limitan a, IFN- de origen natural; IFN- 1a, e.g., Avonex® (Biogen, Inc.) y Rebif® /Serono, SA); IFN- 1b (Betaseron®; Berlex); y lo similar.

La formulación de IFN- puede comprenden una especie N bloqueada, en donde el aminoácido de terminación N se acila con un grupo acilo, tal como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo malonilo y lo similar. También es

120

adecuado para su uso un IFN- de consenso.

Los polipéptidos IFN- pueden producirse mediante cualquier método conocido. Las secuencias de ADN que codifican para IFN- pueden sintetizarse utilizando métodos estándar. En muchas modalidades, los polipéptidos IFN- son los productos de expresión de secuencias de ADN fabricadas transformadas o transfectadas en los huéspedes bacteriales, e.g., E. coli, o en células huésped eucarióticas (e.g., levadura; células de mamífero; tales como células CHO; y lo similar). En estas modalidades, el IFN- es (IFN- recombinante". Cuando la célula huésped es una célula huésped bacterial, el IFN- se modifica para comprenden una metionina de terminación N.

Debe entenderse que el IFN- como se describe en la presente puede comprender uno o más residuos aminoácido modificados, e.g., glicosilaciones, modificaciones químicas, y lo similar.

IFN-tau

El término interferón-tau incluye polipéptidos IFN-tau de origen natural, polipéptidos IFN-tau de origen no natural; y análogos de IFN-tau de origen natural o no natural que retienen la actividad antiviral de un IFN-tau original de origen natural o no natural.

Los interferones tau adecuados incluyen, pero no se limitan a IFN-tau de origen natural; Tauferon® (Pepgen

121

Corp.); y lo similar.

IFN-tau puede comprender una secuencia de aminoácidos como se define en cualquiera de los Nos. de Acceso GenBank P15696; P56828; P56832; P56829; P56831; Q29429; Q28595; Q28594; S08072; Q08071; Q08070; Q08053; P56830; P28169; P28172; y P28171. La secuencia de cualquier polipéptido IFN-tau conocido puede alterarse de diversas maneras conocidas en la técnica para generar cambios objetivo en la secuencia. Un polipéptido variante será comúnmente sustancialmente similar a las secuencias proporcionadas en la presente, i.e., diferirá por al menos un aminoácido, y puede diferir por al menos dos pero no más de aproximadamente diez aminoácidos. Los cambios en la secuencia pueden ser sustituciones, inserciones, o supresiones. Las sustituciones de aminoácido conservadoras incluyen típicamente sustituciones dentro de los siguientes grupos: (glicina, alanina); (valina, isoleucina, leucina); (ácido aspártico, ácido glutámico); (asparagina, glutamina); (serina, treonina); (lisina, arginina), o (fenilalanina, tirosina).

Las modificaciones de interés que pueden o no alterar la secuencia de aminoácidos primaria incluyen derivatización química de polipéptidos, e.g., acetilación o carboxilación; cambios en la secuencia de aminoácidos que introducen o retiran un sitio de glicosilación; cambios en la secuencia de aminoácidos que hacen a la proteína susceptible

125

122

a pegilación; y lo similar. También se incluyen modificaciones de glicosilación, e.g., aquellas hechas modificando los patrones de glicosilación de un polipéptido durante su síntesis y procesamiento o en etapas de procesamiento adicionales; e.g., exponiendo el polipéptido a enzimas que afectan la glicosilación, tales como enzimas de glicosilación de mamífero o de desglicosilación. También se contemplan secuencias que tienen residuos de aminoácido fosforilados, e.g., fosfotirosina, fosfoserina, o fosfotreonina.

La formulación de IFN-tau puede comprender una especie de bloqueo N, en donde el aminoácido de terminación N se acila con un grupo acilo, tal como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo malonilo, y lo similar. También es aceptable para su uso un IFN-tau de consenso.

Los polipéptidos IFN-tau pueden producirse mediante cualquier método conocido. Las secuencias de ADN que codifican para IFN-tau pueden sintetizarse utilizando métodos estándar. En muchas modalidades, los polipéptidos IFN-tau son los productos de expresión de secuencias de ADN fabricadas transformadas o transfectadas en huéspedes bacteriales, e.g., E. coli, o en células huésped eucarióticas (e.g., levadura; células de mamífero, tales como células CHO; y lo similar). En estas modalidades, si el IFN-tau es "IFN-tau recombinante". Cuando la célula huésped es una célula

126

123

huésped bacterial, el IFN-tau se modifica para comprender una metionina de terminación N.

Debe entenderse que IFN-tau como se describe en la presente puede comprender uno o más residuos modificados, e.g., glicosilaciones, modificaciones químicas, y lo similar.

IFN-

El término interferón-omega ("IFN- ") incluye polipéptido IFN- que son de origen natural; polipéptidos IFN- de origen no natural; y análogos de IFN- de origen natural o de origen no natural que retienen la actividad antiviral de un IFN- original de origen natural o de origen no natural.

Cualquier interferón omega conocido puede suministrarse mediante el método de suministro continuo de la presente invención. Los IFN- adecuados incluyen pero no se limitan a, IFN- de origen natural; IFN- recombinante, e.g., Biomed 510 (BioMedicines); y lo similar.

IFN- puede comprender una secuencia de aminoácidos como se define en el GenBank No. de Acceso NP_002168; o AAA70091. La secuencia de cualquier polipéptido IFN- conocido puede alterarse de diversas maneras conocidas en la técnica para generar cambios objetivo en la secuencia. Un polipéptido variante será sustancialmente similar a las secuencias proporcionadas en la presente, i.e., diferirá al menos en un aminoácido, y puede diferir en al menos dos pero

no más de diez aminoácidos. Los cambios en la secuencia pueden ser sustituciones, inserciones o supresiones. Las sustituciones de aminoácido conservadoras incluyen típicamente sustituciones dentro de los siguientes grupos: (glicina, alanina); (valina, isoleucina, leucina); (ácido aspártico, ácido glutámico); (asparagina, glutamina); (serina, treonina); (lisina, arginina), o (fenilalanina, tirosina).

Las modificaciones de interés que pueden o no alterar la secuencia de aminoácidos primaria incluyen derivatización química de polipéptidos, e.g., acetilación o carboxilación; cambios en la secuencia de aminoácidos que introducen o retiran un sitio de glicosilación; cambios en la secuencia de aminoácidos que hacen a la proteína susceptible a pegilación; y lo similar. También se incluyen modificaciones de glicosilación, e.g., aquellas hechas modificando los patrones de glicosilación de un polipéptido durante su síntesis y procesamiento o en etapas de procesamiento adicionales; e.g., exponiendo el polipéptido a enzimas que afectan la glicosilación, tales como enzimas de glicosilación de mamífero o de desglicosilación. También se contemplan secuencias que tienen residuos de aminoácido fosforilados, e.g., fosfotirosina, fosfoserina, o fosfotreonina.

La formulación de IFN- puede comprender una

especie de bloqueo N, en donde el aminoácido de terminación N se acila con un grupo acilo, tal como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo malonilo, y lo similar. También es aceptable para su uso un IFN- de consenso.

Los polipéptidos IFN- pueden producirse mediante cualquier método conocido. Las secuencias de ADN que codifican para IFN- pueden sintetizarse utilizando métodos estándar. En muchas modalidades, los polipéptidos IFN- son los productos de expresión de secuencias de ADN fabricadas transformadas o transfectadas en huéspedes bacteriales, e.g., E. coli, o en células huésped eucarióticas (e.g., levadura; células de mamífero, tales como células CHO; y lo similar). En estas modalidades, si el IFN- es "IFN- recombinante". Cuando la célula huésped es una célula huésped bacterial, el IFN- se modifica para comprender una metionina de terminación N.

Debe entenderse que IFN- como se describe en la presente puede comprender uno o más residuos modificados, e.g., glicosilaciones, modificaciones químicas, y lo similar.

Agonistas del receptor de interferón Tipo III

En cualquiera de los métodos antes descritos, el agonista del receptor de interferón es en algunas modalidades, un agonista de un receptor de interferón Tipo III (e.g., "un agonista interferón Tipo III"). Los agonistas interferón Tipo III incluyen un polipéptido IL-28b; y un

126

polipéptido IL-28a; y un polipéptido IL-29; anticuerpo específico para un receptor de interferón Tipo III; y cualquier otro agonista de receptor de interferón Tipo III, incluyendo agonistas no polipéptido.

IL-28A, IL-28B e IL-29 (referidos colectivamente en la presente como "interferones Tipo III" o IFNs Tipo III) se describen en Sheppard et al., (2003) Nature 4:63-68. Cada polipéptido se enlaza a un receptor heterodimérico que consiste de cadena del receptor IL-10 y del receptor IL-28. Sheppard et al., (2003) supra. Las secuencias de aminoácidos de IL-28A, IL-28B e IL-29 se encuentran bajo los números de acceso GenBank NP_742150, NP_742151, y NP_742152, respectivamente.

La secuencia de aminoácidos de un polipéptido IFN Tipo III puede alterarse de diversas maneras conocidas en la técnica para generar cambios objetivo en la secuencia. Un polipéptido variante será comúnmente sustancialmente similar a las secuencias proporcionadas en la presente, i.e., diferirá por al menos un aminoácido, y puede diferir por al menos dos pero no más de aproximadamente diez aminoácidos. Los cambios en la secuencia pueden ser sustituciones, inserciones, o supresiones. Pueden utilizarse mutaciones de exploración que introducen sistemáticamente alanina, u otros residuos, para determinar aminoácidos clave. Las sustituciones de aminoácido específicas de interés incluyen

130

cambios conservadores y no conservadores. Las sustituciones de aminoácidos conservadoras incluyen típicamente sustituciones dentro de los siguientes grupos: (glicina, alanina); (valina, isoleucina, leucina); (ácido aspártico, ácido glutámico); (asparagina, glutamina); (serina, treonina); (lisina, arginina), o (fenilalanina, tirosina).

Las modificaciones de interés que pueden o no alterar la secuencia de aminoácidos primaria incluyen derivatización química de polipéptidos, e.g., acetilación o carboxilación; cambios en la secuencia de aminoácidos que introducen o retiran un sitio de glicosilación; cambios en la secuencia de aminoácidos que hacen a la proteína susceptible a pegilación; y lo similar. También se incluyen modificaciones de glicosilación, e.g., aquellas hechas modificando los patrones de glicosilación de un polipéptido durante su síntesis y procesamiento o en etapas de procesamiento adicionales; e.g., exponiendo el polipéptido a enzimas que afectan la glicosilación, tales como enzimas de glicosilación de mamífero o de desglicosilación. También se contemplan secuencias que tienen residuos de aminoácido fosforilados, e.g., fosfotirosina, fosfoserina, o fosfotreonina.

Se encuentran incluidos en la invención sujeto polipéptidos que se han modificado utilizando técnicas químicas ordinarias a fin de mejorar su resistencia a la

degradación proteolítica, para optimizar las propiedades de solubilidad, o para hacerlos más adecuados como agente terapéutico. Para ejemplos, la estructura del péptido puede ciclarse para mejorar la estabilidad (ver Friedler et al., (2000) J. Biol. Chem., 275:23783-23789). Pueden utilizarse análogos que incluyen residuos diferentes a los aminoácidos L de origen natural, e.g., aminoácidos D o aminoácidos sintéticos de origen no natural. La proteína puede pegilarse para mejorar la estabilidad. Los polipéptidos pueden fusionarse a albúmina.

Los polipéptidos pueden prepararse mediante síntesis in vitro, utilizando métodos convencionales conocidos en la técnica, mediante métodos recombinantes, o pueden aislarse de células inducidas o que producen naturalmente la proteína. La secuencia particular y la manera de preparación se determinará por conveniencia, economía, pureza requerida y lo similar. Si se desea, pueden introducirse diversos grupos en el polipéptido durante la síntesis o durante la expresión, que permiten el enlace a otras moléculas o a una superficie. Por tanto, pueden utilizarse cisteínas para elaborar tioéteres, histidinas para enlace a un complejo de ion de metal, grupos carboxílicos para formar amidas o ésteres, grupos amino para formar amidas, y lo similar.

Agonistas del receptor de interferón Tipo II

Los agonistas del receptor de interferón Tipo II incluyen cualquier ligante de origen natural o de origen no natural de un receptor de interferón humano Tipo II que se enlaza a y ocasiona transducción de señal a través del receptor. Los agonistas del receptor de interferón Tipo II incluyen interferones, incluyendo interferones de origen natural, interferones modificados, interferones sintéticos, interferones pegilados, proteínas de fusión que comprenden un interferón y una proteína heteróloga, interferones de evasión; anticuerpo específico para un receptor de interferón; agonistas químicos no péptido; y lo similar.

Un ejemplo específico de agonista del receptor de interferón Tipo II es IFN-γ y sus variantes. Aunque la presente invención ejemplifica el uso de un polipéptido IFN-γ, será fácilmente aparente que puede utilizarse cualquier agonista del receptor de interferón Tipo II en un método sujeto.

Interferón gama

Puede accederse a las secuencias de ácido nucleico que codifican para polipéptidos IFN-γ a partir de bases de datos públicas, e.g., Genbank, publicaciones periódicas, etc. aunque son de interés diversos polipéptidos IFN-γ de mamífero para el tratamiento de enfermedades humanas, se utilizará generalmente la proteína humana. La secuencia humana de codificación de IFN-γ puede encontrarse en los números de

130

acceso del GenBank X13274; V00543; y NM_000619. La secuencia genómica correspondiente puede encontrarse en los números de acceso del GenBank J00219; M37265 y V00536. Ver, por ejemplo, Gray et al., (1982) Nature 295:501 (Genbank X13274); y Rinderknecht et al., (1984) J. B. C. 259:6790.

El IFN-γ1b (Actimmune®, interferón humano) es un polipéptido monocatenario de 140 aminoácidos. Se elabora de manera recombinante en E. coli y se encuentra no glicosilado. Rinderknecht et al., (1984) J. Biol. Chem. 259:6790-6797. El IFN-γ recombinante, como se trata en la Patente de E. U. No. 6,497,871 también es adecuado para su uso en la presente.

El IFN-γ que se utiliza en los métodos de la presente invención pueden ser cualquier IFN-γ natural, IFN-γ recombinante y sus derivados mientras que tengan una actividad de IFN-γ, particularmente una actividad de IFN-γ humano. El IFN-γ humano exhibe las propiedades antivirales y anti proliferativas características de los interferones, así como un número de otras actividades inmunomoduladoras, como se conoce en la técnica. aunque IFN-γ se basa en las secuencias proporcionadas anteriormente, la producción de la proteína y el proceso proteolítico puede dar como resultado sus variantes de procesamiento. La secuencia no procesada proporcionada por Gray et al., supra, consiste de 166 aminoácidos (aa). Aunque se creyó originalmente que el IFN-γ recombinante producido en E. coli era de 146 aminoácid s,

134

131

(iniciando en el aminoácido 20), se encontró subsecuentemente que el IFN-γ humano natural se divide después del residuo 23 para producir una proteína 143 aa, o 144 aa si la metionina de terminación se encuentra presente, como se requiere para la expresión en bacterias. Durante la purificación, la proteína madura puede dividirse adicionalmente en la terminación C después del residuo 162 (refiriéndose a la secuencia de Gray et al), dando como resultado una proteína de 139 aminoácidos o a140 aminoácidos si se encuentra presente la metionina inicial, e.g., si se requiere para la expresión en bacterias. La metionina de terminación N es un artefacto codificado por la señal AUG del ARNm de translación "inicio" que, en el caso particular de la expresión en E. coli,. No se procesa. En otros sistemas microbiales o sistemas de expresión eucarióticos, puede retirarse la metionina.

Para su uso en los métodos sujeto, puede utilizarse cualquier péptido de IFN-γ natural, sus modificaciones y variantes, o una combinación de uno o más péptidos. Los péptidos IFN-γ de interés incluyen fragmentos y pueden truncarse de varias maneras en la terminación carboxilo relativo a la secuencia completa. Tales fragmentos continúan exhibiendo las propiedades características del interferón gama humano, mientras que se encuentren presentes los aminoácidos 24 hasta aproximadamente 149 (numeración de los

135

residuos del polipéptido no procesado). Las secuencias extrañas pueden sustituirse por la secuencia de aminoácidos siguiente al aminoácido 155 sin pérdida de actividad. Ver, por ejemplo, Patente de E.U. No. 5,690,925. Los residuos de IFN-γ natural incluyen moléculas que se extienden variadamente desde los residuos de aminoácido 24-150; 24-151; 24-152; 24-153, 24-155; y 24-157. Puede utilizarse en los métodos presentes cualquiera de estas variantes y otras variantes conocidas en la técnica y que tienen una actividad de IFN-γ.

La secuencia de un polipéptido IFN-γ puede alterarse de diversas maneras conocidas en la técnica para generar cambios objetivo en la secuencia. Un polipéptido variante será comúnmente sustancialmente similar a las secuencias proporcionadas en la presente, i.e., diferirá por al menos un aminoácido, y puede diferir por al menos dos pero no más de aproximadamente diez aminoácidos. Los cambios en la secuencia pueden ser sustituciones, inserciones, o supresiones. Pueden utilizarse mutaciones de exploración que introducen sistemáticamente alanina, u otros residuos, para determinar aminoácidos clave. Las sustituciones de aminoácido específicas de interés incluyen cambios conservadores y no conservadores. Las sustituciones de aminoácidos conservadoras incluyen típicamente sustituci nes dentro de los siguientes grupos: (glicina, alanina); (valina,

isoleucina, leucina); (ácido aspártico, ácido glutámico); (asparagina, glutamina); (serina, treonina); (lisina, arginina), o (fenilalanina, tirosina).

Las modificaciones de interés que pueden o no alterar la secuencia de aminoácidos primaria incluyen derivatización química de polipéptidos, e.g., acetilación o carboxilación; cambios en la secuencia de aminoácidos que introducen o retiran un sitio de glicosilación; cambios en la secuencia de aminoácidos que hacen a la proteína susceptible a pegilación; y lo similar. En una modalidad, la invención contempla el uso de variantes de IFN-γ con uno o más sitios de origen no natural de glicosilación y/o pegilación que se fabrican para proporcionar polipéptidos derivatizados con glicosil y/o PEG con despeje en suero reducido tales como las variantes del polipéptido IFN-γ descritas en la Publicación Internacional de Patente No. WO 01/36001. También se incluyen modificaciones de glicosilación, e.g., aquellas hechas modificando los patrones de glicosilación de un polipéptido durante su síntesis y procesamiento o en etapas de procesamiento adicionales; e.g., exponiendo el polipéptido a enzimas que afectan la glicosilación, tales como enzimas de glicosilación de mamífero o de desglicosilación. También se contemplan secuencias que tienen residuos de aminoácido fosforilados, e.g., fosfotirosina, fosfoserina, o fosfotreonina.

Se encuentran incluidos en la invención sujeto polipéptidos que se han modificado utilizando técnicas químicas ordinarias a fin de mejorar su resistencia a la degradación proteolítica, para optimizar las propiedades de solubilidad, o para hacerlos más adecuados como agente terapéutico. Para ejemplos, la estructura del péptido puede ciclarse para mejorar la estabilidad (ver Friedler et al., (2000) J. Biol. Chem., 275:23783-23789). Pueden utilizarse análogos que incluyen residuos diferentes a los aminoácidos L de origen natural, e.g., aminoácidos D o aminoácidos sintéticos de origen no natural. La proteína puede pegilarse para mejorar la estabilidad.

Los polipéptidos pueden prepararse mediante síntesis in vitro, utilizando métodos convencionales conocidos en la técnica, mediante métodos recombinantes, o pueden aislarse de células inducidas o que producen naturalmente la proteína. La secuencia particular y la manera de preparación se determinará por conveniencia, economía, pureza requerida y lo similar. Si se desea, pueden introducirse diversos grupos en el polipéptido durante la síntesis o durante la expresión, que permiten el enlace a otras moléculas o a una superficie. Por tanto, pueden utilizarse cisteínas para elaborar tioéteres, histidinas para enlace a un complejo de ion de metal, grupos carboxílicos para formar amidas o ésteres, grupos amino para formar

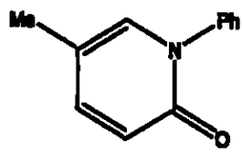
amidas, y lo similar.

Los polipéptidos también pueden aislarse y purificarse de acuerdo con métodos convencionales de síntesis recombinantes. Puede prepararse un lisato del huésped de expresión y purificar el lisato utilizando HPLC, cromatografía de exclusión de tamaño, electroforesis de gel, cromatografía de afinidad; u otra técnica de purificación. En mayor medida, las composiciones utilizadas comprenderán al menos 20% por peso del producto deseado, más comúnmente al menos aproximadamente 75% por peso, preferentemente comúnmente al menos aproximadamente 95% por peso, y para propósitos terapéuticos, comúnmente al menos aproximadamente 99.5% por peso en relación con los contaminantes relacionados al método de preparación del producto y su purificación. Comúnmente, los porcentajes se basarán en el total de proteína.

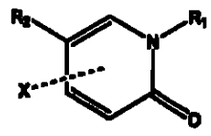
Pirfenidona y sus Análogos

Se describe pirfenidona (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona) y análogos de pirfenidona específicos para el tratamiento de condiciones fibróticas. Una "condición fibrótica" es una dócil al tratamiento mediante la administración de un compuesto que tiene actividad anti-fibrótica.

Pirfenidona

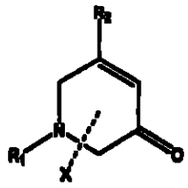


Análogos de pirfenidona

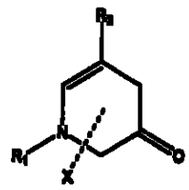


I

II.A



II.B



Descripciones para Sustituyentes R_1, R_2, X

R_1: carbocíclico (saturado e insaturado), heterocíclico (saturado o insaturado), alquilos (saturados e insaturados). Los ejemplos incluyen fenilo, bencilo, pirimidilo, naftilo, indolilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, ciclohexilo, piperidilo, pirrolidilo, morfolinilo, ciclohexenilo, butadienilo y lo similar.

R_1 puede incluir además sustituciones en los residuos carbocíclico o heterocíclico con sustituyentes tales como halógeno, nitro, amino, hidroxilo, alcoxi, carboxilo,

ciano, tio, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo y sus combinaciones, por ejemplo, 4-nitrofenilo, 3-clorofenilo, 2,5-dinitrofenilo, 4-metoxifenilo, 5-metil-pirrolilo, 2,5-diclorociclohexilo, guanidil-ciclohexenilo y lo similar.

R_2: alquilo, carbocíclico, arilo, heterocíclico. Los ejemplos incluyen: metil, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, 4-nitrofenilo, tienilo y lo similar.

X: puede ser cualquier número (de 1 a 3) de sustituyentes en el anillo carbocíclico o heterocíclico. Los sustituyentes pueden ser el mismo o diferente. Los sustituyentes pueden incluir hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, halo, nitro, carboxilo, hidroxilo, ciano, amino, tio, alquilamino, haloarilo y lo similar.

Los sustituyentes pueden sustituirse opcionalmente además con 1-3 sustituyentes del grupo que consiste de grupos alquilo, arilo, nitro, alcoxi, hidroxilo, y halo. Los ejemplos incluyen: metilo, 2,3-dimetilo, fenilo, p-tolilo, 4-cloroenilo, 4-nitrofenilo, 2,5-diclorofenilo, furilo, tienilo y lo similar.

Ejemplos específicos incluyen los compuestos listados en la Tabla 1:

Tabla 1

IA	IIB
5-metil-1-(2'piridil)-2-(1H)piridina,	6-metil-1-fenil-3-(1H)piridona,

138

6-metil-1-fenil-2-(1H)piridona,	5-metil-1-p-tolil-3-(1H)piridona,
5-metil-3-fenil-1-(2'-tienil)-2-(1H)piridona,	5-metil-1-(2'naftil)-3-(1H)piridona,
5-metil-1-(2'naftil)-2-(1H)piridona,	5-metil-1-fenil-3-(1H)piridona,
5-metil-1-p-tolil-2-(1H)piridona,	5-metil-1-(5'-quinolil)-3-(1H)piridona,
5-metil-1-(1'naftil)-2-(1H)piridona,	5-etil-1-fenil-3-(1H)piridona,
5-etil-1-fenil2-(1H)piridona,	5-metil-1-(4'metoxifenil)-3-(1H)-piridona,
5-metil-1-(5'-quinolil)-2-(1H)piridona,	4-metil-1-fenil-3-(1H)piridona,
5-metil-1-(4'-quinilil)-2-(1H)piridona,	5-metil-1-(3'-piridil)-3-(1H)piridona,
5-metil-1-(4'-piridil)-2-(1H)piridona,	5-metil-1-(2'-tienil)-3-(1H)piridona,
3-metil-1-fenil-2-(1H)piridona,	5-metil-1-(2'-piridil)-3-(1H)piridona,
5-metil-1-(4'-metoxifenil)-2-(1H)piridona,	5-metil-1-(2'-quinolil)-3-(1H)piridona,
1-fenil-2-(1H)piridona	1-fenil-3-(1H)piridina,
1,3-difenil-2-(1H)piridona,	1-(2'-furil)-5-metil-3-(1H)piridona,
1,3-difenil-5-metil-2-(1H)-piridona,	1-(4'-clorofenil)-5-metil-3-(1H)piridina,
5-metil-1-(3'-trifluorometilfenil)-2-(1H)piridona,	
3-etil-1-fenil-2-(1H)piridona,	
5-metil-1-(3'piridil)-2-(1H)piridona,	
5-metil-1-(3-nitrofenil-2-(1H)piridona	
3-(4'-clorofenil)-5-metil-1-fenil-2-(1H)piridona,	
5-metil-1(2'-tienil)-2-(1H)piridona,	
5-metil-1-(2'.tiazolil)-2-(1H)piridona,	
3,6-Dimetil-1-fenil-2-(1H)piridona,	
1-(4'clorofenil)-5-metil-2-(1H)piridona,	
1-(2'-imidazolil)-5-metil-2-(1H)piridona,	
1-(4'-nitrofenil)-2-(1H)piridona,	
1-(2'-furil)-5-metil-2-(1H)piridona,	
1-fenil-3-(4'clorofenil)-2-(1H)piridina.	

Las Pat. de E.U. Nos. 3,974,281; 3,839,346; 4,042,699; 4,052,509; 5,310,562; 5,518,729; 5,716,632; y

142

139

6,090,822 describen métodos para la síntesis y formulación de pirfenidona y análogos de pirfenidona específicos en composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en los métodos de la presente invención.

Thymosin- (Zadaxin™; disponible de SciClone Pharmaceuticals, Inc., San Mateo, CA) es una forma sintética de timosina alfa 1, una hormona encontrada naturalmente en la circulación y producida por la glándula timo. Thymosin- incrementa la actividad de las células T y las células NK. Zadaxin™ formulado para inyección subcutánea es una preparación liofilizada estéril purificada de timosina alfa 1 químicamente sintetizada idéntica a la timosina alfa 1 humana. Timosina alfa 1 es un polipéptido acetilado con la siguiente secuencia: Ac-Ser-Asp-Ala-Ala-Val-Asp-Thr-Ser-Ser-Glu-Ile-Thr-Thr-Lys-Asp-Leu-Lys-Glu-Lys-Lys-Glu-Val-Val-Glu-Glu-Ala-Glu-Asn-OH, y que tiene un peso molecular de 3,108 daltons. La preparación liofilizada contiene 1.6 mg de timosina- sintética, 50 mg de manitol, y amortiguador de fosfato de sodio para ajustar el pH a 6.8.

Ribavirina

Ribavirina, 1- -D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida, es un análogo nucleósido disponible de ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif., y se describe en el Merck Index, compuesto No. 8199, Décima primera edición. Su fabricación y formulación se describe en la Pat. de E.U.

143

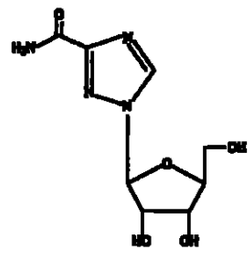
No. 4,211,771. La invención contempla también el uso de derivados de ribavirina (ver, e.g., Pat. de E.U. No. 6,277,830). La ribavirina puede administrarse oralmente en forma de cápsula o tableta. Por supuesto, se contemplan otros tipos de administración de ribavirina, según se encuentren disponibles, tales como rocío nasal, transdérmicamente, por supositorio, por una forma de dosis de liberación sostenida, etc. Cualquier forma de administración funcionará mientras que se suministren las dosis apropiadas sin destruir el ingrediente activo.

Ribavirina se administra generalmente en una cantidad que fluctúa de aproximadamente 400 mg hasta aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 700 a aproximadamente 900 mg al día. En algunas modalidades, ribavirina se administra durante todo el curso de la terapia con inhibidor NS3.

Levovirina

Levovirina es el L-enantiómero de ribavirina, y exhibe la propiedad de mejorar la respuesta inmune de Th1 sobre la respuesta inmune de Th2. Levovirina se fabrica por ICN Pharmaceuticals.

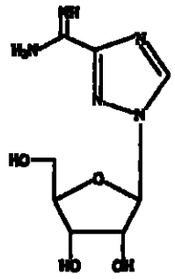
Levovirina tiene la siguiente estructura:



Viramidina

Viramidina es un derivado de 3-carboxamidina de ribavirina, y actúa como una prodroga de ribavirina. Se convierte eficientemente en ribavirina mediante adenosinas deaminasas.

Viramidina tiene la siguiente estructura:



Análogos de nucleósido

Los análogos de nucleósido adecuados para su uso en una terapia de combinación sujeto incluyen, pero no se limitan a, ribavirina, levovirina, viramidina, isatoribina, un nucleósido de L-ribofuranosil descrito en la Patente de E.U. No. 5,559,101 y abarcado por la Fórmula I de la Patente de E.U. No. 5,559,101 (e.g., 1- -L-ribofuranosiluracilo, 1- -L-ribofuranosil-5-fluoroacilo, 1- -L-ribofuranosilcitosina, 9- -L-ribofuranosiladenina, 9- -L-ribofuranosilhipoxantina,

142

9- -L-ribofuranosilguanidina, 9- -L-ribofuranosil-6-tioguanina, 2-amino- -L-ribofuran1[1'. 2':4,5]oxazolina, O^2O^2-anhidro-1- -L-ribofuranosiluracilo, 1- -L-ribofuranosiluracilo, 1-(2,3,5-tri-O-benzoil- -ribofuranosil)-4-tiouracilo, 1- -L-ribofuranosil-5-fluoroacilo, 2-amino- -arabinofurano[1',2':4,5]oxazolina, O^2O^2-anhidro- -L_arabinofuranosiluracilo, 2'-deoxi- -L-uridina, 3'5'-Di-O-benzoil-4-tio- -L-uridina, 2'-deoxi- -L-citidina, 2'-deoxi- -L-4-tiouridina, 2'-deoxi- -L-timidina, 2'-deoxi- -L-5-fluorouridina, 2'3'-dideoxi- -L-uridina, 2'-deoxi- -L-5-fluorouridina, y 2'-deoxi- -L-inosina): un compuesto descrito en la Patente de E.U. No. 6,423,695 y abarcado por la Fórmula I de la Patente de E.U. No. 6,423,695; un compuesto descrito en la Publicación de Patente de E.U. No. 2002/0058635, y abarcado por la fórmula 1 de la Publicación de Patente de E.U. No. 2002/0058635; un análogo de nucleósido descrito en la WO 01/90121 A2 (Idenix); un análogo de nucleósido descrito en la WO 02/069903 A2 (Biocryst Pharmaceuticals Inc.); un análogo de nucleósido descrito en la WO 02/057287 A2 o WO 02/057425 A2 (ambos de Merck/Isis); y lo similar.

Antagonistas TNF

En algunas modalidades, el método sujeto comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor NS3 y una cantidad efectiva de un antagonista de necrosis de tumor

146

factor- (TNF-). Los antagonistas TNF- adecuados para su uso en la presente incluyen agentes que disminuyen el nivel de síntesis de TNF- , agentes que bloquean o inhiben el enlace de TNF- a un receptor TNF- (TNFR), y agentes que bloquean o inhiben la transducción de señal mediada por TNFR. A menos que se defina expresamente de otra manera, toda referencia a un "antagonista TNF- " o "antagonista TNF" en la presente, se entenderá que significa un antagonista TNF- diferente de pirfenidona o un análogo de pirfenidona.

Como se utilizan en la presente, los términos "polipéptido receptor de TNF" y polipéptido TNF" se refieren a polipéptidos derivados de TNFR (de cualquier especie) que son capaces de enlazarse a TNF. Se han descrito dos TNFRs distintos de superficie celular: TNFR Tipo II (o TNFR p75 o TNFRII) y TNFR Tipo I (o TNFR p55 o TNFRI). El TNFR p75 humano maduro de longitud total es una glicoproteína que tiene un peso molecular de aproximadamente 75-80 kilodaltons (kD). El TNFR p55 humano maduro de longitud total es una glicoproteína que tiene un peso molecular de aproximadamente 55-60 kD. Los polipéptidos TNFR ejemplares se derivan de TNFR Tipo I y/o de TNFR Tipo II. El TNFR soluble incluye polipéptido TNFR p75; fusiones de TNFR p75 con socios de fusión heterólogos, e.g., la porción Fc de una inmunoglobulina.

El polipéptido TNFR puede ser un TNFR intacto o un

fragmento adecuado de TNFR. La Pat. de E.U. No. 5,605,690 proporciona ejemplos de polipéptidos TNFR, incluyendo polipéptidos TNFR solubles, apropiados para su uso en la presente invención. En muchas modalidades, el polipéptido TNFR comprende un dominio extracelular de TNFR. En algunas modalidades, el polipéptido TNFR es un polipéptido de fusión que comprende un dominio extracelular de TNFR enlazado a un dominio constante de una molécula de inmunoglobulina. En otras modalidades, el polipéptido TNFR es un polipéptido de fusión que comprende un dominio extracelular del TNFR p75 enlazado a un dominio constante de una molécula de IgG1. En algunas modalidades, cuando se contempla la administración a humanos, el Ig utilizado para proteínas de fusión es humano, e.g., IgG1 humano.

Pueden utilizarse en la presente invención formas monovalentes y multivalentes de polipéptidos TNFR. Las formas multivalentes de polipéptidos TNFR poseen más de un sitio de enlace de TNFR. En algunas modalidades, el TNFR es una forma bivalente o dimérica de TNFR. Por ejemplo, como se describe en la Pat. de E.U. No. 5,605,690 y en Mohler et al., 1993, J. Immunol., 151:1548-1561, un polipéptido de anticuerpo quimérico con dominios extracelulares de TNFR sustituidos por los dominios variables de cualquiera o ambas cadenas pesada o ligera de inmunoglobulina, proporcionaría un polipéptido TNFR para la presente invención. Generalmente,

145

cuando tal polipéptido quimérico de TNFR:anticuerpo se produce por células, forma una molécula bivalente a través de enlaces disulfuro entre los dominios de inmunoglobulina. Tal polipéptido quimérico de TNFR:anticuerpo se refiere como TNFR:Fc.

En una modalidad, un método sujeto implica la administración de una cantidad efectiva de el TNFR soluble ENBREL®. ENBREL® es una proteína dimérica de fusión que consiste de la porción extracelular de ligante:enlace del TNFR humano de 75 kilodaltons (p75) enlazado a la porción Fc de IgG1 humana. El componente Fc de ENBREL® contiene el dominio CH2, el dominio CH3 y la región de articulación, pero no el dominio CH1 de IgG1. ENBREL® se produce en un sistema de expresión de células de mamífero de ovario de hámster Chino (CHO). Este consiste de 934 aminoácidos y tiene un peso molecular aparente de aproximadamente 150 kilodaltons. Smith et al., (1990) Science 248:1019-1023; Mohler et al., (1993) J. Immunol. 151:1548-1561; Pat. de E.U. No. 5,395,760; y la Pat. de E.U. No. 5,605,690.

También adecuados para su uso son los anticuerpos que se enlazan a TNF- . Los anticuerpos monoclonales incluyen anticuerpos de ratón "humanizados"; anticuerpos quiméricos; anticuerpos monoclonales que son al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95% o 100% humanos en la secuencia de

149

aminoácidos; y lo similar. Ver, e.g., WO 90/10077; WO 90/04036; y WO 92/02190. Los anticuerpos monoclonales adecuados incluyen fragmentos de anticuerpo, tales como Fv, F(ab')2 y Fab; anticuerpos sintéticos; anticuerpos artificiales; anticuerpos de imagen fago; y lo similar.

Ejemplos de anticuerpos monoclonales adecuados incluyen Inflixmab (REMICADE®, Centocor); y Adalimumab (HUMIRA™, Abbott). REMICADE® es un anticuerpo anti-TNF- monoclonal quimérico que incluye aproximadamente 25% de la secuencia de aminoácidos de ratón y aproximadamente 75% de la secuencia de aminoácidos humana. REMICADE® comprende una región variable de un anticuerpo anti-TNF- monoclonal de ratón fusionado a la región constante de una IgG1 humana. Elliot et al., (1993) Arthritis Rheum. 36:1681-1690; Elliott et al., (1994) Lancet 344:1105-1110; Baert et al., (1999) Gastroenterology 116:22-28. HUMIRA™ es un anticuerpo monoclonal de IgG1 humano de longitud total que se identificó utilizando tecnología de imagen fago. Piascik (2203) J. Am. Pharm. Assoc. 43:327-328.

También se incluyen en el término "antagonista TNF", y por tanto adecuados para su uso en el método sujeto, inhibidores de proteína quinasa activados por tensión (SAPK). Los inhibidores SAPK se conocen en la técnica, e incluyen, pero no se limitan a 2-alquil imidazolos descritos en la Patente de E.U. No. 6,548,520; compuestos de imidazolo 1,4,5-

sustituidos descritos en la Patente de E.U. No. 6,489,325; compuestos de imidazolo 1,4,5-sustituidos descritos en la Patente de E.U. No. 6,569,871; compuestos de heteroarilo aminofenilo cetona descritos en la Solicitud de Patente de E.U. Publicada No. 2003/0073832; compuestos de piridil imidazolo descritos en la Patente de E.U. No. 6,288,089; y heteroaril aminobenzofenonas descritas en la Patente de E.U. No. 6,432,962. También son de interés los compuestos descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de E.U. No. 2003/0149041; y la Patente de E.U. No. 6,214,854. Una proteína quinasa activada por tensión es un miembro de una familia de proteínas quinasa activadas por mitógeno que se activan en respuesta al estímulo de tensión. SAPK incluye, pero no se limita a p38 (Lee et al., (1994) Nature 372:739) y quinasa c-jun de terminación N (JNK).

Los métodos para evaluar la actividad antagonista de TNF se conocen en la técnica y se ejemplifican en la presente. Por ejemplo, la actividad antagonista de TNF puede evaluarse con un análisis de enlace competitivo en base a célula. En tal análisis, TNF radio marcado se mezcla con antagonista TNF diluido de manera serial y células que expresan TNFR enlazado por membrana celular. Las porciones de la suspensión se centrifugan para separar TNF libre y enlazado y se determina la cantidad de radioactividad en las fracciones libres y enlazadas. La actividad antagonista de

143

TNF se evalúa por inhibición del enlace de TNF a las células en presencia del antagonista TNF.

Como otro ejemplo, los antagonistas TNF pueden analizarse por la capacidad de neutralizar la actividad de TNF en vitro en un bioanálisis utilizando células susceptibles a la actividad citotóxica de TNF como células objetivo. En tal análisis, las células objetivo, cultivadas con TNF, se tratan con cantidades variables de antagonista TNF y subsecuentemente se examinan por citolisis. La actividad antagonista de TNF se evalúa por una disminución en la citolisis de la célula objetivo inducida por TNF en presencia del antagonista TNF.

Inhibidores NS5B

En algunas modalidades, la invención proporciona un método que comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor NS3 sujeto y una cantidad efectiva de un inhibidor de proteína-5 HCV no estructural (NS5; ARN polimerasa dependiente de ARN) a un paciente de HCV que lo necesita. Los inhibidores NS5B adecuados incluyen, pero no se limitan a, un compuesto descrito en la Patente de E.U. No. 6,479,508 (Boehringer-Ingelheim); un compuesto descrito en cualquiera de las Solicitudes Internacionales de Patente Nos. PCT/CA02/01127, PCT(CA02/01128, y PCT/CA02/'1129, todas presentadas en Julio 18, 2002 por Boehringer Ingelheim; un compuesto descrito en la Patente de E.U. No. 6,440,985

(ViroPharma); un compuesto descrito en la WO 01/47883, e.g., JTK-003 (Japan Tobacco); un análogo dinucleótido descrito en Zhong et al., (2003) Antimicrob. Agents Chemother. 47:2674-2681; un compuesto de benzotiadiazina descrito en Dhanak et al., (2002) J. Biol. Chem. 277(41):38322-7; un inhibidor NS5B descrito en WO 02/100846 A1 o WO 02/100851 A2 (ambas Shire); un inhibidor NS5B descrito en la WO 01/85172 A1 o WO 02/098424 A1 (ambas Glaxo SmithKline); un inhibidor ND5B descrito en la WO 03/000254 (Japan Tobacco); un inhibidor NS5B descrito en la EP 1 256,628 A2 (Agouron); JTK-002 (Japan Tobacco); JTK-109 (Japan Tobacco), y lo similar.

De particular interés en muchas modalidades son los inhibidores ND5 que son inhibidores específicos de NS5, e.g., inhibidores NS5 que inhiben la ARN polimerasa dependiente de ARN NS5 y que carecen de efectos inhibidores significativos hacia otras ARN polimerasas dependientes de ARN y hacia ARN polimerasas dependientes de ADN.

Agentes antivirales adicionales

Los agentes antivirales terapéuticos adicionales que pueden administrarse en combinación con un compuesto inhibidor NS3 sujeto, incluyen pero no se limitan a, inhibidores de inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH); ribozimas que son complementarias a secuencias de nucleótido virales; inhibidores de ARN de antisentido; y lo similar.

Inhibidores IMPDH

150

Los inhibidores IMPDH adecuados para su uso en una terapia de combinación sujeto incluyen, pero no se limitan a, VX-497 ácido ((S)-N-3-[3-(3-metoxi-4-oxazol-5-il-fenil)-ureido]-bencil]-carbámico tetrahidrofuran-3-il-éster); Vertex Pharmaceuticals; ver, e.g., Markland et al., (2000) Antimicrob. Agents Chemother. 44:859-866); ribavirina; levovirina (Ribapharm; ver, e.g., Watson (2002) Curr Opin Investig Drugs 3(5):680-3); viramidina (Ribapharm); y lo similar.

Ribozima y Antisentido

Los agentes de ribozima y de antisentido adecuados para su uso en una terapia de combinación sujeto incluyen, pero no se limitan a, ISIS 14803 (ISIS Pharmaceuticals/Elan Corporation; ver, e.g., Witherell (2001) Curr Opin Investig Drugs 2(11):1523-9); Heptazyme™ y lo similar.

En algunas modalidades, se administra un agente antiviral adicional durante el curso completo del tratamiento con compuesto inhibidor NS3. En otras modalidades, se administra un agente antiviral adicional durante un período de tiempo que se sobrepone con el del tratamiento con compuesto inhibidor NS3, e.g., el tratamiento con agente antiviral adicional puede iniciar antes de iniciar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3 y terminar antes de terminar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3; el tratamiento con agente antiviral adicional puede iniciar

154

después de iniciar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3 y terminar después de terminar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3; el tratamiento con agente antiviral adicional puede iniciar después de iniciar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3 y terminar antes de terminar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3; o el tratamiento con agente antiviral adicional puede iniciar antes de iniciar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3 y terminar después de terminar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3.

DOSIS, FORMULACIONES, Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

En los métodos sujeto, el(los) agente(s) activo(s) (e.g., el compuesto de la fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales) puede(n) administrarse al huésped utilizando cualquier medio conveniente capaz de dar como resultado el efecto terapéutico deseado. Por tanto, el agente puede incorporarse en una variedad de formulaciones para administración terapéutica. Más particularmente, los agentes de la presente invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas mediante combinación con vehículos o diluyentes apropiados farmacéuticamente aceptables, y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semi-sólidas, líquidas o gaseosas, tales como tabletas, cápsulas, polvos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores y aerosoles.

Formulaciones

El(los) agente(s) antes tratado(s) puede(n) formularse utilizando reactivos y métodos muy conocidos. Las composiciones se proporcionan en formulación con excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s). Se conoce en la técnica una amplia variedad de excipientes farmacéuticamente aceptables y no necesitan tratarse en detalle en la presente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se han descrito ampliamente en una diversidad 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 et al., eds., 7ª ed., Lippincott, Williams & Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe et al., eds., 3ª ed., Amer. Pharmaceutical Assoc.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes, se encuentran fácilmente disponibles al público. Además, se encuentran fácilmente disponibles al público sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de ajuste de pH y amortiguadores, agentes de ajuste de tonicidad, estabilizadores, agentes humectantes y lo similar.

En algunas modalidades, el agente se formula en amortiguador acuoso. Los amortiguadores acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a, amortiguadores de acetato,

153

succinato, citrato y fosfato variando en resistencias de 5 mM a 100 mM. En algunas modalidades, el amortiguador acuoso incluye reactivos que proporcionan una solución isotónica. Tales reactivos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio; y azúcares e.g., manitol, dextrosa, sucrosa, y lo similar. En algunas modalidades, el amortiguador acuoso incluye además un surfactante no iónico tal como polisorbato 20 o 80. Opcionalmente, las formulaciones pueden incluir además un preservativo. Los preservativos adecuados incluyen, pero no se limitan a, un alcohol bencílico, fenol, clorobutanol, cloruro de benzalconio, y lo similar. En muchos casos, la formulación se almacena a aproximadamente 4°C. Las formulaciones también pueden liofilizarse, en cuyo caso incluyen generalmente crioprotectores tales como sucrosa, trehalosa, lactosa, maltosa, manitol, y lo similar. Las formulaciones liofilizadas pueden almacenarse durante extensos períodos de tiempo, incluso a temperaturas ambiente.

Como tal, la administración de los agentes puede lograrse de varias maneras, incluyendo administración oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, subcutánea, intramuscular, transdérmica, intratecal, etc. En muchas modalidades, la administración es mediante inyección rápida, e.g., inyección rápida subcutánea, inyección rápida intramuscular, y lo similar.

Las composiciones farmacéuticas de la invención

154

pueden administrarse oralmente, parenteralmente o a través de un depósito implantado. Se prefiere la administración oral o la administración por inyección.

La administración subcutánea de la composición farmacéutica de la invención se logra utilizando métodos y dispositivos estándar, e.g., aguja y jeringa, un sistema de suministro de puerta de inyección subcutánea, y lo similar. Ver, e.g., Patentes de E.U. Nos. 3,547,119; 4,755,173; 4,531,937; 4,311,137; y 6,017,328. En la presente, una combinación de una puerta de inyección subcutánea y un dispositivo para la administración de una composición farmacéutica de la invención a un paciente a través de una puerta, se refiere como "un sistema de suministro de puerta de inyección subcutánea". En muchas modalidades, la administración subcutánea se logra mediante suministro rápido por aguja y jeringa.

En formas de dosis farmacéuticas, los agentes pueden administrarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables o también pueden utilizarse solos o en la asociación apropiada, así como en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos. Los siguientes métodos y excipientes son meramente ejemplares y en ningún modo limitantes.

Para preparaciones orales, los agentes pueden utilizarse solos o en combinación con aditivos apropiad s

para elaborar tabletas, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales, tales como lactosa, almidón de maíz o almidón de patata; con enlazadores, tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegradores, tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa de sodio; con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio; y si se desea, con diluyentes, agentes amortiguadores, agentes humectantes, preservativos y agentes saborizantes.

Los agentes pueden formularse en preparaciones para inyección disolviéndolos, suspendiéndolos o emulsificándolos en un solvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales u otros similares, glicéridos sintéticos de ácido alifático, ésteres o ácidos alifáticos mayores o propilen glicol; y si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizadores, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes de emulsificación, estabilizadores y preservativos.

Además, los agentes pueden prepararse en supositorios mezclándolos con una diversidad de bases tales como bases de emulsificación o bases solubles en agua. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse rectalmente a través de un supositorio. El supositorio puede incluir vehículos tales como manteca de cacao, carbo ceras y polietilen glicoles, que se funden a la temperatura corporal,

156

y sin embargo se solidifican a temperatura ambiente.

Pueden proporcionarse formas de dosis unitaria para administración oral o rectal tales como jarabes, elíxires y suspensiones, en donde cada dosis unitaria, por ejemplo, una cuchara para café, una cuchara sopera, tableta o supositorio, contiene una cantidad predeterminada de la composición que contiene uno o más inhibidores. De manera similar, las formas de dosis unitaria para inyección o administración intravenosa pueden comprender el (los) inhibidor(es) en una composición como una solución en agua estéril, salina normal u otro vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "forma de dosis unitaria" como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de los compuestos de la presente invención calculados en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para las nuevas formas de dosis unitaria de la presente invención dependen del compuesto particular empleado y del efecto que va a lograrse, y de la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el huésped.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes, se

157

encuentran fácilmente disponibles al público. Además, se encuentran fácilmente disponibles al público sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de ajuste de pH y amortiguadores, agentes de ajuste de tonicidad, estabilizadores, agentes humectantes y lo similar.

Otros agentes antivirales

Como se trató en lo anterior, en algunas modalidades, se llevará a cabo el método sujeto administrando un inhibidor NS3 que es un compuesto de la fórmula I, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales.

En algunas modalidades, el método incluye además la administración de uno o más agonistas del receptor de interferón. Los agonistas del receptor de interferón se describieron anteriormente.

En otras modalidades, el método incluye además la administración de pirfenidona o de un análogo de pirfenidona. La pirfenidona y análogos de pirfenidona se describieron anteriormente.

Los agentes antivirales adicionales adecuados para su uso en terapia de combinación incluyen pero no se limitan a, análogos de nucleótido y nucleósido. Los ejemplos no limitantes incluyen azidotimidina (AZT) (zidovudina), y sus análogos y derivados; 2',3'-dideoxiinosina (DDI) (didanosina), y sus análogos y derivados; 2',3'-dideoxicitidina (DDC) (dideoxicitidina), y sus análogos y

158

derivados; 2',3'-didehidro-2'.3'-dideoxitimidina (D4T) (estavudina) y sus análogos y derivados; combivir; abacavir; adefovir dopoxil; cidofovir; análogos de ribavirina; y lo similar.

En algunas modalidades, el método incluye además la administración de ribavirina. Ribavirina, 1- -D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazolo-3-carboxamida, disponible de ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif., se describe en el Merck Index, compuesto No. 8199, Décima primera edición. Su fabricación y formulación se describe en la Pat. de E.U. No. 4,211,771. La invención contempla también el uso de derivados de ribavirina (ver, e.g., Pat. de E.U. No. 6,277,830). La ribavirina puede administrarse oralmente en forma de cápsula o tableta, o en la misma o diferente forma de administración y por la misma o diferente vía que el agonista del receptor de interferón. Por supuesto, se contemplan otros tipos de administración de ribavirina, según se encuentren disponibles, tales como rocío nasal, transdérmicamente, por supositorio, por una forma de dosis de liberación sostenida, etc. Cualquier forma de administración funcionará mientras que se suministren las dosis apropiadas sin destruir el ingrediente activo.

En algunas modalidades, el agente antiviral se administra durante el curso completo del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3. En otras modalidades, se administra

162

159

un agente antiviral adicional durante un período de tiempo que se sobrepone con el del tratamiento con compuesto inhibidor NS3, e.g., el tratamiento con agente antiviral adicional puede iniciar antes de iniciar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3 y terminar antes de terminar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3; el tratamiento con agente antiviral adicional puede iniciar después de iniciar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3 y terminar después de terminar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3; el tratamiento con agente antiviral adicional puede iniciar después de iniciar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3 y terminar antes de terminar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3; o el tratamiento con agente antiviral adicional puede iniciar antes de iniciar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3 y terminar después de terminar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Monoterapias

El compuesto inhibidor NS3 de la invención puede utilizarse en terapia aguda o crónica para la enfermedad por HCV. En muchas modalidades, el compuesto inhibidor NS3 se administra durante un período de aproximadamente 1 día a aproximadamente 7 días, o de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 2 semanas, o de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 3 semanas, o de aproximadamente 3 semanas a

160

aproximadamente 4 semanas, o de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 2 meses, o , o de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 4 meses, o de aproximadamente 4 meses a aproximadamente 6 meses, o de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 8 meses, o de aproximadamente 8 meses a aproximadamente 12 meses, o al menos un año, y puede administrarse durante períodos de tiempo más largos. El compuesto inhibidor NS3 puede administrarse 5 veces al día, 4 veces al día, tid, bid, qd, biw, tiw, qw, qow, tres veces al mes, o una vez al mes. En otras modalidades, el compuesto inhibidor NS3 se administra como una infusión continua.

En muchas modalidades, el compuesto inhibidor NS3 de la invención se administra oralmente.

En relación con los métodos antes descritos para el tratamiento de la enfermedad por HCV en un paciente, puede administrarse un compuesto inhibidor NS3 de la invención al paciente en una forma de dosis de aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal del paciente al día, en 1 a 5 dosis divididas al día. En algunas modalidades, el compuesto inhibidor NS3 se administra en una dosis de aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 75 mg/kg del peso corporal del paciente al día, en 1 a 5 dosis divididas al día.

La cantidad del ingrediente activo que puede combinarse con materiales portadores para producir una forma

164

160

aproximadamente 4 semanas, o de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 2 meses, o , o de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 4 meses, o de aproximadamente 4 meses a aproximadamente 6 meses, o de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 8 meses, o de aproximadamente 8 meses a aproximadamente 12 meses, o al menos un año, y puede administrarse durante períodos de tiempo más largos. El compuesto inhibidor NS3 puede administrarse 5 veces al día, 4 veces al día, tid, bid, qd, biw, tiw, qw, qow, tres veces al mes, o una vez al mes. En otras modalidades, el compuesto inhibidor NS3 se administra como una infusión continua.

En muchas modalidades, el compuesto inhibidor NS3 de la invención se administra oralmente.

En relación con los métodos antes descritos para el tratamiento de la enfermedad por HCV en un paciente, puede administrarse un compuesto inhibidor NS3 de la invención al paciente en una forma de dosis de aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal del paciente al día, en 1 a 5 dosis divididas al día. En algunas modalidades, el compuesto inhibidor NS3 se administra en una dosis de aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 75 mg/kg del peso corporal del paciente al día, en 1 a 5 dosis divididas al día.

La cantidad del ingrediente activo que puede combinarse con materiales portadores para producir una forma

164

de dosis puede variar dependiendo del huésped que va a tratarse y del modo particular de administración. Una preparación farmacéutica típica puede contener de aproximadamente 5% hasta aproximadamente 95% del ingrediente activo (peso/peso). En otras modalidades, la preparación farmacéutica puede contener de aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80% del ingrediente activo.

Los expertos apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar como una función del compuesto inhibidor NS3 específico, la severidad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos secundarios. Las dosis preferidas para un compuesto inhibidor NS3 dado se determinan fácilmente por los expertos en la técnica mediante una diversidad de medios. Un medio preferido es medir la potencia fisiológica de un agonista del receptor de interferón dado.

En muchas modalidades, se administran dosis múltiples del compuesto inhibidor NS3. Por ejemplo, el compuesto inhibidor NS3 se administra una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes, cada tercera semana (qow), una vez a la 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 tercer día (qod), diariamente (qd), dos veces al día (qid), o tres veces al día (tid), durante un período de tiempo que fluctúa desde

aproximadamente un día hasta aproximadamente una semana, desde aproximadamente dos semanas hasta aproximadamente cuatro semanas, desde aproximadamente un mes hasta aproximadamente dos meses, desde aproximadamente dos meses hasta aproximadamente cuatro meses, desde aproximadamente cuatro meses hasta aproximadamente seis meses, desde aproximadamente seis meses hasta aproximadamente ocho meses, desde aproximadamente ocho meses hasta aproximadamente un año, desde aproximadamente un año hasta aproximadamente 2 años, o desde aproximadamente 2 años hasta aproximadamente 4 años o más.

Terapias de combinación con ribavirina

En algunas modalidades, los métodos proporcionan terapia de combinación que comprende la administración de un compuesto inhibidor NS3 como se describió anteriormente, y una cantidad efectiva de ribavirina. Ribavirina puede administrarse en dosis de aproximadamente 400 mg, hasta aproximadamente 1000 mg o aproximadamente 1200 mg al día.

En una modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificados para incluir la co-administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de ribavirina durante la duración del curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona

163

cualquiera de los métodos antes descritos modificados para incluir la co-administración al paciente de aproximadamente 800 mg hasta aproximadamente 1200 mg de ribavirina oralmente al día durante la duración del curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificados para incluir la co-administración al paciente de (a) 1000 mg de ribavirina oralmente al día si el paciente tiene un peso corporal menor que 75 kg o (b) 1200 mg de ribavirina oralmente al día si el paciente tiene un peso corporal mayor que o igual a 75 kg, en donde la dosis diaria de ribavirina se divide opcionalmente en 2 dosis durante la duración del curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Terapias de combinación con levovirina

En algunas modalidades, los métodos proporcionan terapia de combinación que comprende la administración de un compuesto inhibidor NS3 como se describió anteriormente, y una cantidad efectiva de levovirina. Levovirina se administra generalmente en una cantidad que fluctúa de aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg hasta aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 mg hasta aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 mg hasta aproximadamente 400 mg, de

267

aproximadamente 400 mg hasta aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 600 mg hasta aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 700 mg hasta aproximadamente 900 mg por día, o aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, levovirina se administra oralmente en dosis de aproximadamente 400, aproximadamente 800, aproximadamente 1000, o aproximadamente 1200 mg al día durante el curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Terapias de combinación con viramidina

En algunas modalidades, los métodos proporcionan terapia de combinación que comprende la administración de un compuesto inhibidor NS3 como se describió anteriormente, y una cantidad efectiva de viramidina. Viramidina se administra generalmente en una cantidad que fluctúa de aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg hasta aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 mg hasta aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 mg hasta aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 mg hasta aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 600 mg hasta aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 700 mg hasta aproximadamente 900 mg por día, o aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, viramidina se administra oralmente en

165

dosis de aproximadamente 800, o aproximadamente 1600 mg al día durante el curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Terapias de combinación con timosina-

En algunas modalidades, los métodos proporcionan terapia de combinación que comprende la administración de un compuesto inhibidor NS3 como se describió anteriormente, y una cantidad efectiva de timosina- . Timosina- se administra generalmente mediante inyección subcutánea. Timosina- puede administrarse tid, bid, qd, qod, biw, tiw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, sustancialmente de manera continua, o continuamente durante el curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3. En muchas modalidades timosina- se administra dos veces a la semana durante el curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Las dosis efectivas de timosina- fluctúan de aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 1.0 mg, de aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.5 mg, de aproximadamente 1.5 mg hasta aproximadamente 2.0 mg, de aproximadamente 2.0 mg hasta aproximadamente 2.5 mg, de aproximadamente 2.5 mg hasta aproximadamente 3.0 mg, de aproximadamente 3.0 mg hasta aproximadamente 3.5 mg, de aproximadamente 3.5 mg hasta aproximadamente 4.0 mg, de

160

aproximadamente 4.0 mg hasta aproximadamente 4.5 mg, o de aproximadamente 4.5 mg hasta aproximadamente 5.0 mg. En modalidades particulares, timosina- se administra en dosis que contienen una cantidad de 1.0 mg o 1.6 mg.

Timosina- puede administrarse durante un período de tiempo que fluctúa desde aproximadamente un día hasta aproximadamente una semana, desde aproximadamente dos semanas hasta aproximadamente cuatro semanas, desde aproximadamente un mes hasta aproximadamente dos meses, desde aproximadamente dos meses hasta aproximadamente cuatro meses, desde aproximadamente cuatro meses hasta aproximadamente seis meses, desde aproximadamente seis meses hasta aproximadamente ocho meses, desde aproximadamente ocho meses hasta aproximadamente un año, desde aproximadamente un año hasta aproximadamente 2 años, o desde aproximadamente 2 años hasta aproximadamente 4 años o más. En una modalidad, timosina- se administra durante el curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Terapias de combinación con interferón(es)

En muchas modalidades, los métodos proporcionan terapia de combinación que comprende la administración de un compuesto inhibidor NS3 como se describió anteriormente, y una cantidad efectiva de un agonista del receptor de interferón. En algunas modalidades, se co-administra un compuesto de la fórmula I y un agonista del recept r de

190

interferón Tipo I o III en los métodos de tratamiento de la invención. Los agonistas del receptor de interferón Tipo I para uso en la presente incluyen un interferón- (IFN-). En ciertas modalidades, el interferón- es un interferón-pegilado. En otras ciertas modalidades, el interferón- es un interferón de consenso, tal como interferón INFERGEN® alfacon-1. Aún en otras modalidades, el interferón- es un interferón de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado.

Las dosis efectivas de un IFN- fluctúan de aproximadamente 3 g hasta aproximadamente 27 g, de aproximadamente 3 MU hasta aproximadamente 10 MU, de aproximadamente 90 g hasta aproximadamente 180 g, o de aproximadamente 18 g hasta aproximadamente 90 g. Las cantidades efectivas del IFN- de consenso Infergen® incluyen aproximadamente 3 g, aproximadamente 6 g, aproximadamente 9 g, aproximadamente 12 g, aproximadamente 15 g, aproximadamente 18 g, aproximadamente 21 g, aproximadamente 24 g, aproximadamente 27 g, aproximadamente 30 g, de la droga por dosis. Las dosis efectivas de IFN- 2a e IFN- 2b fluctúan de 3 millones de unidades (MU) a 10 MU por dosis. Las dosis efectivas de IFN- 2a pegilado PEGASYS® contienen una cantidad de aproximadamente 90 g hasta aproximadamente 180 g de droga por dosis. Las dosis efectivas de IFN- 2b pegilado PEG-INTRON® contienen una cantidad de aproximadamente 0.5 g hasta 3.0 g de droga por kg de peso

168

corporal por dosis. Las dosis efectivas de interferón de consenso pegilaado (PEG-CIFN) contienen una ,cantidad de aproximadamente 18 g hasta aproximadamente 90 g, o de aproximadamente 27 g hasta aproximadamente 60 g, o de aproximadamente 45 g de aminoácido CIFN en peso por dosis de PEG-CIFN. Las dosis efectivas de CIFN monoPEG (30 kD, lineal)-ilado contienen una cantidad de aproximadamente 45 g hasta aproximadamente 270 g, o de aproximadamente 60 g hasta aproximadamente 180 g, o de aproximadamente 90 g hasta aproximadamente 120 g de droga por dosis. IFN- puede administrarse diariamente, cada tercer día, una vez a la semana, tres veces a la semana, cada tercera semana, tres veces al mes, una vez al mes, sustancialmente de manera continua, o continuamente.

En muchas modalidades el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III y/o el agonista del receptor de interferón Tipo II se administra durante un período de aproximadamente 1 día a aproximadamente 7 días, o de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 2 semanas, o de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 3 semanas, o de aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 4 semanas, o de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 2 meses, o , o de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 4 meses, o de aproximadamente 4 meses a aproximadamente 6 meses, o de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 8 meses, o de

169

aproximadamente 8 meses a aproximadamente 12 meses, o al menos un año, y puede administrarse durante períodos de tiempo más largos. Los regímenes de dosis pueden incluir tid, bid, qd, qod, biw, tiw, qw, qow, tres veces al mes, o en administraciones mensuales. En algunas modalidades, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos en los cuales la dosis deseada de un IFN- se administra de manera subcutánea al paciente mediante suministro rápido qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, o mensualmente, o se administra de manera subcutánea al paciente por día mediante suministro sustancialmente continuo o continuo, durante la duración deseada del tratamiento. En otras modalidades, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos en los cuales la dosis deseada de IFN- pegilado (PEG- IFN-) se administra de manera subcutánea al paciente mediante suministro rápido qw, qow, tres veces al mes, o mensualmente durante la duración deseada del tratamiento.

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

Las dosis efectivas de IFN-γ pueden fluctuar de

170

aproximadamente 0.5 g/m^2 hasta aproximadamente 500 g/m^2, comúnmente de aproximadamente 1.5 g/m^2 hasta 200 g/m^2, dependiendo de la talla del paciente. Esta actividad se basa en 10^6 unidades internacionales (U) por 50 g de proteína. IFN-γ puede administrarse diariamente, cada tercer día, tres veces a la semana, o sustancialmente de manera continua o continuamente.

En modalidades de interés específicas, IFN-γ se administra a un individuo en una forma de dosis unitaria de desde aproximadamente 25 g hasta aproximadamente 500 g, desde aproximadamente 50 g hasta aproximadamente 400 g, o desde aproximadamente 100 g hasta aproximadamente 300 g. En modalidades de interés particulares, la dosis es de aproximadamente 200 g de IFN-γ. En muchas modalidades se interés se administra IFN-γ1b.

Cuando la dosis es de 200 g de IFN-γ por dosis, la cantidad de IFN-γ por peso corporal (asumiendo un rango de pesos corporales de desde aproximadamente 45 kg hasta aproximadamente 135 kg) se encuentra en el rango de desde aproximadamente 4.4 g de IFN-γ por kg de peso corporal hasta aproximadamente 1.48 g de IFN-γ por kg de peso corporal.

El área se superficie corporal de los individuos sujeto fluctúa de aproximadamente 1.33 m^2 hasta aproximadamente 2.50 m^2. Por tanto, en muchas modalidades, la dosis de IFN-γ fluctúa desde aproximadamente 150 g/m^2

184

171

hasta aproximadamente 20 g/m^2. Por ejemplo, una dosis de IFN-γ fluctúa de aproximadamente 20 g/m^2 hasta aproximadamente 30 g/m^2, de aproximadamente 30 g/m^2 hasta aproximadamente 40 g/m^2, de aproximadamente 40 g/m^2 hasta aproximadamente 50 g/m^2, de aproximadamente 50 g/m^2 hasta aproximadamente 60 g/m^2, de aproximadamente 60 g/m^2 hasta aproximadamente 70 g/m^2, de aproximadamente 70 g/m^2 hasta aproximadamente 80 g/m^2, de aproximadamente 80 g/m^2 hasta aproximadamente 90 g/m^2, de aproximadamente 90 g/m^2 hasta aproximadamente 100 g/m^2, de aproximadamente 100 g/m^2 hasta aproximadamente 110 g/m^2, de aproximadamente 110 g/m^2 hasta aproximadamente 120 g/m^2, de aproximadamente 120 g/m^2 hasta aproximadamente 130 g/m^2, de aproximadamente 130 g/m^2 hasta aproximadamente 140 g/m^2, de aproximadamente 140 g/m^2 hasta aproximadamente 150 g/m^2. En algunas modalidades los grupos de dosis fluctúan de aproximadamente 25 g/m^2 hasta aproximadamente 100 g/m^2. En otras modalidades los grupos de dosis fluctúan de aproximadamente 25 g/m^2 hasta aproximadamente 50 g/m^2.

En algunas modalidades, un agonista del receptor de interferón Tipo III se administra en un régimen de primera dosis, seguido por un régimen de segunda dosis. El régimen de primera dosis de agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III (también referido como "el régimen de inducción") implica generalmente la administración de una

172

dosis mayor del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. Por ejemplo, en el caso del IFN- de consenso (CIFN) Infergen®, el régimen de primera dosis comprende administrar CIFN a aproximadamente 9 g, aproximadamente 15 g, aproximadamente 18 g, o aproximadamente 27 g. El régimen de primera dosis puede abarcar un evento de dosis única o al menos dos o más eventos de dosis. El régimen de primera dosis del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III puede administrarse diariamente, cada tercer día, tres veces a la semana, cada tercera semana, tres veces al mes, una vez al mes, sustancialmente de manera continua o continuamente.

El régimen de primera dosis del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III se administra durante un primer período de tiempo, cuyo período de tiempo puede ser de al menos aproximadamente 4 semanas, al menos aproximadamente 8 semanas o al menos aproximadamente 12 semanas.

El régimen de segunda dosis de agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III (también referido como "la dosis de mantenimiento") implica generalmente la administración de una dosis menor del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. Por ejemplo, en el caso del CIFN el régimen de segunda dosis comprende administrar CIFN a una dosis de al menos aproximadamente 3 g, al menos

176

173

aproximadamente 9 g, al menos aproximadamente 15 g, o al menos aproximadamente 18 g. El régimen de segunda dosis puede abarcar un evento de dosis única o al menos dos o más eventos de dosis.

El régimen de segunda dosis del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III puede administrarse diariamente, cada tercer día, tres veces a la semana, cada tercera semana, tres veces al mes, una vez al mes, sustancialmente de manera continua o continuamente.

En algunas modalidades, en donde se administra un régimen de dosificación de "inducción"/"mantenimiento" de un agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III, se incluye una dosis de "preparación" de un agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III (e.g., IFN-γ). En estas modalidades, IFN-γ se administra durante un período de tiempo de aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 14 días, de aproximadamente 2 días hasta aproximadamente 10 días, o de aproximadamente 3 días hasta aproximadamente 7 días, antes de iniciar el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. Este período de tiempo se refiere como la fase de "preparación".

En algunas de estas modalidades, el tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo II continúa a lo largo del período de tratamiento completo con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. En otras

177

174

modalidades, el tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo II se discontinúa antes de terminar el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. En estas modalidades, el tiempo total de tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo II (incluyendo la fase de "preparación") es de aproximadamente 2 días hasta aproximadamente 30 días, de aproximadamente 4 días hasta aproximadamente 25 días, de aproximadamente 8 días hasta aproximadamente 20 días, de aproximadamente 10 días hasta aproximadamente 18 días, o de aproximadamente 12 días hasta aproximadamente 16 días. Aún en otras modalidades, el tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo II se discontinúa una vez iniciado el tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III.

En otras modalidades, el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III se administra en un régimen de dosis única. Por ejemplo en el caso de CIFN, la dosis de CIFN se encuentra generalmente en un rango de aproximadamente 3 g hasta aproximadamente 15 g. o de aproximadamente 9 g hasta aproximadamente 15 g. La dosis del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III se administra generalmente diariamente, cada tercer día, tres veces por semana, cada tercera semana, tres veces al mes, una vez al mes, o sustancialmente de manera continua. La dosis del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III se

178

175

administra durante un período de tiempo, cuyo período puede ser, por ejemplo, de al menos aproximadamente 24 semanas hasta al menos aproximadamente 48 semanas o más.

En algunas modalidades, cuando se administra un régimen de dosis única del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III, se incluye una dosis de "preparación" del agonista del receptor de interferón Tipo II (e.g., IFN-γ). En estas modalidades, IFN-γ se administra durante un período de tiempo de aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 14 días, de aproximadamente 2 días hasta aproximadamente 10 días, o de aproximadamente 3 días hasta aproximadamente 7 días, antes de iniciar el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. Este período de tiempo se refiere como la fase de "preparación". En algunas de estas modalidades, el tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo II continúa a lo largo del período de tratamiento completo con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. En otras modalidades, el tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo II se discontinúa antes de terminar el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. En estas modalidades, el tiempo total de tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo II (incluyendo la fase de "preparación") es de aproximadamente 2 días hasta aproximadamente 30 días, de aproximadamente 4 días

179

176

hasta aproximadamente 25 días, de aproximadamente 8 días hasta aproximadamente 20 días, de aproximadamente 10 días hasta aproximadamente 18 días, o de aproximadamente 12 días hasta aproximadamente 16 días. Aún en otras modalidades, el tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo II se discontinúa una vez iniciado el tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III.

En modalidades adicionales, se co-administra un compuesto inhibidor NS3 y un agonista del receptor de interferón Tipo II durante la duración deseada del tratamiento en los métodos de la invención. En algunas modalidades se co-administra un compuesto inhibidor NS3, un interferón- y un interferón-γ durante la duración deseada del tratamiento en los métodos de la invención.

En algunas modalidades, la invención proporciona métodos que utilizan 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 NS3, efectivos para el tratamiento de infección por HCV en un paciente. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos que utilizan una cantidad efectiva de un IFN- , IFN-γ y un compuesto inhibidor NS3 en el tratamiento de infección por HCV en un paciente. En una modalidad, la invención proporciona un método que utiliza una cantidad efectiva de un IFN- de consenso, IFN-γ y un compuesto inhibidor NS3 en el

180

177

tratamiento de infección por HCV en un paciente.

En general, se proporciona una cantidad efectiva de un interferón de consenso (CIFN) y IFN-γ adecuada para su uso en los métodos de la invención por una proporción de dosis de 1 g de CIFN: 10 g de IFN-γ, en donde tanto el CIFN como el IFN-γ son especies no pegiladas y no glicosiladas.

En una modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- de consenso INFERGEN®, e IFN-γ en el tratamiento de infección por HCV en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosis de INFERGEN® que contiene una cantidad de aproximadamente 1 g hasta aproximadamente 30 g, de droga por dosis de INFERGEN®, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 10 g hasta aproximadamente 300 g de droga por dosis de IFN-γ, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el

178

uso de una cantidad efectiva de IFN- de consenso INFERGEN®, e IFN-γ en el tratamiento de infección por HCV en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosis de INFERGEN® que contiene una cantidad de aproximadamente 1 g hasta aproximadamente 9 g, de droga por dosis de INFERGEN®, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 10 g hasta aproximadamente 100 g de droga por dosis de IFN-γ, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- de consenso INFERGEN®, e IFN-γ en el tratamiento de infección por HCV en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosis de INFERGEN® que contiene una cantidad de aproximadamente 1 g de droga por dosis de INFERGEN®, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de

182

179

IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 10 g hasta aproximadamente 50 g de droga por dosis de IFN-γ, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- de consenso INFERGEN®, e IFN-γ en el tratamiento de infección por HCV en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosis de INFERGEN® que contiene una cantidad de aproximadamente 9 g de droga por dosis de INFERGEN®, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 90 g hasta aproximadamente 100 g de droga por dosis de IFN-γ, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- de consenso INFERGEN®,

180

e IFN-γ en el tratamiento de infección por HCV en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosis de INFERGEN® que contiene una cantidad de aproximadamente 30 g de droga por dosis de INFERGEN®, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 200 g hasta aproximadamente 300 g de droga por dosis de IFN-γ, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- de consenso pegilado, e IFN-γ en el tratamiento de infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de IFN- de consenso pegilado (PEG-CIFN) que contiene una cantidad de aproximadamente 4 g hasta aproximadamente 60 g, de aminoácido CIFN por peso por dosis de PEG-CIFN, de manera subcutánea qw, qow, tres veces al mes, o una vez al mes, en combinación con una dosis total semanal de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 30 g hasta aproximadamente 1,000 g de droga por semana en dosis

184

divididas administradas de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, o administradas sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- de consenso pegilado, e IFN-γ en el tratamiento de infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de IFN- de consenso pegilado (PEG-CIFN) que contiene una cantidad de aproximadamente 18 g hasta aproximadamente 24 g, de aminoácido CIFN por peso por dosis de PEG-CIFN, de manera subcutánea qw, qow, tres veces al mes, o una vez al mes, en combinación con una dosis total semanal de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 100 g hasta aproximadamente 300 g de droga por semana en dosis divididas administradas de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, o administradas sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En general, se proporciona una cantidad efectiva de IFN- 2a o 2b o 2c e IFN-γ adecuada para su uso en los métodos de la invención por una proporción de dosis de 1 millón de unidades (MU) de IFN- 2a o 2b o 2c: 30 g de IFN-γ, en donde tanto IFN- 2a o 2b o 2c como IFN-γ son especies

132

no pegiladas y no glicosiladas.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- 2a o 2b o 2c e IFN-γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de un IFN- 2a o 2b o 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 1 MU hasta aproximadamente 20 MU de droga por dosis de IFN- 2a o 2b o 2c de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 30 g hasta aproximadamente 600 g de droga por dosis de IFN-γ, de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- 2a o 2b o 2c e IFN-γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de un IFN- 2a o 2b o 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 3 MU de droga por dosis de IFN- 2a o 2b o 2c de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, en

combinación con una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 100 g de droga por dosis de IFN-γ, de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- 2a o 2b o 2c e IFN-γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de un IFN- 2a o 2b o 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 10 MU de droga por dosis de IFN- 2a o 2b o 2c de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 300 g de droga por dosis de IFN-γ, de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- pegilado PEGASYS® e IFN-γ en el tratamiento de una infección por virus en un

184

paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de PEGASYS® que contiene una cantidad de aproximadamente 90 g hasta aproximadamente 360 g de droga por dosis de PEGASYS® de manera subcutánea, qw, qow, tres veces al mes o mensualmente, en combinación con una dosis semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 30 g hasta aproximadamente 1,000 g de droga por semana administrada en dosis divididas, de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o administrada sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- pegilado PEGASYS® e IFN-γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de PEGASYS® que contiene una cantidad de aproximadamente 180 g de droga por dosis de PEGASYS® de manera subcutánea, qw, qow, tres veces al mes o mensualmente, en combinación con una dosis semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 100 g hasta aproximadamente 300 g de droga por semana administrada en dosis divididas, de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o administrada sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento

135

con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- pegilado PEG-INTRON® e IFN-γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de PEG-INTRON® que contiene una cantidad de aproximadamente 0.75 g hasta aproximadamente 3.0 g de droga por kilogramo de peso corporal por dosis de PEG-INTRON® de manera subcutánea, qw, qow, tres veces al mes o mensualmente, en combinación con una dosis semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 30 g hasta aproximadamente 1,000 g de droga por semana administrada en dosis divididas, de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o administrada sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- pegilado PEG-INTRON® e IFN-γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de PEG-INTRON® que contiene una cantidad de aproximadamente 1.5 g de droga por kilogramo de peso corporal por dosis de PEG-INTRON® de manera subcutánea, qw,

qow, tres veces al mes o mensualmente, en combinación con una dosis semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 100 g hasta aproximadamente 300 g de droga por semana administrada en dosis divididas, de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o administrada sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de IFN- de consenso INFERGEN® administrada de manera subcutánea, qd, o tiw, y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1,200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 9 g de IFN- de consenso INFERGEN® administrada de manera subcutánea, qd, o tiw; 50 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de

la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1,200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 9 g de IFN- de consenso INFERGEN® administrada de manera subcutánea, qd, o tiw; 100 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1,200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 9 g de IFN- de consenso INFERGEN® administrada de manera subcutánea, qd, o tiw; y 50 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

En una modalidad, la presente invención proporciona

cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 9 g de IFN- de consenso INFERGEN® administrada de manera subcutánea, qd, o tiw; y 100 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 9 g de IFN- de consenso INFERGEN® administrada de manera subcutánea, qd, o tiw; 25 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1,200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 9 g de IFN- de consenso INFERGEN® administrada de manera subcutánea, qd, o tiw; 200 g de IFN-γ

189

1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1,200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 9 g de IFN- de consenso INFERGEN® administrada de manera subcutánea, qd, o tiw; y 25 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 9 g de IFN- de consenso INFERGEN® administrada de manera subcutánea, qd, o tiw; y 200 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una

infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 100 g de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrada de manera subcutánea, cada 10 días o qw,, o tiw, y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1,200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 100 g de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrada de manera subcutánea cada 10 días o qw; 50 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1,200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 100 g de IFN- de consenso monoPEG (30

kD, lineal)-ilado administrada de manera subcutánea cada 10 días o qw; 100 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1,200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 100 g de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrada de manera subcutánea cada 10 días o qw; 50 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 100 g de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrada de manera subcutánea cada 10 días o qw; 100 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 150 g de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrada de manera subcutánea cada 10 días o qw, y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1,200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 150 g de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrada de manera subcutánea cada 10 días o qw; 50 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1,200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para

comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 150 g de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrada de manera subcutánea cada 10 días o qw; 100 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1,200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 150 g de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrada de manera subcutánea cada 10 días o qw; y 50 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 150 g de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrada de manera subcutánea cada 10

197

días o qw; y 100 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 200 g de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrada de manera subcutánea cada 10 días o qw, y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1,200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 200 g de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrada de manera subcutánea cada 10 días o qw; 50 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1,200

195

mg para individuos que pesan 75 kg o más.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 200 g de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrada de manera subcutánea cada 10 días o qw; 100 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1,200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 200 g de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrada de manera subcutánea cada 10 días o qw; 50 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración a un individuo que tiene una

196

infección por HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor NS3; y un régimen de 200 g de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrada de manera subcutánea cada 10 días o qw; 100 g de IFN-γ 1b humano Actimmune® administrada de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

Cualquiera de los métodos antes descritos que implican la administración de un inhibidor NS3, un agonista del receptor de interferón Tipo I (e.g., un IFN-), y un agonista del receptor de interferón Tipo II (e.g., un IFN-γ), puede aumentarse mediante la administración de una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- (e.g., un antagonista de TNF- diferente a pirfenidona o un análogo de pirfenidona). Los antagonistas de TNF- ejemplares no limitantes adecuados para su uso en tales terapias de combinación incluyen ENBREL®, REMICADE® y HUMIRA™.

En una modalidad, la invención proporciona un método que utiliza una cantidad efectiva de ENBREL®; una cantidad efectiva de IFN- ; una cantidad efectiva de IFN-γ; y una cantidad efectiva de un inhibidor NS3 en el tratamiento de una infección por HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de ENBREL® que contiene una cantidad de desde aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 23 mg por dosis, desde aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 1 g, desde aproximadamente 1 g hasta

200

197

aproximadamente 10 g, desde aproximadamente 10 g hasta aproximadamente 100 g, desde aproximadamente 100 g hasta aproximadamente 1 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg, desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 15 mg, desde aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 20 mg, o desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 23 mg de ENBREL® de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes o una vez cada tercer mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente durante la duración deseada del tratamiento.

En una modalidad, la invención proporciona un método que utiliza una cantidad efectiva de REMICADE®; una cantidad efectiva de IFN- ; una cantidad efectiva de IFN-γ; y una cantidad efectiva de un inhibidor NS3 en el tratamiento de una infección por HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de REMICADE® que contiene una cantidad de desde aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 4.5 mg/kg, desde aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 0.5 mg/kg, desde aproximadamente 0.5 mg/kg hasta aproximadamente 1.0 mg/kg, desde aproximadamente 1.0 mg/kg hasta aproximadamente 1.5 mg/kg, desde aproximadamente 1.5 mg/kg hasta aproximadamente 2.0 mg/kg, desde aproximadamente 2.0 mg/kg hasta aproximadamente 2.5

201

198

mg/kg, desde aproximadamente 2.5 mg/kg hasta aproximadamente 3.0 mg/kg, desde aproximadamente 3.0 mg/kg hasta aproximadamente 3.5 mg/kg, desde aproximadamente 3.5 mg/kg hasta aproximadamente 4.0 mg/kg, o desde aproximadamente 4.0 mg/kg hasta aproximadamente 4.5 mg/kg de REMICADE® de manera intravenosa, qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes o una vez cada tercer mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente durante la duración deseada del tratamiento.

En una modalidad, la invención proporciona un método que utiliza una cantidad efectiva de HUMIRA™; una cantidad efectiva de IFN- ; una cantidad efectiva de IFN-γ; y una cantidad efectiva de un inhibidor NS3 en el tratamiento de una infección por HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de HUMIRA™ que contiene una cantidad de desde aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 35 mg, desde aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 1 g, desde aproximadamente 1 g hasta aproximadamente 10 g, desde aproximadamente 10 g hasta aproximadamente 100 g, desde aproximadamente 100 g hasta aproximadamente 1 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg, desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 15 mg, desde aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 20 mg, o desde aproximadamente 20 mg hasta

202

199

aproximadamente 25 mg, desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 30 mg, o desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 35 mg por dosis de HUMIRA™ de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes o una vez cada tercer mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente durante la duración deseada del tratamiento.

Terapias de combinación con pirfenidona

En muchas modalidades, los métodos proporcionan terapias de combinación que comprenden la administración de un compuesto inhibidor NS3 como se describió anteriormente, y una cantidad efectiva de pirfenidona o un análogo de pirfenidona. En algunas modalidades, se co-administra u compuesto inhibidor NS3, uno o más agonistas del receptor de interferón, y pirfenidona o análogo de pirfenidona, en los métodos de tratamiento de la invención. En ciertas modalidades, se co-administra un compuesto inhibidor NS3, un agonista del receptor de interferón Tipo I y pirfenidona (o un análogo de pirfenidona). En otras modalidades, se co-administra un compuesto inhibidor NS3, un agonista del receptor de interferón Tipo I, un agonista del receptor de interferón Tipo II y pirfenidona (o un análogo de pirfenidona). Los agonistas del receptor de interferón Tipo I adecuados para su uso en la presente incluyen cualquier IFN- , tal como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b,

203

200

interferón alfacon-1, e IFN- s pegilados, tales como peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, e interferones de consenso pegilados, tales como interferón de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado. Los agonistas del receptor de interferón Tipo II adecuados para su uso en la presente incluyen cualquier interferón-γ.

Pirfenidona o un análogo de pirfenidona puede administrarse una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana, diariamente, o divida en dosis que fluctúan de una vez al día hasta 5 veces al día durante un período de tiempo que fluctúa desde aproximadamente un día hasta aproximadamente una semana, de aproximadamente dos semanas hasta aproximadamente cuatro semanas, de aproximadamente un mes hasta aproximadamente dos meses, de aproximadamente dos meses hasta aproximadamente cuatro meses, de aproximadamente cuatro meses hasta aproximadamente seis meses, de aproximadamente seis meses hasta aproximadamente ocho meses, de aproximadamente ocho meses hasta aproximadamente 1 año, de aproximadamente 1 año hasta aproximadamente 2 años, o de aproximadamente 2 años hasta aproximadamente 4 años o más.

Las dosis efectivas de pirfenidona o un análogo de pirfenidona específico incluyen una dosis en base al peso en

201

el rango de aproximadamente 5 mg/kg/día hasta aproximadamente 125 mg/kg/día, o una dosis fija de aproximadamente 400 mg hasta aproximadamente 3600 mg al día, o aproximadamente 800 mg hasta aproximadamente 2400 mg al día, o aproximadamente 1000 mg hasta aproximadamente 1800 mg al día, o aproximadamente 1200 mg hasta aproximadamente 1600 mg al día administrada oralmente en de una a cinco dosis divididas al día. Se describen otras dosis y formulaciones de pirfenidona y análogos de pirfenidona específicos adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades fibróticas, en las Pats. de E.U. Nos. 5,310,562; 5,528,729; 5,716,632; y 6,090,822.

En una modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para incluir la co-administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona o un análogo de pirfenidona durante la duración del curso deseado del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

Terapias de combinación con antagonistas TNF-

En muchas modalidades, los métodos proporcionan terapias de combinación que comprenden la administración de un compuesto inhibidor NS3 como se describió anteriormente, y una cantidad efectiva de antagonista TNF- en una terapia de combinación para el tratamiento de una infección por HCV.

Las dosis efectivas de un antagonista TNF- fluctúan de 0.1 g hasta 40 mg por dosis, e.g., de

205

202

aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 0.5 g por dosis, de aproximadamente 0.5 g hasta aproximadamente 1.0 g por dosis, de aproximadamente 1.0 g hasta aproximadamente 5.0 g por dosis, de aproximadamente 5.0 g hasta aproximadamente 10 g por dosis, de aproximadamente 10 g hasta aproximadamente 20 g por dosis, de aproximadamente 20 g hasta aproximadamente 30 g por dosis, de aproximadamente 30 g hasta aproximadamente .40 g por dosis, de aproximadamente 40 g hasta aproximadamente 50 g por dosis, de aproximadamente 50 g hasta aproximadamente 60 g por dosis, de aproximadamente 60 g hasta aproximadamente 70 g por dosis, de aproximadamente 70 g hasta aproximadamente 80 g por dosis, de aproximadamente 80 g hasta aproximadamente 100 g por dosis, de aproximadamente 100 g hasta aproximadamente 150 g por dosis, de aproximadamente 150 g hasta aproximadamente 200 g por dosis, de aproximadamente 200 g hasta aproximadamente 250 g por dosis, de aproximadamente 250 g hasta aproximadamente 300 g por dosis, de aproximadamente 300 g hasta aproximadamente 400 g por dosis, de aproximadamente 400 g hasta aproximadamente 500 g por dosis, de aproximadamente 500 g hasta aproximadamente 600 g por dosis, de aproximadamente 600 g hasta aproximadamente 700 g por dosis, de aproximadamente 700 g hasta aproximadamente 800 g por dosis, de aproximadamente 800 g hasta aproximadamente 900 g por

203

dosis, de aproximadamente 900 g hasta aproximadamente 1000 g por dosis, de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 10 mg por dosis, de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 15 mg por dosis, de aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 20 mg por dosis, de aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 25 mg por dosis, de aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 30 mg por dosis, de aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 35 mg por dosis, o de aproximadamente 35 mg hasta aproximadamente 40 mg por dosis.

En algunas modalidades, las dosis efectivas de un antagonista TNF- se expresan como mg/kg de peso corporal. En estas modalidades, las dosis efectivas de un antagonista TNF- son de aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, e.g., de aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1.0 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1.0 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 2.5 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 2.5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 5.0 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 5.0 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 7.5 mg/kg de peso corporal, o de aproximadamente 7.5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal.

204

En muchas modalidades, un antagonista TNF- se administra durante un período de aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 7 días, o de aproximadamente 1 semana hasta aproximadamente 2 semanas, o de aproximadamente 2 semana hasta aproximadamente 3 semanas, o de aproximadamente 3 semana hasta aproximadamente 4 semanas, o de aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 2 meses, o de aproximadamente 3 meses hasta aproximadamente 4 meses, o de aproximadamente 4 meses hasta aproximadamente 6 meses, o de aproximadamente 6 meses hasta aproximadamente 8 meses, o de aproximadamente 8 meses hasta aproximadamente 12 meses, o de al menos un año, y puede administrarse durante períodos de tiempo más largos. El antagonista TNF- puede administrarse tid, bid, qd, qod, biw, tiw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, sustancialmente de manera continua o continuamente.

En muchas modalidades, se administran dosis múltiples del antagonista TNF- . Por ejemplo, el antagonista TNF- se administra una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes, cada tercera semana (qow), una vez a la 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 tercer día (qod), diariamente (qd), dos veces al día (bid), o tres veces al día (tid), de sustancialmente de manera continua o continuamente durante un período de tiempo que fluctúa desde aproximadamente un día

208

hasta aproximadamente una semana, desde aproximadamente dos semanas hasta aproximadamente cuatro semanas, desde aproximadamente un mes hasta aproximadamente dos meses, desde aproximadamente dos meses hasta aproximadamente cuatro meses, desde aproximadamente cuatro meses hasta aproximadamente seis meses, desde aproximadamente seis meses hasta aproximadamente ocho meses, desde aproximadamente ocho meses hasta aproximadamente un año, desde aproximadamente un año hasta aproximadamente 2 años, o desde aproximadamente 2 años hasta aproximadamente 4 años o más.

Un antagonista TNF- y un inhibidor NS3 se administran generalmente en formulaciones separadas. Un antagonista TNF- y un inhibidor NS3 pueden administrarse sustancialmente de manera simultánea, o dentro de aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 h ras, 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 entre sí.

En una modalidad, la invención proporciona un método que utiliza una cantidad efectiva de un antagonista TNF- y una cantidad efectiva de un inhibidor NS3 en el tratamiento de una infección por HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de un antagonista

206

TNF- que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista TNF- , durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En una modalidad, la invención proporciona un método que utiliza una cantidad efectiva de ENBREL® y una cantidad efectiva de un inhibidor NS3 en el tratamiento de una infección por HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de ENBREL® que contiene una cantidad de desde aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 23 mg por dosis, desde aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 1 g, desde aproximadamente 1 g hasta aproximadamente 10 g, desde aproximadamente 10 g hasta aproximadamente 100 g, desde aproximadamente 100 g hasta aproximadamente 1 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg, desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 15 mg, desde aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 20 mg, o desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 23 mg de ENBREL® de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes o una vez cada tercer mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En una modalidad, la invención proporciona un

210

método que utiliza una cantidad efectiva de REMICADE® y una cantidad efectiva de un inhibidor NS3 en el tratamiento de una infección por HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de REMICADE® que contiene una cantidad de desde aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 4.5 mg/kg, desde aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 0.5 mg/kg, desde aproximadamente 0.5 mg/kg hasta aproximadamente 1.0 mg/kg, desde aproximadamente 1.0 mg/kg hasta aproximadamente 1.5 mg/kg, desde aproximadamente 1.5 mg/kg hasta aproximadamente 2.0 mg/kg, desde aproximadamente 2.0 mg/kg hasta aproximadamente 2.5 mg/kg, desde aproximadamente 2.5 mg/kg hasta aproximadamente 3.0 mg/kg, desde aproximadamente 3.0 mg/kg hasta aproximadamente 3.5 mg/kg, desde aproximadamente 3.5 mg/kg hasta aproximadamente 4.0 mg/kg, o desde aproximadamente 4.0 mg/kg hasta aproximadamente 4.5 mg/kg de REMICADE® de manera intravenosa, qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes o una vez cada tercer mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En una modalidad, la invención proporciona un método que utiliza una cantidad efectiva de HUMIRA™ y una cantidad efectiva de un inhibidor NS3 en el tratamient de una infección por HCV en un paciente, que comprende

administrar al paciente una dosis de HUMIRA™ que contiene una cantidad de desde aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 35 mg, desde aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 1 g, desde aproximadamente 1 g hasta aproximadamente 10 g, desde aproximadamente 10 g hasta aproximadamente 100 g, desde aproximadamente 100 g hasta aproximadamente 1 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg, desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 15 mg, desde aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 20 mg, o desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 25 mg, desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 30 mg, o desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 35 mg por dosis de HUMIRA™ de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes o una vez cada tercer mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

Terapias de combinación con timosina-

En muchas modalidades, los métodos proporcionan terapias de combinación que comprenden la administración de un compuesto inhibidor NS3 como se describió anteriormente, y una cantidad efectiva de timosina- en una terapia de combinación para el tratamiento de una infección por HCV.

Las dosis efectivas de timosina- fluctúan de aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 1.0 mg, de aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.5 mg, de aproximadamente 1.5 mg hasta aproximadamente 2.0 mg, de aproximadamente 2.0 mg hasta aproximadamente 2.5 mg, de aproximadamente 2.5 mg hasta aproximadamente 3.0 mg, de aproximadamente 3.0 mg hasta aproximadamente 3.5 mg, de aproximadamente 3.5 mg hasta aproximadamente 4.0 mg, de aproximadamente 4.0 mg hasta aproximadamente 4.5 mg, o de aproximadamente 4.5 mg hasta aproximadamente 5.0 mg. En modalidades particulares, timosina- se administra en dosis que contienen una cantidad de 1.0 mg o 1.6 mg.

En una modalidad, la invención proporciona un método que utiliza una cantidad efectiva de ZADAXIN™ y una cantidad efectiva de un inhibidor NS3 en el tratamiento de una infección por HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de ZADAXIN™ que contiene una cantidad de desde aproximadamente 1.0 g hasta aproximadamente 1.6 mg por dosis, de manera subcutánea dos veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

<u>Terapias de combinación con un antagonista TNF- y un interferón</u>

En algunas modalidades, la presente invención

proporciona un método para tratar una infección por HCV en un individuo que tiene una infección por HCV, comprendiendo el método administrar una cantidad efectiva de un inhibidor NS3, una cantidad efectiva de un antagonista TNF- , y una cantidad efectiva de uno o más interferones.

En una modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN-γ y una cantidad efectiva de un antagonista TNF- en el tratamiento de infección por HCV en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 10 g hasta aproximadamente 300 g, de droga por dosis de IFN-γ, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de antagonista TNF- que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista TNF- , de manera subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En una modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN-γ y una cantidad efectiva de un antagonista TNF- en el tratamiento de infección por

HCV en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 10 g hasta aproximadamente 100 g, de droga por dosis de IFN-γ, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de antagonista TNF- que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista TNF- , de manera subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN-γ y una cantidad efectiva de un antagonista TNF- en el tratamiento de infección por virus en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosis semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 30 g hasta aproximadamente 1,000 g de droga por semana en dosis divididas administradas de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, o administradas sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de antagonista TNF- que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista TNF- , de manera subcutánea

212

qd, qod, tiw, o biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN-γ y una cantidad efectiva de un antagonista TNF- en el tratamiento de infección por virus en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosis semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 100 g hasta aproximadamente 300 g de droga por semana en dosis divididas administradas de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, o administradas sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de antagonista TNF- que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista TNF- , de manera subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En una modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- de consenso INFERGEN®, y un antagonista TNF- en el tratamiento de infección por HCV en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosis de INFERGEN® que contiene una cantidad de

213

aproximadamente 1 g hasta aproximadamente 30 g, de droga por dosis de INFERGEN®, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de un antagonista TNF- que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 g por dosis de un antagonista TNF- , de manera subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En una modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- de consenso INFERGEN®, y un antagonista TNF- en el tratamiento de infección por HCV en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una dosis de INFERGEN® que contiene una cantidad de aproximadamente 1 g hasta aproximadamente 9 g, de droga por dosis de INFERGEN®, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de antagonista TNF- que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 g por dosis de un antagonista TNF- , de manera subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o al día sustancialmente de manera

217

continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- de consenso pegilado, y una cantidad efectiva de un antagonista TNF- en el tratamiento de infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de IFN- de consenso pegilado (PEG-CIFN) que contiene una cantidad de aproximadamente 4 g hasta aproximadamente 60 g, de aminoácido CIFN por peso por dosis de PEG-CIFN, de manera subcutánea qw, qow, tres veces al mes, o una vez al mes, en combinación con una dosis de un antagonista TNF- que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 g por dosis de un antagonista TNF- de manera subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- de consenso pegilado, y una cantidad efectiva de un antagonista TNF- en el tratamiento de infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de IFN-

de consenso pegilado (PEG-CIFN) que contiene una cantidad de aproximadamente 18 g hasta aproximadamente 24 g, de aminoácido CIFN por peso por dosis de PEG-CIFN, de manera subcutánea qw, qow, tres veces al mes, o una vez al mes, en combinación con una dosis de antagonista TNF- que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 g por dosis de un antagonista TNF- de manera subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- 2a o 2b o 2c y una cantidad efectiva de un antagonista TNF- en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de un IFN- 2a o 2b o 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 1 MU hasta aproximadamente 20 MU de droga por dosis de IFN- 2a o 2b o 2c de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de antagonista TNF- que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 g por dosis de un antagonista TNF- , de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada

del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- 2a o 2b o 2c y una cantidad efectiva de un antagonista TNF- en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de un IFN- 2a o 2b o 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 3 MU de droga por dosis de IFN- 2a o 2b o 2c de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de antagonista TNF- que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista TNF- , de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- 2a o 2b o 2c y una cantidad efectiva de un antagonista TNF- en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de un IFN- 2a o 2b o 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 10 MU de droga por dosis de IFN- 2a o 2b o 2c de manera subcutánea,

qd, qod, tiw, biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de un antagonista TNF- que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista TNF- , de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- 2a pegilado PEGASYS® y una cantidad efectiva de un antagonista TNF- en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de PEGASYS® que contiene una cantidad de aproximadamente 90 g hasta aproximadamente 360 g de droga por dosis de PEGASYS® de manera subcutánea, qw, qow, tres veces al mes o mensualmente, en combinación con una dosis semanal total de antagonista TNF- que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 g por dosis de un antagonista TNF- , de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona

218.

cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- 2a pegilado PEGASYS® y una cantidad efectiva de un antagonista TNF- en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de PEGASYS® que contiene una cantidad de aproximadamente 180 g de droga por dosis de PEGASYS® de manera subcutánea, qw, qow, tres veces al mes o mensualmente, en combinación con una dosis de un antagonista TNF- que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 g por dosis, de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- 2b pegilado PEG-INTRON® y una cantidad efectiva de un antagonista TNF- en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de PEG-INTRON® que contiene una cantidad de aproximadamente 0.75 g hasta aproximadamente 3.0 g de droga por kilogramo de peso corporal por dosis de PEG-INTRON® de manera subcutánea, qw, qow, tres veces al mes o mensualmente, en combinación con una dosis de un antagonista TNF- que contiene una cantidad de

aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 mg por dosis, de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

En otra modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para el uso de una cantidad efectiva de IFN- 2b pegilado PEG-INTRON® y una cantidad efectiva de un antagonista TNF- en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de PEG-INTRON® que contiene una cantidad de aproximadamente 1.5 g de droga por kilogramo de peso corporal por dosis de PEG-INTRON® de manera subcutánea, qw, qow, tres veces al mes o mensualmente, en combinación con una dosis de un antagonista TNF- que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 g hasta aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista TNF- , de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o al día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor NS3.

Terapias de combinación con otros agentes antivirales

Otros agentes tales como los inhibidores de HCV NS3 helicasa, también son drogas atractivas para la terapia de combinación, y se contemplan para su uso en las terapias de

220

combinación descritas en la presente. También las ribozimas tales como Heptazyme™ y oligonucleótidos de fosforotioato que son complementarios a las secuencias de proteínas HCV y que inhiben la expresión de proteínas de núcleo viral, son adecuados para su uso en las terapias de combinación descritas en la presente.

En algunas modalidades, el(los) agente(s) antiviral(es) adicional(es) se administra(n) durante el curso completo del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3 de la invención, y el inicio y el final de los períodos de tratamiento coinciden. En otras modalidades, el(los) agente(s) antiviral(es) adicional(es) se administra(n) durante un período de tiempo que se sobrepone con el del tratamiento con compuesto inhibidor NS3, e.g., el tratamiento con agente(s) antiviral(es) adicional(es) se inicia antes de iniciar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3 y termina antes de terminar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3; el tratamiento con agente(s) antiviral(es) adicional(es) se inicia después de iniciar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3 y termina después de terminar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3; el tratamiento con agente(s) antiviral(es) adicional(es) se inicia después de iniciar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3 y termina antes de terminar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3; o el tratamiento con agente(s) antiviral(es) adicional(es) se

224

224

inicia antes de iniciar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3 y termina después de terminar el tratamiento con compuesto inhibidor NS3.

El compuesto inhibidor NS3 puede administrarse conjuntamente con (i.e., simultáneamente en formulaciones separadas; simultáneamente en la misma formulación; 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, dentro de aproximadamente 15 minutos o menos) uno o más agentes antivirales adicionales.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN- , puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- sujeto con un régimen de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que comprende la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

225

222.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN- , puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- sujeto con un régimen de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que comprende la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN- , puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- sujeto con un régimen de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que comprende la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días, o una vez cada 10 días durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN- , puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- sujeto con un régimen de interferón alfacon-1 INFERGEN® que comprende la administración de una dosis de interferón

223

alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día o tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN- , puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- sujeto con un régimen de interferón alfacon-1 INFERGEN® que comprende la administración de una dosis de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día o tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN-γ sujeto con un régimen de IFN-γ que comprende la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN-γ sujeto con un régimen de IFN-γ que comprende la administración de

una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN-γ sujeto con un régimen de IFN-γ que comprende la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

225

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de antagonista TNF, puede modificarse para reemplazar el régimen de antagonista TNF sujeto con un régimen de antagonista TNF que comprende la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado del grupo de: (a) etanercept en una cantidad de 25 mg de droga por dosis, de manera subcutánea dos veces a la semana, (b) infliximab una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal por dosis de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso; o (c) adalimumab en una cantidad de 40 mg de droga por dosis de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis de manera subcutánea

229

tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una

227

cantidad de 100 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) la

administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una

229

cantidad de 50 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 g de droga por dosis de manera subcutánea

230

tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del

231

tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

235

232

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los

236

métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- e IFN-γ que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de

combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de

235

combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de

230

150 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una

240

cantidad de 100 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una

cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las

semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 IFERGEN® que contiene una cantidad de 9 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor

240

NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 IFERGEN® que contiene una cantidad de 9 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede

244

modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfac n-1 IFERGEN® que contiene una cantidad de 9 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1

IFERGEN® que contiene una cantidad de 9 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 IFERGEN® que contiene una cantidad de 9 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 g de droga por dosis de manera subcutánea

243

tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 IFERGEN® que contiene una cantidad de 9 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por

244

kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 IFERGEN® que contiene una cantidad de 15 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la

248

245

duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 IFERGEN® que contiene una cantidad de 15 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de

246

combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 IFERGEN® que contiene una cantidad de 15 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende:

247

(a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 IFERGEN® que contiene una cantidad de 15 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 IFERGEN® que contiene una cantidad de 15 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una

251

248

cantidad de 50 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ, y antagonista TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- , IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 IFERGEN® que contiene una cantidad de 15 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana,

249

(ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor

253

250

NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN-

251

y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día o tres veces a la semana; y (b) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos

veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de interferón alfacon-1 INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día o tres veces a la semana; y (b) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

253

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN-γ y antagonista TNF, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN-γ y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (b) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN-γ y antagonista TNF, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (b)

257

la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN-γ y antagonista TNF, puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- y antagonista TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN-γ y antagonista TNF que comprende: (a) la administración de una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 g de droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (b) la administración de una dosis de antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de eso o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tercera semana; durante la duración deseada del tratamiento

255

con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que incluyen un régimen de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado, puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado con un régimen de peginterferón alfa-2a que comprende la administración de una dosis de peginterferón alfa-2a que contiene una cantidad de 180 g de droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que incluyen un régimen de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado, puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado con un régimen de peginterferón alfa-2b que comprende la administración de una dosis de peginterferón alfa-2b que contiene una cantidad de 1.0 g a 1.5 g de droga por kilogramo de peso corporal por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos puede modificarse para incluir la administración de una dosis de ribavirina que contiene una cantidad de 400 mg, 800mg, 1000 mg o 1200 mg de droga

259

oralmente al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas al día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos puede modificarse para incluir la administración de una dosis de ribavirina que contiene (i) una cantidad de 1000 mg de droga oralmente al día, para pacientes que tienen un peso corporal menor que 75 kg o (ii) una cantidad de 1200 mg de droga oralmente al día para pacientes que tienen un peso corporal mayor que o igual a 75 kg, opcionalmente en dos o más dosis divididas al día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de l s métodos antes descritos puede modificarse para reemplazar el régimen de inhibidor NS3 sujeto con un régimen de inhibidor NS3 que comprende la administración de una dosis de 0.01 mg a 0.1 mg de droga por kilogramo de peso corporal oralmente al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas al día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos puede modificarse para reemplazar el régimen de inhibidor NS3 sujeto con un régimen de inhibid r NS3 que comprende la administración de una dosis de 0.1 mg a

1 mg de droga por kilogramo de peso corporal oralmente al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas al día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos puede modificarse para reemplazar el régimen de inhibidor NS3 sujeto con un régimen de inhibidor NS3 que comprende la administración de una dosis de 1 mg a 10 mg de droga por kilogramo de peso corporal oralmente al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas al día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos puede modificarse para reemplazar el régimen de inhibidor NS3 sujeto con un régimen de inhibidor NS3 que comprende la administración de una dosis de 10 mg a 100 mg de droga por kilogramo de peso corporal oralmente al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas al día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de inhibidor NS5B, puede modificarse para reemplazar el régimen de inhibidor NS5B sujeto con un régimen de inhibidor NS5B que comprende la administración de una dosis de 0.01 mg a 0.1 mg

de droga por kilogramo de peso corporal oralmente al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas al día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de inhibidor NS5B, puede modificarse para reemplazar el régimen de inhibidor NS5B sujeto con un régimen de inhibidor NS5B que comprende la administración de una dosis de 0.1 mg a 1 mg de droga por kilogramo de peso corporal oralmente al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas al día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de inhibidor NS5B, puede modificarse para reemplazar el régimen de inhibidor NS5B sujeto con un régimen de inhibidor NS5B que comprende la administración de una dosis de 1 mg a 10 mg de droga por kilogramo de peso corporal oralmente al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas al día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de inhibidor NS5B, puede modificarse para reemplazar el régimen

de inhibidor NS5B sujeto con un régimen de inhibidor NS5B que comprende la administración de una dosis de 10 mg a 100 mg de droga por kilogramo de peso corporal oralmente al día, opcionalmente en dos o más dosis divididas al día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor NS3.

Identificación de Pacientes

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

De este modo, en algunas modalidades, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por HCV en el cual el método sujeto se modifica para tratar a un paciente que falla al tratamiento durante una duración de 48 semanas.

En otras modalidades, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para HCV en el cual el método sujeto se modifica para tratar a un paciente que no responde al tratamiento, en donde el paciente recibe una terapia de una duración de 48 semanas.

En otras modalidades, la invención proporciona

cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por HCV en el cual el método sujeto se modifica para tratar a un paciente reincidente, en donde el paciente recibe una terapia de una duración de 48 semanas.

En otras modalidades, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por HCV en el cual el método sujeto se modifica para tratar a un paciente simple infectado con genotipo 1 de HCV, en donde el paciente recibe una terapia de una duración de 48 semanas.

En otras modalidades, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por HCV en el cual el método sujeto se modifica para tratar a un paciente simple infectado con genotipo 4 de HCV, en donde el paciente recibe una terapia de una duración de 48 semanas.

En otras modalidades, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por HCV en el cual el método sujeto se modifica para tratar a un paciente simple infectado con genotipo 1 de HCV, en donde el paciente tiene una alta carga viral (HVL), en donde "HVL" se refiere a una carga viral de HCV mayor que 2×10^6 HCV copias genómicas por ml en suero, y en donde el paciente recibe una terapia de una duración de 48 semanas.

En una modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una etapa avanzada o severa de fibrosis hepática medida mediante una marcación Knodell de 3 o 4, y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 24 semanas a aproximadamente 60 semanas, o de aproximadamente 30 semanas a aproximadamente un año, o de aproximadamente 36 semanas a aproximadamente 50 semanas, o de aproximadamente 40 semanas a aproximadamente 48 semanas, o de al menos aproximadamente 24 semanas, o de al menos aproximadamente 30 semanas, o de al menos aproximadamente 36 semanas, o de al menos aproximadamente 40 semanas, o de al menos aproximadamente 48 semanas, o de al menos aproximadamente 60 semanas.

En otra modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una etapa avanzada o severa de fibrosis hepática medida mediante una marcación Knodell de 3 o 4, y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de

aproximadamente 40 semanas a aproximadamente 60 semanas, o de aproximadamente 48 semanas.

En otra modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección por genotipo 1 de HCV y una carga viral inicial mayor que 2 millones de copias genómicas virales por ml de suero del paciente, y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujet durante un período de tiempo de aproximadamente 24 semanas a aproximadamente 60 semanas, o de aproximadamente 30 semanas a aproximadamente un año, o de aproximadamente 36 semanas a aproximadamente 50 semanas, o de aproximadamente 40 semanas a aproximadamente 48 semanas, o de al menos aproximadamente 24 semanas, o de al menos aproximadamente 30 semanas, o de al menos aproximadamente 36 semanas, o de al menos aproximadamente 40 semanas, o de al menos aproximadamente 48 semanas, o de al menos aproximadamente 60 semanas.

En otra modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección por genotipo 1 de HCV y una carga viral inicial mayor que 2 millones de copias

genómicas virales por ml de suero del paciente, y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 40 semanas a aproximadamente 50 semanas, o de aproximadamente 48 semanas.

En otra modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección del genotipo 1 de HCV y una carga viral inicial de más de 2 millones de copias genómicas virales por ml en suero del paciente y ninguna fibrosis hepática en etapa inicial medida mediante una marcación Knodell de 0, 1 o 2, y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 24 semanas a aproximadamente 60 semanas, o de aproximadamente 30 semanas a aproximadamente un año, o de aproximadamente 36 semanas a aproximadamente 50 semanas, o de aproximadamente 40 semanas a aproximadamente 48 semanas, o de al menos aproximadamente 24 semanas, o de al menos aproximadamente 30 semanas, o de al menos aproximadamente 36 semanas, o de al menos aproximadamente 40 semanas, o de al menos aproximadamente 48 semanas, o de al menos aproximadamente 60 semanas.

En otra modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el

264

tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección del genotipo 1 de HCV y una carga viral inicial de más de 2 millones de copias genómicas virales por ml en suero del paciente y ninguna fibrosis hepática en etapa inicial medida mediante una marcación Knodell de 0, 1 o 2, y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 40 semanas a aproximadamente 50 semanas, o de aproximadamente 48 semanas.

En otra modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección del genotipo 1 de HCV y una carga viral inicial de menos de o igual a 2 millones de copias genómicas virales por ml en suero del paciente y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 20 semanas a aproximadamente 50 semanas, o de aproximadamente 24 semanas a aproximadamente 48 semanas, o de aproximadamente 30 semanas a aproximadamente 40 semanas, o de hasta aproximadamente 20 semanas, o de hasta aproximadamente 24 semanas, o de hasta aproximadamente 30 semanas, o de hasta aproximadamente 36 semanas, o de hasta aproximadamente 48

semanas.

En otra modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección del genotipo 1 de HCV y una carga viral inicial de menos de o igual a 2 millones de copias genómicas virales por ml en suero del paciente y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 20 semanas a aproximadamente 24 semanas.

En otra modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección del genotipo 1 de HCV y una carga viral inicial de menos de o igual a 2 millones de copias genómicas virales por ml en suero del paciente y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 24 semanas a aproximadamente 48 semanas.

En otra modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar

266

a un paciente que tiene una infección del genotipo 2 o 3 de HCV y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 24 semanas a aproximadamente 60 semanas, o de aproximadamente 30 semanas a aproximadamente un año, o de aproximadamente 36 semanas a aproximadamente 50 semanas, o de aproximadamente 40 semanas a aproximadamente 48 semanas, o de al menos aproximadamente 24 semanas, o de al menos aproximadamente 30 semanas, o de al menos aproximadamente 36 semanas, o de al menos aproximadamente 40 semanas, o de al menos aproximadamente 48 semanas, o de al menos aproximadamente 60 semanas.

En otra modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección del genotipo 2 o 3 de HCV y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 20 semanas a aproximadamente 50 semanas, o de aproximadamente 24 semanas a aproximadamente 48 semanas, o de aproximadamente 30 semanas a aproximadamente 40 semanas, o de hasta aproximadamente 20 semanas, o de hasta aproximadamente 24 semanas, o de hasta aproximadamente 30 semanas, o de hasta aproximadamente 36 semanas, o de hasta aproximadamente 48

270

semanas.

En otra modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección del genotipo 2 o 3 de HCV y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 20 semanas a aproximadamente 24 semanas.

En otra modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección del genotipo 2 o 3 de HCV y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 24 semanas.

En otra modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección del genotipo 1 o 4 de HCV y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 24 semanas a aproximadamente 60 semanas, 30

semanas a aproximadamente un año, o de aproximadamente 36 semanas a aproximadamente 50 semanas, o de aproximadamente 40 semanas a aproximadamente 48 semanas, o de al menos aproximadamente 24 semanas, o de al menos aproximadamente 30 semanas, o de al menos aproximadamente 36 semanas, o de al menos aproximadamente 40 semanas, o de al menos aproximadamente 48 semanas, o de al menos aproximadamente 60 semanas.

En otra modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección de los genotipos 5, 6, 7, 8 y 9 de HCV y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 20 semanas a aproximadamente 50 semanas.

En otra modalidad, la presente invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de una infección por HCV, en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección de los genotipos 5, 6, 7, 8 y 9 de HCV y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 24 semanas y de hasta

269

aproximadamente 48 semanas.

SUJETOS ADECUADOS PARA TRATAMIENTO

Cualquiera de los regímenes de tratamiento anteriores puede administrarse a individuos que se ha diagnosticado con una infección por HCV. Cualquiera de los regímenes de tratamiento anteriores puede administrarse a individuos que han fallado un tratamiento previo para la infección por HCV ("pacientes que fallan al tratamiento", incluyendo los que no responden y los que reinciden).

Los individuos que se han diagnosticado clínicamente como infectados con HCV son de interés particular en muchas modalidades. Los individuos que se encuentran infectados con HCV se identifica que tienen ARN HCV en su sangre, y/o que tienen un anticuerpo anti-HCV en su suero. Tales individuos incluyen individuos anti-HCV positivos a ELISA, e individuos con un inmunoanálisis positivo recombinante (RIBA). Tales individuos pueden tener también, pero no necesariamente, elevados niveles de ALT en suero.

Los individuos que se diagnostican clínicamente infectados con HCV incluyen individuos naturales (e.g., individuos no previamente tratados para HCV, particularmente aquellos que no han recibido previamente terapia a base de IFN- y/o a base de ribavirina) e individuos que han fallado a un tratamiento previo para HCV (pacientes que "fallan al

272

tratamiento"). Los pacientes que fallan al tratamiento incluyen los que no responden (e.g., individuos en los cuales la titulación de HCV no se redujo significativa o suficientemente mediante un tratamiento previo para HCV, e.g., una monoterapia de IFN- previa, o una terapia de combinación previa de IFN- pegilado y una ribavirina); y reincidentes (i.e., individuos tratados previamente para HCV, e.g., que recibieron una monoterapia de IFN- previa, una terapia de combinación previa de IFN- y ribavirina, o una terapia de combinación de IFN- pegilado y ribavirina, cuya titulación de HCV disminuyó, y subsecuentemente aumentó).

En modalidades particulares de interés, los individuos tienen al menos aproximadamente 10^5, al menos aproximadamente 5×10^5, o , al menos aproximadamente 10^6, o, al menos aproximadamente 2×10^6, copias genómicas de HCV por mililitro de suero. El paciente puede encontrarse infectado con cualquier genotipo de HCV (genotipo 1, incluyendo 1a y 1b, 2, 3, 4, 6, etc., y subtipos (e.g., 2a, 2b, 3a, etc.)), particularmente un genotipo difícil de tratar tal como el genotipo 1 de HCV y subtipos particulares de HCV y quasi especies.

También son de interés individuos HCV positivos (como se describió anteriormente) que exhiben fibrosis severa o cirrosis temprana (no-descompensada, clase Childs'-Pugh clase A o menor), o cirrosis más avanzada (descompensada,

271

clase Child's-Pugh B o C) debido a infección crónica por HCV y que son virémicos a pesar de un tratamiento anti viral previo con terapias a base de IFN- o que no pueden tolerar terapias a base de IFN- , o que tienen una contraindicación a tales terapias. En modalidades particulares de interés, los individuos HCV positivos con etapa 3 o 4 de fibrosis hepática de acuerdo con el sistema de marcación METAVIR son adecuados para el tratamiento con los métodos de la presente invención. En otras modalidades, los individuos adecuados para tratamiento con los métodos de la presente invención son pacientes con cirrosis descompensada con manifestaciones clínicas incluyendo pacientes con cirrosis hepática muy avanzada, incluyendo aquellos que esperan un transplante de hígado. Aún en otras modalidades, los individuos adecuados para tratamiento con los métodos de la presente invención, incluyen pacientes con grados más suaves de fibrosis incluyendo aquellos con fibrosis temprana (etapas 1 y 2 en los sistemas de marcación METAVIR, Ludwig, y Scheuer; o etapas 1, 2, o 3 en el sistema de marcación Ishak).

PREPARACIÓN DE INHIBIDORES NS3

Los compuestos de la fórmula I pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos descritos abajo.

Metodología

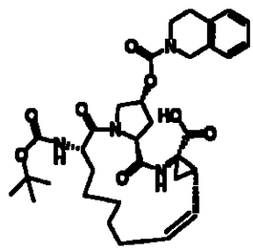
Preparación de Compuestos con la Estructura General I

Se utilizaron dos métodos para la preparación de

272

compuestos con la estructura general I. En ambos métodos, se prepararon intermediarios 1 y 4 de acuerdo con los procedimientos descritos en la Solicitud Internacional PCT/CA00/00353 (Publicación No. WO 00/59929). El intermediario 4 también se adquirió de RSP Amino Acids.

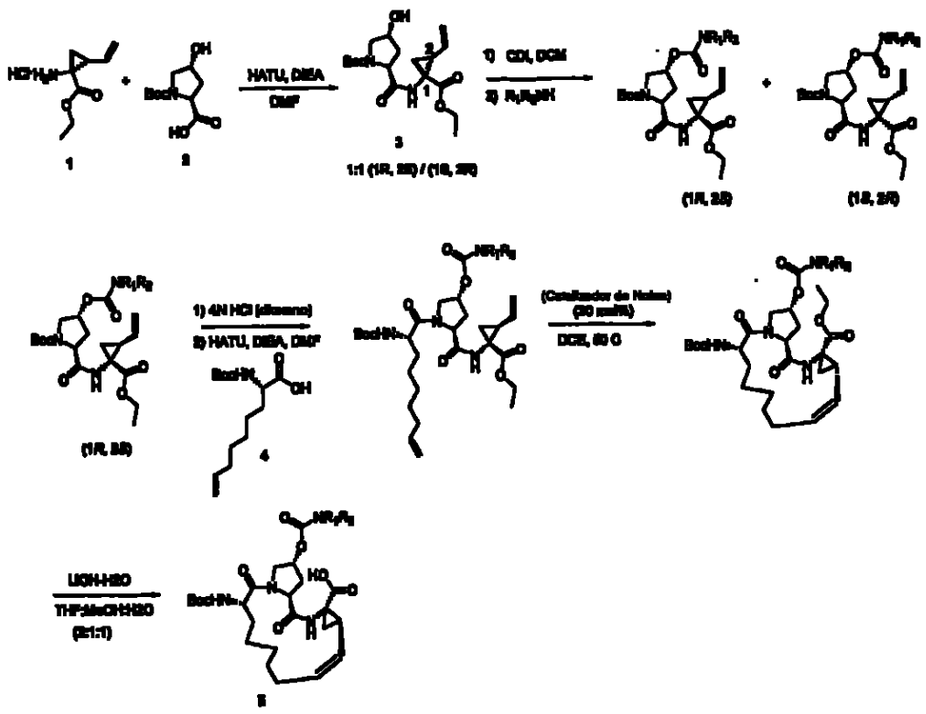
Ejemplo 1-1: Síntesis del Compuesto # 101 (Compuesto AR00220042) mediante el Método A:



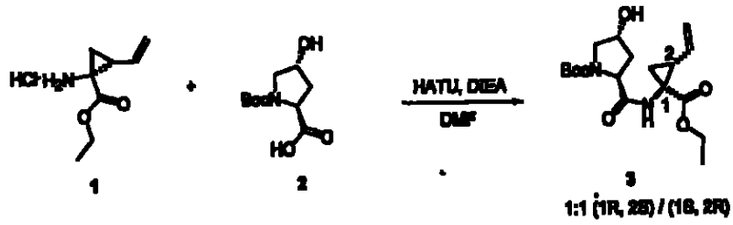
Compuesto # 101 (Compuesto AR00220042)

Método A:

273



Etapa 1: Síntesis de ter-butil éster de ácido 2S(1-Etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4R-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico (3)



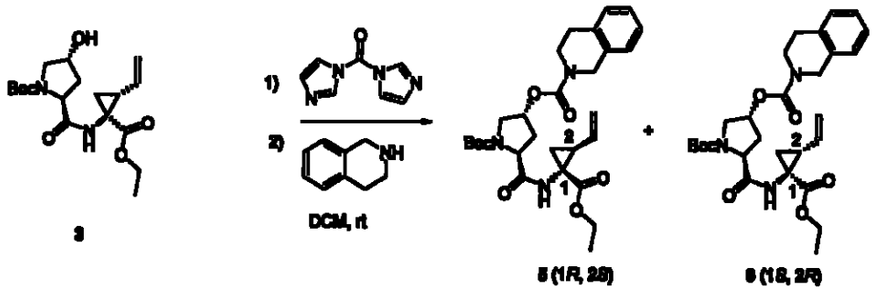
A un matraz cargado con etil-(1R,2S)(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropil carboxilato (1, 1.0 g, 5.2 mmol), trans-N-(ter-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina (2, 1.3 g, 1.1 equiv.), y HATU (2.7 g, 1.1 equiv.) se agregaron 30 ml de DMF para preparar una solución. Se enfrió a 0°C en un baño

277

de agua helada, seguido por adición lenta de una solución de DIEA (4.4 ml, 4 equiv.) en DMF (15 ml) mientras se agitó. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

Después de 16 horas, la reacción se completó monitoreada por HPLC. Se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3 x 40 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 x 40 ml), y salmuera (2 x 40 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un aceite cobrizo oscuro. El crudo se purificó en gel de sílice (eluyente: acetona/hexanos 3:7), dando 3 puro como un polvo espumoso bronce (770 mg, 32%).

Etapa 2: Síntesis de ácido 3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico 1-ter-butoxicarbonil-5-(1R-etoxicarbonil-2S-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3R-il éster (5), y ácido 3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico 1-ter-butoxicarbonil-5-(1S-etoxicarbonil-2S-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3R-il éster (6)



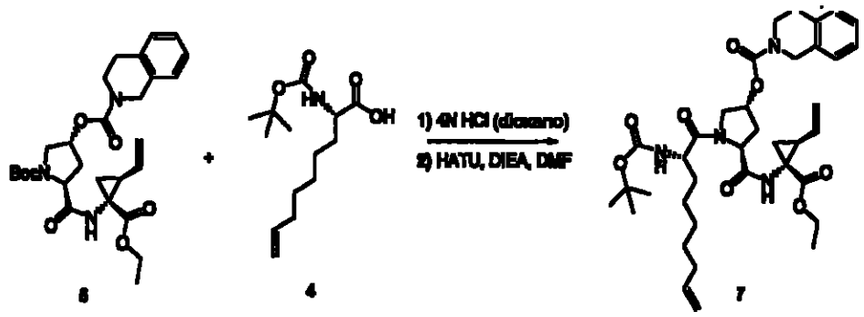
El dipéptido 3 (300 mg, 0.81 mmol) se disolvió en DCM (8 ml), seguido por la adición de CDI (163 mg, 1.2

275

equiv.) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 15 horas la reacción se completó monitoreada por TLC (DCM/MeOH 9:1). Se agregó 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0.32 ml, 3 equiv.) a la reacción por porciones, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Después de 22 horas, TLC mostró la reacción completada. La reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con 1N HCl acuoso (15 ml), salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El crudo se purificó en gel de sílice (eluyente: DCM/Et_2O/acetona 30:10:1). El punto alto aislado (5) fue polvo espumoso blanco (169 mg, 40%), y el punto bajo (6) fue sólido blanco (156 mg, 38%). MS m/e 550 (M^++Na).

Etapa 3: Síntesis de ácido 3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico 1-(2S-ter-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-5-(1R-etoxicarbonil-2S-vinil-ciclopropilcarbamoil)-pirrolidin-3R-il éster (7)



8 4 7

El isómero alto 5 (118 mg, 0.22 mmol) se disolvió en 4N HCl (dioxano, 8 ml) y se dejó a temperatura ambiente

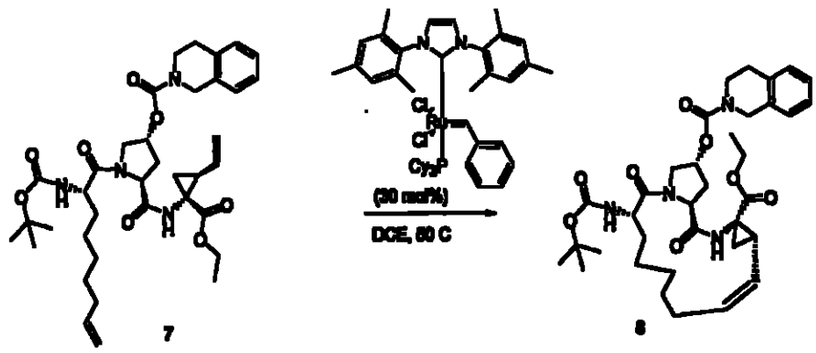
279

durante 90 minutos para retirar el grupo protector BOC. Entonces se concentró, se absorbió en acetonitrilo y se concentró de nuevo dos veces. A este residuo café claro, se agregó 4 (66.8 mg, 1.1 equiv.) y HATU (93.5 mg, 1.1 equiv.), seguido por 2 ml DMF bajo nitrógeno. La reacción se enfrió en un baño de agua helada durante 15 minutos, después de los cuales se agregaron 0.5 ml de solución DMF de DIEA (0.13 ml, 4 equiv.) a la reacción por goteo mientras se agitó. El baño de hielo se dejó elevar lentamente a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche.

Después de 24 horas, la reacción se tornó café oscuro. Su TLC alícuota muestra la reacción completada. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 x 15 ml), salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 7 como un residuo aceitoso naranja (156 mg). Se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/e 703 (M^++Na).

Etapa 4: Síntesis de etil éster de ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ter-butoxicarbonilamino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (8)

277



7 8

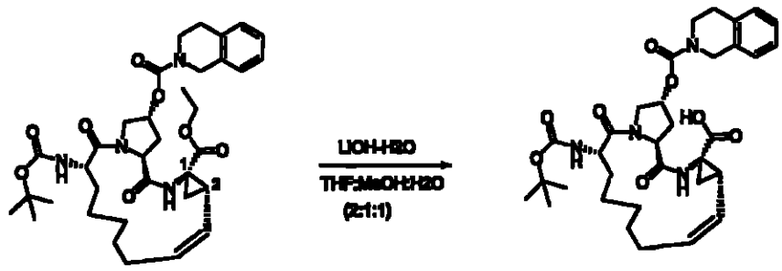
El crudo 7 (135 mg, 0.2 mmol) se disolvió en 20 ml de DriSolve DCE para preparar una solución, seguido por la adición de catalizador de Nolan (5 mg, 0.3 equiv.) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución se volvió púrpura. La reacción se colocó en un baño de aceite pre calentado (50°C) y se agitó durante la noche.

Después de 10 horas, la reacción se volvió café oscuro. TLC (DCM/EtOAc 1:1) mostró una conversión limpia a un nuevo punto con R_f ligeramente más bajo. La reacción se concentró y se purificó en gel de sílice (eluyente: DCM/EtOAc gradiente de 5:1 a 2:1), dando el producto 8 como un polvo espumoso bronce (75 mg, 58%). MS m/e 653.1 (M^++1).

Etapa 5: Síntesis de ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ter-butoxicarbonilamino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto # 101)

281

278



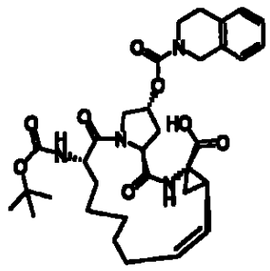
8 Compuesto#101

El éster macrocíclico 8 (60 mg, 0.092 mmol) se disolvió en 0.9 ml de un solvente mezclado (THF/MeOH/H2O 2:1:1), seguido por la adición de LiOH-H_2O (23 mg, 6 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 18 horas, TLC (DCM/MeOH 9:1) mostró un nuevo punto limpio con Rf más bajo. La reacción se concentró a casi sequedad y se dividió entre 1N de HCl acuoso (15 ml) y DCM (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, dando el compuesto # 101 como un polvo espumoso café claro (50 mg, 87%). ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) 1.20-1-67 (m, 21H), 1.70-1.83 (m, 1H), 1.88-2.10 (m, 1H), 2.12-2.58 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 3.60-3.o80 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.54 (s, 7H), 4-58 (m, 3H), 5.29-5.41 (m, 2H), 5.57 (m, 1H), 7.0-7.24 (m, 4H). MS m/e 625.1 (M^++1).

Ejemplo 1-1a:

282

279



Compuesto AR00220122

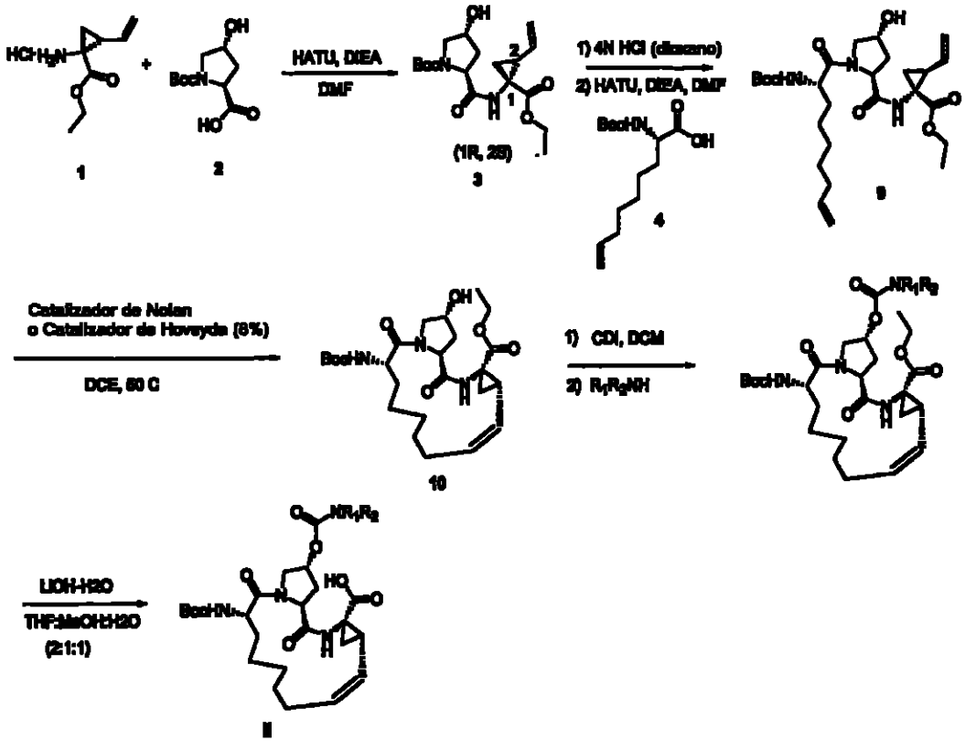
Se preparó **ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ter-butoxicarbonilamino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico** (Compuest AR00220122) de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-1, sustituyendo el compuesto 5 con el 6 en la Etapa 3. MS m/e 625 (M^++1).

Ejemplo 1-2: Síntesis del Compuesto # 101 (Compuesto AR00220042) mediante el método B:

Método B:

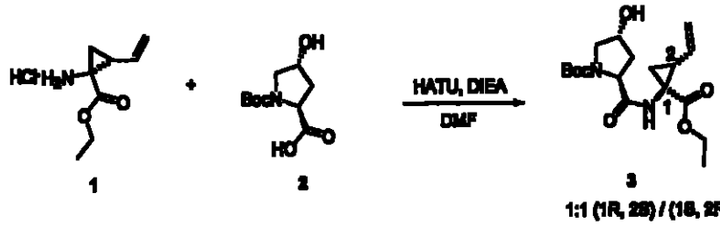
283

280



El Compuesto # 101 se preparó también de acuerdo con el procedimiento anterior. La síntesis del intermediario macrocíclico 10 descrita en la presente, es similar a la descrita en la Solicitud Internacional PCT/CA00/00353 (Publicación No. WO 00/59929).

Etapa 1: Síntesis de ter-butil éster de ácido 2S-(1-etoxicarbonil-2-vinil-ciclopropilcarbamoil)-4R-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico (3)



1:1 (1R, 2S) / (1S, 2R)

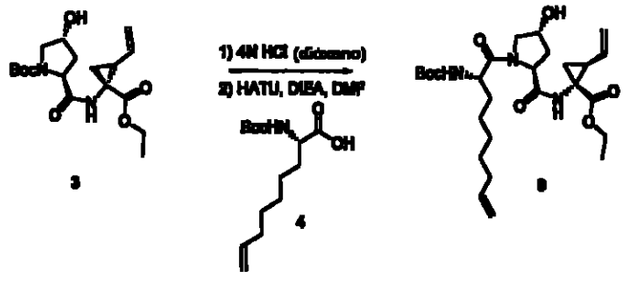
284

281

A un matraz cargado con etil-(1R,2S)(1S,2R)-1-amino-2-vinilciclopropil carboxilato (1, 1.0 g, 5.2 mmol), trans-N-(ter-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina (2, 1.3 g, 1.1 equiv.), y HATU (2.7 g, 1.1 equiv.) se agregaron 30 ml de DMF para preparar una solución. Se enfrió a 0°C en un baño de agua helada, seguido por adición lenta de una solución de DIEA (4.4 ml, 4 equiv.) en DMF (15 ml) mientras se agitó. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

Después de 16 horas, la reacción se completó monitoreada por HPLC. Se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3 x 40 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 x 40 ml), y salmuera (2 x 40 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un aceite cobrizo oscuro. El crudo se purificó en gel de sílice (eluyente: acetona/hexanos 3:7), dando 3 puro como un polvo espumoso bronce (770 mg, 32%).

Etapa 2: Síntesis de etil éster de ácido 1R-{[1-(2S-ter-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4R-hidroxi-pirrolidina-2S-carbonil]-amino}-2S-vinil-ciclopropanocarboxílico (9)

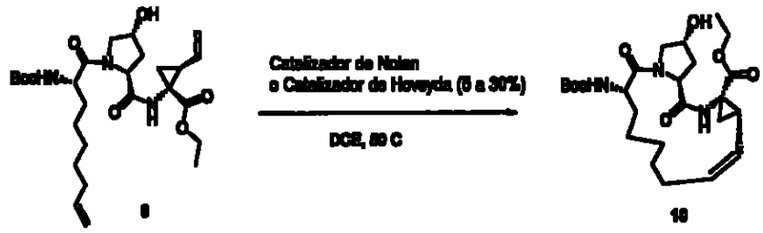


285

El compuesto 3 (2.85 g, 7.7 mmol) se disolvió en 10 ml 4N de HCl (dioxano) y se dejó a temperatura ambiente durante 90 minutos para retirar el grupo protector BOC. Entonces se concentró, se absorbió en acetonitrilo y se concentró de nuevo dos veces. A este residuo café claro, se agregó 4 (2.2 g, 8.1 mmol) y HATU (3.2 g, 8.5 mmol), seguido por 80 ml DMF bajo nitrógeno. La reacción se enfrió en un baño de agua helada durante 15 minutos, después de los cuales se agregaron 5 ml de solución DMF de DIEA (5.4 ml, 30.9 mmol) a la reacción por goteo mientras se agitó. El baño de hielo se dejó elevar lentamente a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche.

Después de 18 horas TLC mostró la reacción completada. La reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con agua (3 x 150 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 x 150 ml), salmuera (150 ml), se secó (Na_2SO_4) y se retiró el solvente. El crudo se purificó mediante cromatografía rápida de gel de sílice en Biotage 40 M (eluyente = 3% a 5% MeOH en DCM) para dar 9 como un sólido espumoso café (3.5 g, 87%).

Etapa 3: Síntesis de etil éster de ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ter-butoxicarbonilamino-18-hidroxi-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (10)



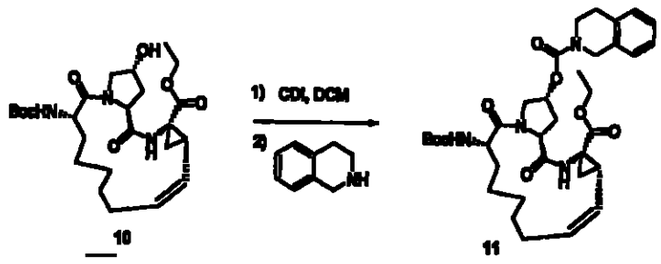
9 10

El compuesto 9 (2.6 g, 5.0 mmol) se disolvió en 500 ml de DriSolve DCE en un matraz de fondo redondo para preparar una solución. Se desgasificó mediante nitrógeno burbujeante a lo largo de 1 hora. Después se agregó el catalizador Hoveyda (0.25 equiv.) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se colocó en un baño de aceite pre calentado (50°C) y se agitó durante la noche. Después de 16 horas, la reacción se volvió café oscuro. TLC (DCM/EtOAc 1:1) mostró una conversión limpia a un nuevo punto con R_f ligeramente más bajo. La reacción se concentró y se purificó en gel de sílice (Biotage 40 M, eluyente: DCM/EtOAc gradiente de 1:1 a 1:2), dando el producto 10 como un polvo espumoso bronce (0.64 g, 52%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.20-1.50 (m, 6H), 1.52-1.68 (m, 2H), 1.83-1.96 (m, 2H), 1.98-2.28 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 3.13 (brs, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.01-4.19 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.56 (brs, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.26 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 7.19 (brs, 1H). MS m/e 494.0 (M^++1).

Etapa 4: Síntesis de etil éster de ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-

284

14-ter-butoxicarbonilamino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (11)



El intermediario macrocíclico 10 (110 mg, 0.22 mmol) se disolvió en DCM (2.2 ml) seguido por la adición de CDI (45 mg, 0.27 mmol) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 15 horas, la reacción se completó monitoreada por TLC (DCM/MeOH 9:1). Se agregó 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0.14 ml, 1.1 mmol) a la reacción por goteo, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 22 horas, TLC mostró la reacción completada. La reacción se diluyó con DCM (6 ml) y se lavó con 1N HCl acuoso (2 x 2 ml), bicarbonato de sodio saturado (2 ml), salmuera (2 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El crudo se purificó en gel de sílice (Biotage 40S, eluyente: 2 a 4% MeOH en DCM) dando 11 como un polvo espumoso amarillo pálido (131 mg, 90%).

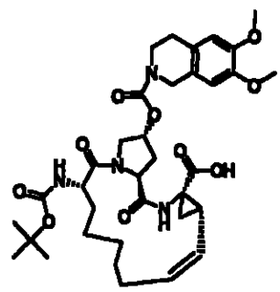
Etapa 5: El Compuesto 11 se hidrolizó de la misma manera descrita en la Etapa 5 del Ejemplo 1-1 para dar el compuesto # 101.

288

285

Los siguientes compuestos también se prepararon de acuerdo con el Método B antes descrito, siendo sustituida la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinilina por otras varias aminas secundarias. La mayoría de estas aminas se adquirieron de fuentes comerciales, o son compuestos conocidos en la literatura, por tanto se prepararon utilizando los procedimientos listados en la presente (1. Stokker, G. E. Tetrahedron Lett. 1996, 37(31), 5453-5456, 2. Chan, N. W. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2000, 8, 2085-2094, 3. Vecchietti, V. et al., J. Med. Chem. 1991, 34, 2624-2633). Para aquellas entradas amina que no se prepararon directamente de acuerdo con los procedimientos de la literatura, o en las que la entrada específica no se ha reportado antes en la literatura hasta donde tenemos conocimiento, sus síntesis se proporcionan dentro de cada ejemplo.

Ejemplo 1-3:



Compuesto AR00226824

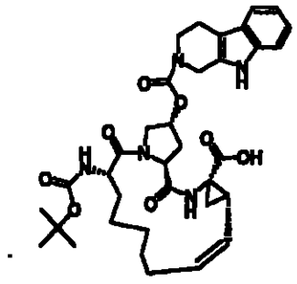
Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ter-

289

286

butoxicarbonilamino-18-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00226824) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. MS m/e 585.2 (M^++1-100).

Ejemplo 1-4:



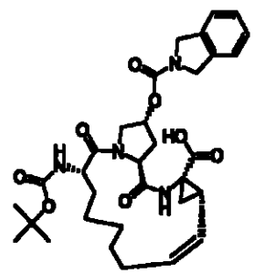
Compuesto AR00226825

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(1,3,4,9-tetrahidro-b-carbolina-2-carboniloxi)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00226825) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 2,3,4,9-tetrahidro-1H-b-carbolina en la Etapa 4. MS m/e 564.2 (M^++1-100).

Ejemplo 1-5:

290

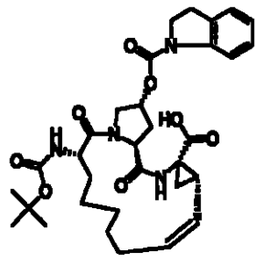
287



Compuesto AR00291871

Se sintetizó el **ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ter-butoxicarbonilamino-18-(1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico** (compuesto AR00291871) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 2,3-dihidro-1H-isoindolo en la Etapa 4. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) 1.21-1.44 (m, 8H), 1.32 (s, 9H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.66-2,74 (m, 1H), 3.87-3.90 (m, 1H), 4.15 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.37-4.43 (m, 1H), 4.61-4.77 (m, 5H), 5.18 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 5.24-5.31 (m, 1H), 5.40-5.45 (m, 1H), 5.58-5.66 (m, 1H), 7.11-7.30 (m, 4H). MS m/e 611.0 (M^++1).

Ejemplo 1-6:



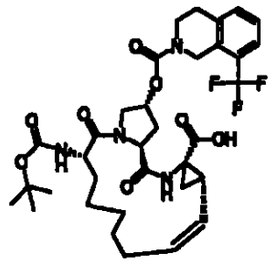
Compuesto AR00291875

291

288

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(2,3-dihidro-indolo-1-carboniloxi-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00291875) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 2,3-dihidro-1H-indolo en la Etapa 4. MS m/e 611.0 (M^++1).

Ejemplo 1-7:

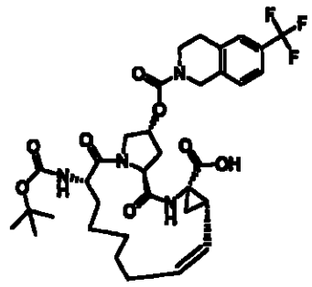


Compuesto AR00294382

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00294382) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. MS m/e 693.0 (M^+).

Ejemplo 1-8:

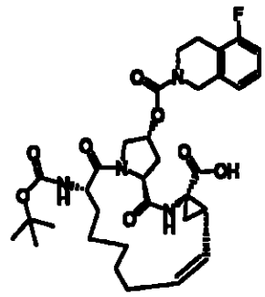
292



Compuesto AR00294383

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(6-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00294383) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.46-7.38 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.62 (q, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.21-5.15 (m, 2H), 4.78-4.60 (m, 3H), 4.40 (s, 1H), 4.16-4.00 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.72-2.64 (brs, 1H), 2.40-1.18 (m, 20H). MS m/e 693.0 (M^+).

Ejemplo 1-9:

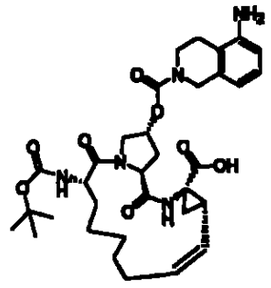


290

Compuesto AR00294384

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ter-butoxicarbonilamino-18-(5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00294384) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.19-7.11 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.91 (t, 2H), 5.62 (q, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.20 (t, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.64-4.56 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.48-1.10 (m, 15H). MS m/e 643.0 (M^+).

Ejemplo 1-10:



Compuesto AR00301745

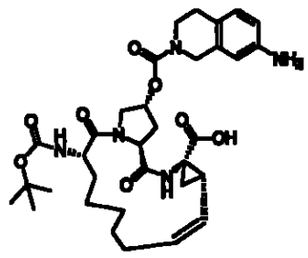
Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(5-amino-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-

294

291

triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00301745) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. MS m/e 640.1 (M^+).

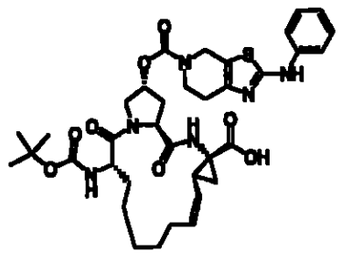
Ejemplo 1-11:



Compuesto AR00301749

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(7-amino-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00301749) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 7-amino-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. MS m/e 640.1 (M^+), 641.1 (M^++1).

Ejemplo 1-12:

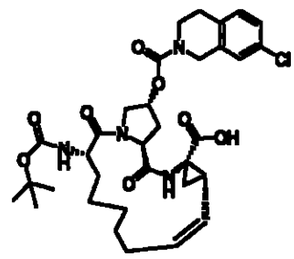


Compuesto AR00304000

292

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(2-fenilamino-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboniloxi-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00304000) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó fenilo-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina en la Etapa 4. MS m/e 721.2 (M-1).

Ejemplo 1-13:



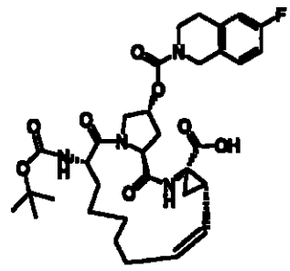
Compuesto AR00304062

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(7-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00304062) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. MS m/e 659.0 (M^+), 661.0 (M^++2).

Ejemplo 1-14:

296

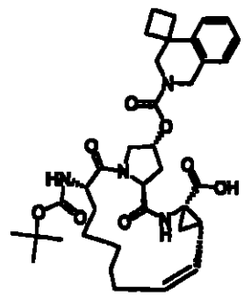
293



Compuesto AR00304063

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00304063) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. MS m/e 643.0 (M^+), 644.0 (M^++1).

Ejemplo 1-15:



Compuesto AR00304065

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(4,4-spirociclobutil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto

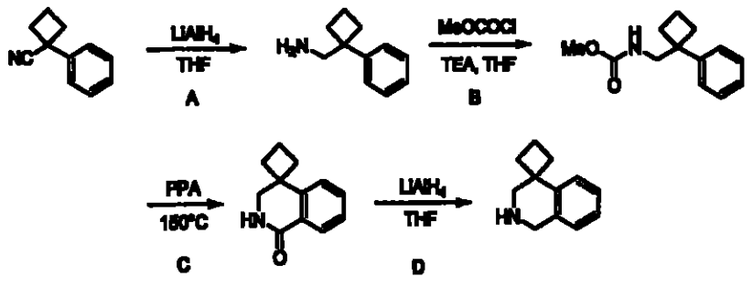
297

294

AR00304065) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 4,4-spirociclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-acetona) 7.99 (d, 1H), 7.57-7.66 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.09-7.22 (m, 2H), 5.99 (bs, 1H), 5.56 (dd, 1H), 5.42 (bs, 1H), 5.19-5.30 (m, 1H), 4.52-4.70 (m, 1H), 4.27-4.42 (m, 1H), 4.17-4.27 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.63-3.82 (m, 2H), 2.22-2.51 (m, 6H), 1.93-2.20 (m, 3H), 1.79-1.91 (m, 1H), 1.52-1.66 (m, 1H), 1.16-1.50 (m, 19H). MS m/e 665.1 (M^+).

Ejemplo 1-15a:

Preparación de 4,4-spiroclorobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina:



A: A una solución de 1-fenil-1-ciclopropano carbonitrilo (2.00 g, 12.7 mmol) en 100 ml de THF se agregó una solución dde 1.0 M de LiAlH (19.1 ml, 19.1 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, después se reposó lentamente a 0°C con 10 ml de H2O y después 10 ml de 1.0 N de NaOH y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La

298

solución se filtró, y se retiró el THF mediante evaporación giratoria. El acuoso se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se lavó con H2O y salmuera, se secó sobre Na2SO4, y se concentró para dar 0.70 g (34%) de un aceite claro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

B: A una solución de C-(1-fenil-ciclobutil)-metilamina (0.70 g, 4.34 mmol) y TEA (0.67 ml, 4.78 mmol) en 40 ml de THF a 0°C se agregó cloroformato de metilo por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Al día siguiente se agregó agua y EtOAc y la capa orgánica se separó y se lavó con 1N de HCl y salmuera, se secó sobre Na2SO4, se concentró hasta un aceite, y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

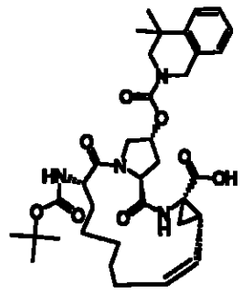
C: Una mezcla de metil éster de ácido (1-fenil-ciclobutilmetil)-carbámico (0.95 g, 4.34 mmol) y PPA (20 ml) se agregó a un baño de arena precalentado a 150°C. después de 30 minutos la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después de enfriar, se agregó agua por goteo y la solución se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4 y se concentraron hasta un aceite claro que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

D: A una solución de 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-

296

1-ona (0.406 g, 2.17 mmol) en 20 ml de THF a 0°C se agregó una solución de 1.0 M de LiAlH (3.26 ml, 3.26 mmol) por goteo. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas, después se reposó lentamente a 0°C con 5 ml de H2O y después 5 ml 1.0 N de NaOH y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución se filtró, y el THF se retiró mediante evaporación giratoria. El acuoso se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico se lavó H2O y salmuera, se secó sobre Ma2SO4, y se concentró para dar 0.21 g (56%) de un aceite claro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 1-16:



Compuesto AR00304066

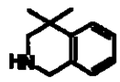
Se sintetizó el **ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico** (compuesto AR00304066) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la

300

297

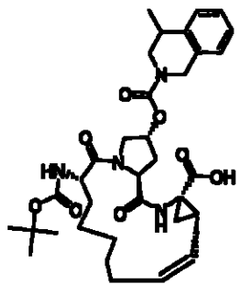
Etapa 4. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-acetona) 7.98 (d, 1H), 7.39 (bs, 1H), 7.09-7.24 (m, 3H), 5.99 (bs, 1H), 5.57 (dd, 1H), 5.37-5.46 (bs, 1H), 5.24 (dd, 1H), 4.55-4.69 (m, 1H), 4.26-4.36 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 2.28-2.50 (m, 4H), 1.98-2.09 (2H), 1.79-1.92 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 3H), 1.16-1.51 (m, 22H). MS m/e 653.0 (M^++1).

Ejemplo 1-16a:



4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se preparó siguiendo las etapas experimentales A a D en el Ejemplo 1-15a, 2-metil-2-fenil-propionitrilo (preparado de acuerdo con Caron, S.; Vasquez, E.; Wojcik, J. M. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 712-713) se convirtió en el compuesto del título.

Ejemplo 1-17:



Compuesto AR00304067

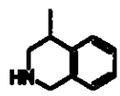
Se sintetizó el **ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(4-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-**

301

298

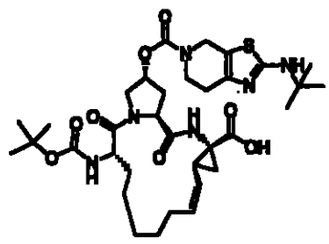
triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00304067) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-acetona) 7.93-8.03 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 4H), 6.02 (bs, 1H), 5.56 (dd, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.23 (dd, 1H), 4.66-4.85 (m, 1H), 4.54-4.64 (m, 1H), 4.34-4.54 (m, 1H), 4.17-4.34 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.57-3.78 (m, 1H), 3.42-3.57 (m, 1H), 2.26-2.52 (m, 4H), 1.96-2.09 (m, 2.0), 1.77-1.92 (m, 1.0), 1.50-1.64 (m, 3.0), 1.13-1.50 (m, 17h). MS m/z 639.0 (M^++1).

Ejemplo 1-17a:



4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se preparó a partir de 2-fenil-propilamina de acuerdo con Grunewald, G. L.; Sall, D. J.; Monn, J. A. J. Med. Chem. 1988, 31, 433-444.

Ejemplo 1-18:



Compuesto AR00304103

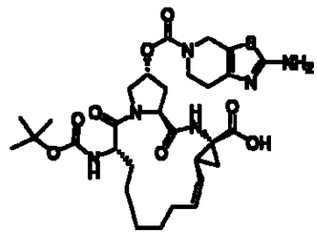
Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ter-butoxicarbonilamino-18-(2-ter-metilamino-6,7-dihidro-4H-

302

299

tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00304103) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó ter-butil-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina en la Etapa 4. MS m/e 731.2 (M^++1).

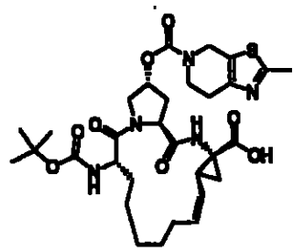
Ejemplo 1-19:



Compuesto AR00304154

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(2-amino-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboniloxi)-14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00304154) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-amina en la Etapa 4. MS m/e 675.1 (M^++1).

Ejemplo 1-20:



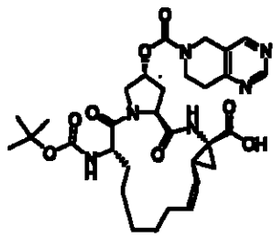
Compuesto AR00304158

303

300

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(2-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00304158) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina en la Etapa 4. MS m/e 546.2 (M^++1-100).

Ejemplo 1-21:



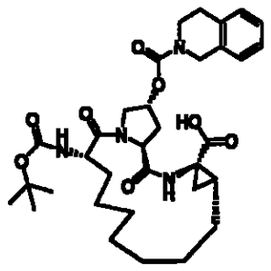
Compuesto AR00304183

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidina-6-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00304183) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina en la Etapa 4. MS m/e 625.2 (M^++1).

Ejemplo 1-22:

304

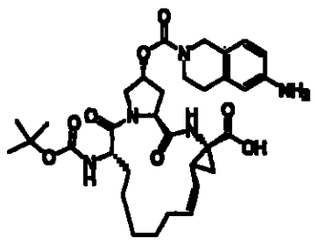
301



Compuesto AR00312023

Se sintetizó el **ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ter-butoxicarbonilamino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico** (compuesto AR00312023) de acuerdo con el Método B, excepto que el producto de metástasis de cierre de anillo 10 de la etapa 3 se redujo adicionalmente con H_2/Rh-Al_2O_3 antes de la siguiente etapa de acoplamiento (WO 0059929, pp. 76-77). MS m/e 625.3 (M^++1).

Ejemplo 1-23:



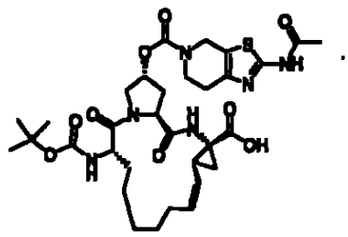
Compuesto AR00314578

Se sintetizó el **ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(6-amino-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-**

305

triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00314578) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilamina en la Etapa 4. MS (POS ESI) m/z 540.2 [origen, (M^++1)-100 (grupo Boc)].

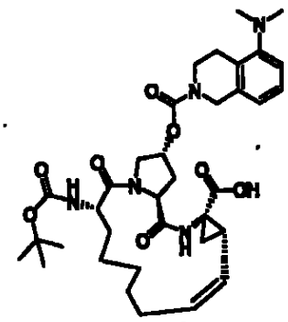
Ejemplo 1-24:



Compuesto AR00314685

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(2-acetilamino-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboniloxi)-14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00314685) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó N-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-acetamida en la Etapa 4. MS m/e 589.2 (M^++1-100).

Ejemplo 1-25:

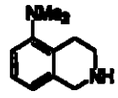


303

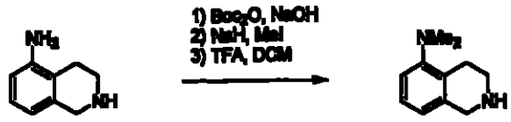
Compuesto AR00315997

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(5-dimetilamino-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00315997) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó dimetil-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amina (Ejemplo 1-25a). MS m/e 668.0 (M^+).

Ejemplo 1-25a



La síntesis de dimetil-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amina se describe en el esquema siguiente:



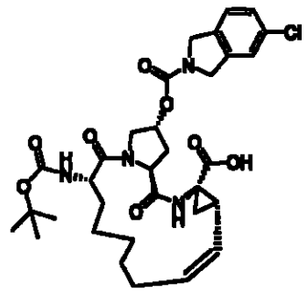
A una solución de 5-aminotetrahidroisoquinolina (3.68 g, 24.8 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agregó 3 N de NaOH (8.27 ml, 24.8 mmol). después de enfriar a 0°C, se agregó $(Boc)_2°$ (5.42 g, 24.8 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) por goteo y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vació en agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$, agua, y salmuera, después se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante

304

cromatografía de gel de sílice para dar 5.44 g (88%) del producto deseado Boc-protegido como un sólido blanco.

A una solución del producto de la etapa previa descrita anteriormente (0.2 g, 0.81 mmol) en THF (5 ml) se agregó NaH a 0°C. Después de 15 minutos, se agregó CH_3I y continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de completarse, la mezcla de reacción se repuso con agua helada, se extrajo con EtOAc (2 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El grupo Boc se retiró con 60% TFA-DCM (2 ml) a 0°C para dar 110 mg (77.5%) del producto final como un sólido verdoso claro. MS: 177.1 (MH^+).

Ejemplo 1-26:



Compuesto AR00315998

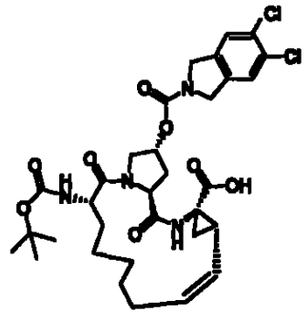
Se sintetizó el **ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(5-cloro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico** (compuest AR00315998) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindolo. ^1H NMR (400 MHz,

308

305

$CDCl_3$) 7.24-7.02 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.68-5.51 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.11-4.96 (m, 2H), 4.67-4.44 (m, 5H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.86-1.24 (m, 11H), 1.22 (s, 9H). MS m/e 644.9 (M^+), 646.9 (M^++2).

Ejemplo 1-27:



Compuesto AR00315999

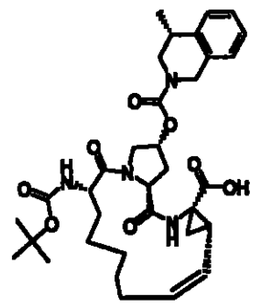
Se sintetizó el **ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico** (compuesto AR00315999) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 5,6-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindolo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.29 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.57-5.50 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.23-5.09 (m, 2H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.64-4.48 (m, 5H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.29-2,08 (m, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.83-1.65 (m, 2H), 1.63-1.46 (m, 2H), 1.40-1.12 (m,

309

306

15H). MS m/e 678.9 (M^+), 681 (M^++2).

Ejemplo 1-28:



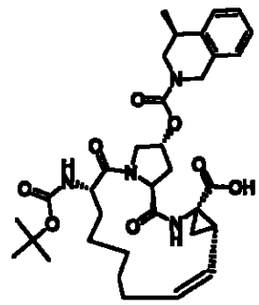
Compuesto AR00320122

Se sintetizó el **ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(4R-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico** (compuesto AR00320122) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 4R-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.02-7.24 (m, 3H), 5.59 (dd, 1H), 5.30-5.44 (m, 2H), 4.66-4.81 (m, 1H), 4.14-4.64 (m, 3H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.58-3.81 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 1H), 2.86-3.86 (m, 1H), 2.23-2.58 (m, 4H), 1.87-2.13 (m, 2H), 1.70-1.87 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 3H), 1.07-1.51 (m, 19H), 0.80-0.96 (m, 2H). MS m/z 639.0 (M^++1).

Ejemplo 1-29:

310

307



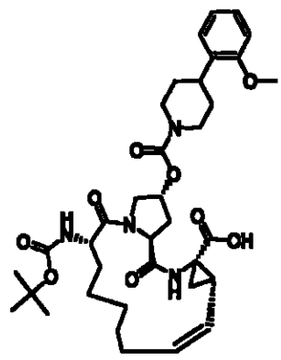
Compuesto AR00320123

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(4S-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00320123) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 4S-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.01-7.23 (m, 3H), 5.58 (dd, 1H), 5.32-5.45 (m, 2H), 4.66-4.82 (m, 1H), 4.12-4.64 (m, 3H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.52-3.74 (m, 1H), 3.43-3.56 (m, 1H), 2.88-3.85 (m, 1H), 2.24-2.60 (m, 4H), 1.87-2.15 (m, 2H), 1.71-1.87 (m, 1H), 1.52-1.70 (m, 3H), 1.07-1.52 (m, 19H), 0.80-0.96 (m, 2H). MS m/z 639.0 (M^++1).

Ejemplo 1-30:

311

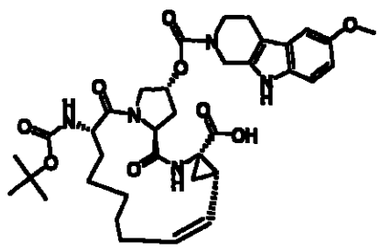
308



Compuesto AR00320576

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ter-butoxicarbonilamino-18-[4-(2-metoxi-fenil)-piperidina-1-carboniloxi]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00320576) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 4(2-metoxi-fenil)-piperidina. MS m/e 583.3 (M^++1-100).

Ejemplo 1-31:



Compuesto AR00320577

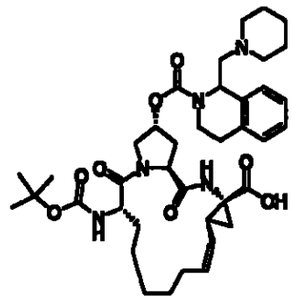
Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ter-butoxicarbonilamino-18-(6-metoxi-1,3,4,9-tetrahidro-b-carbolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto

312

309

AR00320577) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 6-metoxi-2,3,4,9-terahidro-1Hb-carbolina. MS m/e 594.2 (M^++1-100).

Ejemplo 1-32:



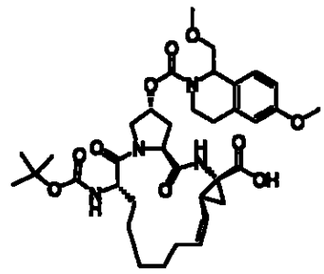
Compuesto AR00301383

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(1-piperidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina)-2-carboniloxi)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00301383) de acuerdo con el Método B, excepto que se utilizó 1-piperidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) 7.33-7.24 (m, 4H), 7.20 (brs, 1H), 6.61 (brs, 1H), 5.75-5.52 (m, 2H), 5.50-5.33 (m, 2H), 4.63-4.43 (m, 2H), 4.42-4.07 (m, 4H), 3.96 (brs, 1H), 3.67-3.11 (m, 5H), 3.06-2.88 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.56-2.35 (m, 3H), 2.23 (q, 1H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.89-1.52 (m, 10H), 1.52-1.32 (m, 12H); MS (POS APCI) m/z 722.3 (M^++1).

Ejemplo 1-33:

313

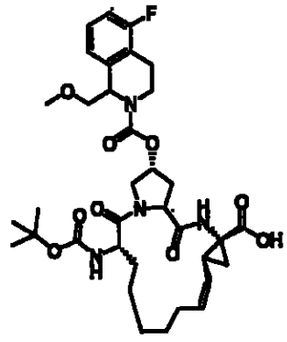
310



Compuesto AR00333842

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(6-metoxi-1-metoximetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00333842) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, excepto que se utilizó cloruro de 6-metoxi-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. MS (APCI-) m/z 697.2 (M^++1).

Ejemplo 1-34:



Compuesto AR00365349

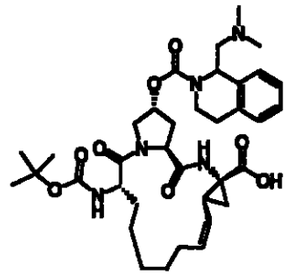
Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(5-fluoro-1-metoximetil-3,4-dihidro-

314

311

1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00365349) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, excepto que se utilizó cloruro de 5-fluoro-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. MS (APCI-) m/z 685.3 (M^-1).

Ejemplo 1-35:



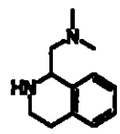
Compuesto AR00333224

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ter-butoxicarbonilamino-18-(1-dimetilaminometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00365349) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, excepto que se utilizó dimetil-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-amina (sintetizada de acuerdo con el Ejemplo 1-35a) para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. MS (APCI+) m/z 582.3 (M^+-Boc).

Ejemplo 1-35a:

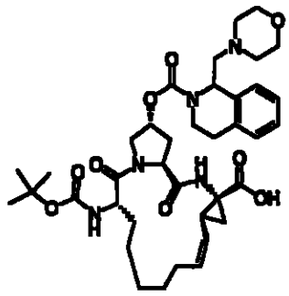
315

312



Se sintetizó dimetil-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-amina de un modo similar al mostrado en el Ejemplo 3-76a, excepto que en la Etapa 1, se utilizó fenetilamina para reemplazar 2-(3-metoxi-fenil)-etilamina, y que en la primera parte de la Etapa 3, se utilizó dimetilamina para reemplazar metóxido de sodio como el nucleófilo. El producto crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

Ejemplo 1-36:



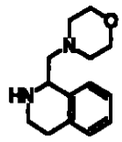
Compuesto AR00333225

Se sintetizó el **ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ter-butoxicarbonilamino-18-(1-morfolin-4-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico** (compuesto AR00333225) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, excepto que se utilizó 1-morfolin-4-ilmetil-

313

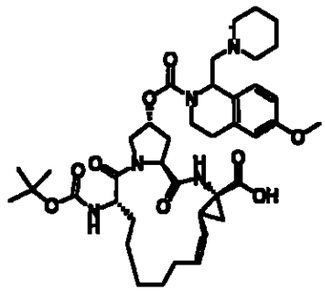
1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (sintetizada de acuerdo con el Ejemplo 1-36a) para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. MS (APCI-) m/z 722.3 (M-1).

Ejemplo 1-36a:



Se sintetizó 1-morfolin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina de un modo similar al mostrado en el Ejemplo 3-76a, excepto que en la Etapa 1, se utilizó fenetilamina para reemplazar 2-(3-metoxi-fenil)-etilamina, y que en la primera parte de la Etapa 3, se utilizó morfolina para reemplazar metóxido de sodio como el nucleófilo. El producto crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

Ejemplo 1-37:



Compuesto AR00333248

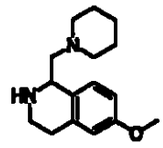
Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(6-metoxi-1-piperidin-1-ilmetil-3,4-

317

314

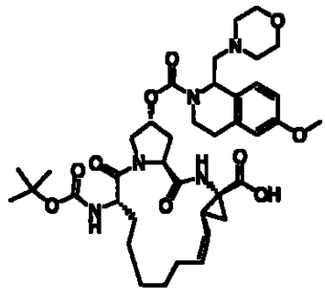
dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00333248) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, excepto que se utilizó 6-metoxi-1-piperidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (sintetizada de acuerdo con el Ejemplo 1-37a) para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. MS (APCI-) m/z 750.4 (M-1).

Ejemplo 1-37a:



Se sintetizó 6-metoxi-1-piperidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina de un modo similar al mostrado en el Ejemplo 3-76a, excepto que en la primera parte de la Etapa 3, se utilizó piperidina para reemplazar metóxido de sodio como el nucleófilo. El producto crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

Ejemplo 1-38:



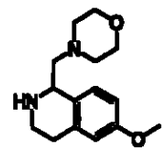
318

315

Compuesto AR00333276

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(6-metoxi-1-morfolin-4-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00333276) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, excepto que se utilizó 6-metoxi-1-morfolin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (sintetizada de acuerdo con el Ejemplo 1-38a) para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. MS (APCI-) m/z 750.3 (M-1).

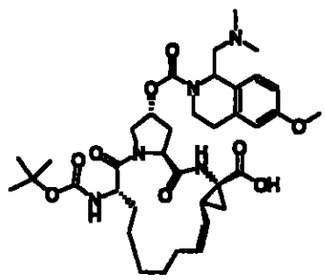
Ejemplo 1-38a:



Se sintetizó 6-metoxi-1-morfolin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina de un modo similar al mostrado en el Ejemplo 3-76a, excepto que en la primera parte de la Etapa 3, se utilizó morfolina para reemplazar metóxido de sodio como el nucleófilo. El producto crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

Ejemplo 1-39:

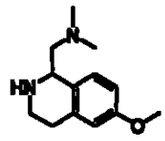
316



Compuesto AR00333277

Se sintetizó el **ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-(1-dimetilaminometil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico** (compuesto AR00333277) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, excepto que se utilizó (6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-dimetilamina (sintetizada de acuerdo con el Ejemplo 1-39a) para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. MS (APCI+) m/z 712.3 (MH+).

Ejemplo 1-39a:



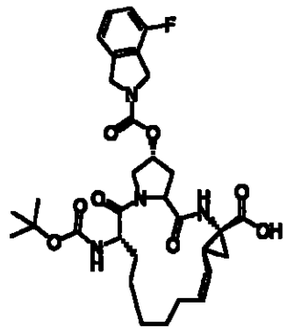
Se sintetizó (6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-dimetilamina de un modo similar al mostrado en el Ejemplo 3-76a, excepto que en la primera parte de la Etapa 3, se utilizó dimetilamina para reemplazar metóxido de sodio como el nucleófilo. El producto crudo se

320

317

utilizó directamente en la siguiente etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

Ejemplo 1-40:



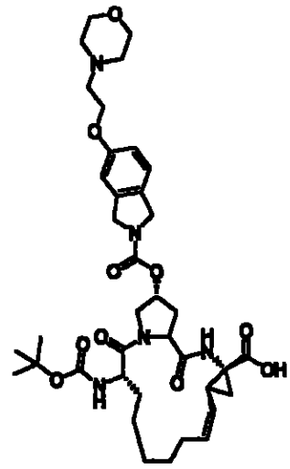
Compuesto AR00365369

Se sintetizó el **ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ter-butoxicarbonilamino-18-(4-fluoro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico** (compuesto AR00365369) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, excepto que se utilizó 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindolo (sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 3-55a) para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) 12.21 (brs, 1H), 8.66 (brs, 1H), 7.35 (q, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (q, 2H), 7.03 (brs, 1H), 5.51 (q, 1H), 5.33-5.21 (m 2H), 4.66 (m, 4H), 4.22 (q, 1H), 4.24 (t, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.28-2.08 (m, 3H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.42-1.03 (m, 16H); MS (APCI-) m/z 627.3 (M-1).

Ejemplo 1-41:

321

318



Compuesto AR00371946

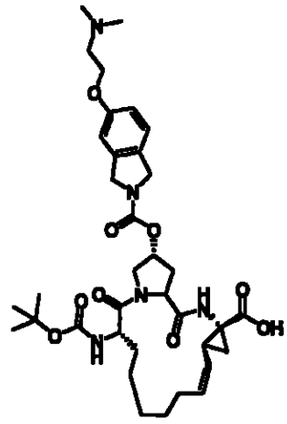
Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (compuesto AR00371946) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, excepto que se utilizó 5(2-morfolin-4-il-etoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindolo (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, método de preparación D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett 11 (2001) 685-688). Para N-Boc amina protegido la entrada: ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) 7.13 (dd, 1H), 6.85-6,74 (m, 2H), 4.61 (t, 4H), 4.10 (t, 2H), 3.73 (t, 4H), 2.81 (t, 2H), 2.61-2.54 (m, 4H), 1.51 (s, 9H); MS (APCI+) m/z 349.1 (M+1)) se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. MS (APCI+): m/z 640.3 [(M+1)-

322

319

Boc].

Ejemplo 1-42:



Compuesto AR00371947

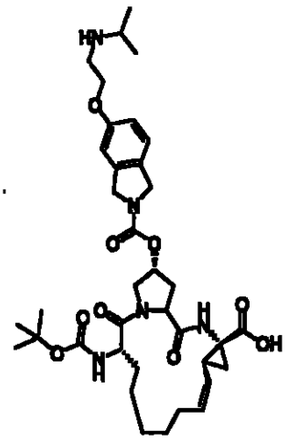
Se sintetizó el **ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico** (compuesto AR00371947) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, excepto que se utilizó [2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloxi)-etil]-dimetil-amina (preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, método de preparación D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett 11 (2001) 685-688). Para N-Boc amina protegido la entrada: ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) 7.14 (dd, 1H), 6.88-6,76 (m, 2H), 4.61 (t, 4H), 4.04 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.50 (s, 9H); MS (APCI+) m/z 307.1 (M+1)) se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa

323

320

4. MS (APCI+): m/z 698.2 (M+1).

Ejemplo 1-43:



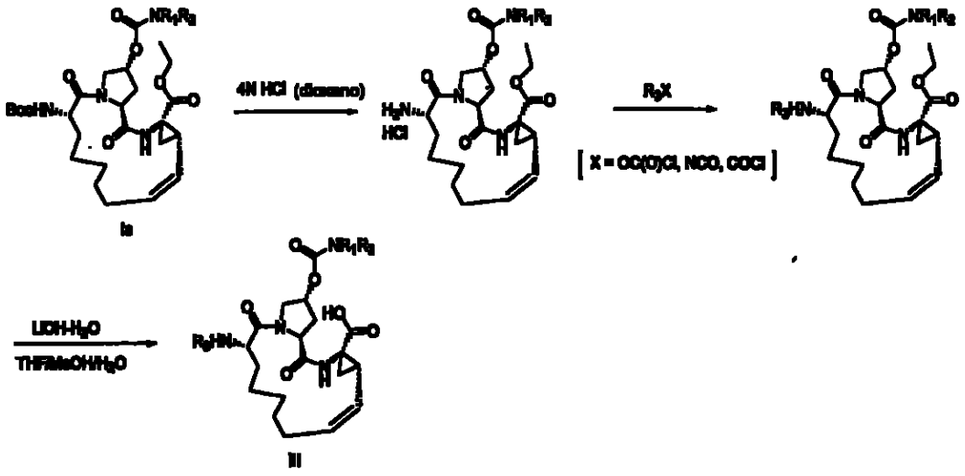
Compuesto AR00371948

Se sintetizó el **ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-terbutoxicarbonilamino-18-[5-(2-isopropilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico** (compuesto AR00371948) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1-2, excepto que se utilizó [2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloxi)-etil]-isopropil-amina (preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, método de preparación D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett 11 (2001) 685-688). Para N-Boc amina protegido la entrada: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.13 (dd, 1H), 6.86-6,75 (m, 2H), 4.62 (t, 4H), 4.06 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.88 (séptupla, 1H), 1.62 (brs, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.10 (d, 6H); MS (APCI+) m/z 321.2 (M+1)) se utilizó para reemplazar

321

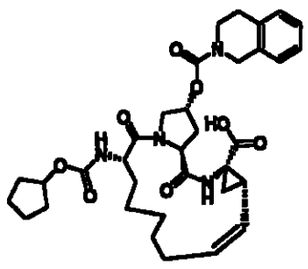
1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4. MS (APCI-): m/z 710.3 (M-1).

2. Preparación de Compuestos con la Estructura General III



Los compuestos con la estructura general II se prepararon de acuerdo con el esquema general mostrado arriba. Un compuesto con la estructura 1a se retiró primero de su grupo protector Boc. Seguido por el ataque nucleofílico del grupo amino en un electrófilo, para formar un carbamato, amida o urea.

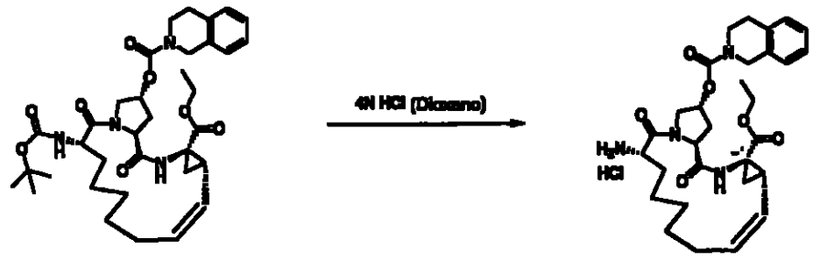
Ejemplo 2-1:



Compuesto AR00247310

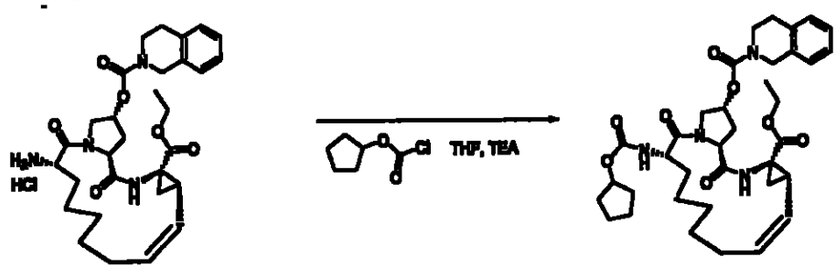
322

Etapa 1: Preparación de etil éster de ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-amino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico.



El material de inicio N-Boc protegido (102 mg, 0.16 mmol) se disolvió en 6 ml de 4N HCl (dioxano), y se dejó a temperatura ambiente durante 90 min. HPLC mostró el retiro total del grupo Boc protector. La mezcla de reacción se concentró entonces, se absorbió en acetonitrilo y se concentró de nuevo dos veces. El polvo espumoso café claro resultante se condujo a la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de etil éster de ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ciclopentiloxicarbonilamino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico.



323

A una solución de ciclopentanol (42 mg, 0.48 mmol) en THF (16 ml) ç, se agregó por goteo una solución de tolueno de fosgeno (0.42 ml, 1.9 M, 0.80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para formar el reactivo de ciclopentil cloroformato. La reacción se concentró entonces hasta aproximadamente la mitad del volumen. Después se diluyó con DCM hasta el volumen original, y se concentro de nuevo a la mitad del volumen, a fin de retirar completamente el exceso de fosgeno. Esta solución de ciclopentil cloroformato se diluyó adicionalmente con THF (16 ml), se enfrió a 0°C y se agregó al residuo sólido (0.16 mmol) de la Etapa 1 anterior a 0°C. TEA (0.11 ml, 0.81 mmol) se agregó entonces a la mezcla de reacción, y la reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La reacción se completó por HPLC. Se concentró, se absorbió en EtOAc (15 ml), y después se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera (10 ml cada uno), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo de aceite duro amarillento crudo se purificó mediante cromatografía en Biotage 40S (eluyente = hexanos/EtOAc 1:1), dando el producto deseado como un polvo espumoso blanco crujiente (65.2 mg, 63%). MS (MH+ 665.2).

Etapa 3: Preparación de ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ciclopentiloxicarbonilamino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto

327

324

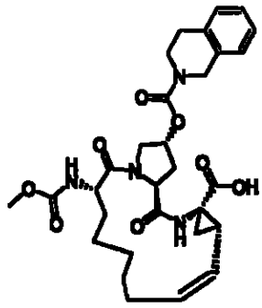
AR00247310).



Se siguieron los mismos procedimientos de hidrólisis que en la Etapa 5 del Ejemplo 1-1.

Los siguientes compuestos también se prepararon siguiendo los mismos procedimientos antes mencionados en el Ejemplo 2-1, ya sea sustituyendo el ciclopentil cloroformato por otros electrófilos, y/o sustituyendo P2-tetrahidroisoquinolina por otras entradas de amina como se ilustra en la Etapa 4 del Método B en el Ejemplo 1-2.

Ejemplo 2-2:



Compuesto AR00294376

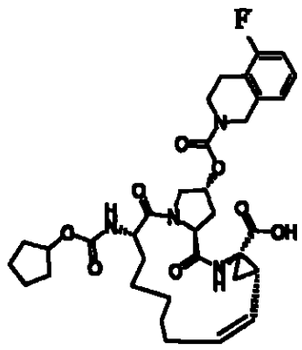
Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-14-metoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-

328

325

triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00294376) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2-1, excepto que se utilizó metil cloroformato en la Etapa 2.

Ejemplo 2-3:

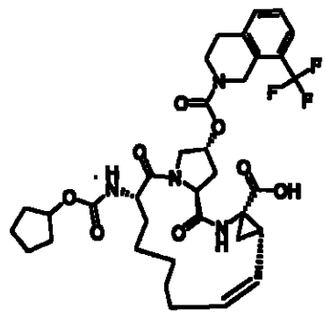


Compuesto AR00304074

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ciclopentiloxicarbonilamino-18-(5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00304074) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-1, excepto que se utilizó 5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. MS m/e 583.2 (M^++1).

Ejemplo 2-4:

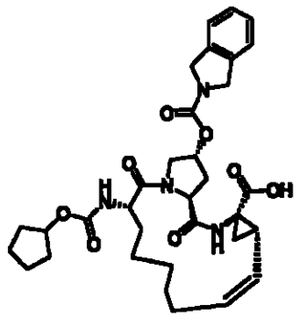
329



Compuesto AR00304075

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ciclopentiloxicarbonilamino-2,15-dioxo-18-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)--3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00304075) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-1, excepto que se utilizó 8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. MS m/e 705.1 (M^++1).

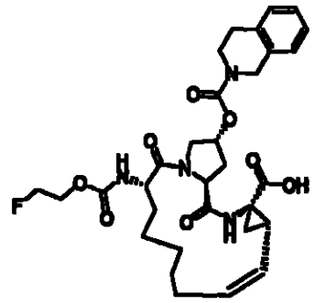
Ejemplo 2-5:



Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ciclopentiloxicarbonilamino-18-(1,3-dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-doxo-3,16-diaza-triciclo [14.3.0.$0^{4,6}$]

nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00304076) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-1, excepto que se utilizó en su lugar 2,3-dihidro-1H-isoindol en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. MS m/e 623.2 (M^++1).

Ejemplo 2-6:

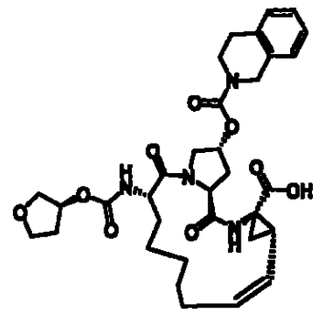


Compuesto AR00304125

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-14-(2-fluoro-etoxicarbonilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00304125) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2-1, excepto que se utilizó 2-fluoroetanol para formar el reactivo cloroformato en la Etapa 2 en lugar del ciclopentanol. MS m/e 615.1 (M^++1).

Ejemplo 2-7:

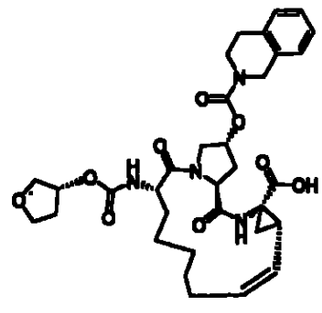
328



Compuesto AR00304126

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3S-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00304126) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2-1, excepto que se utilizó tetrahidro-furan-3S-ol para formar el reactivo cloroformato en la Etapa 2 en lugar del ciclopentanol. MS m/e 639.2 (M^++1).

Ejemplo 2-8:



Compuesto AR00304127

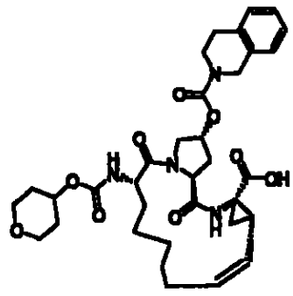
Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-

332

329

(tetrahidrofuran-3R-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00304127) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2-1, excepto que se utilizó tetrahidro-furan-3R-ol para formar el reactivo cloroformato en la Etapa 2 en lugar del ciclopentanol. MS m/e 639.2 (M^++1).

Ejemplo 2-9:

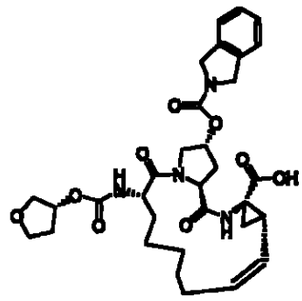


Compuesto AR00320002

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-piran-4-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00320002) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2-1, excepto que se utilizó tetrahidro-piran-4-ol para formar el reactivo cloroformato en la Etapa 2 en lugar del ciclopentanol. MS m/e 653.2 (M^++1).

Ejemplo 2-10:

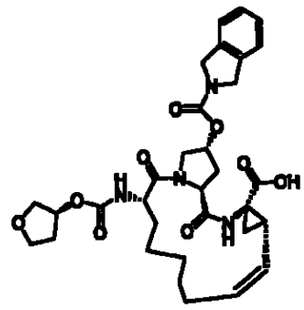
330



Compuesto AR00320074

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(1,3-dihidro-1H-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidrofuran-3R-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00320074) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-1, excepto que se utilizó 2,3-dihidro-1H-isoindolo en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2 y se utilizó tetrahidro-furan-3R-ol para formar el reactivo cloroformato en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 en lugar del ciclopentanol. MS m/e 625.2 (M^++1).

Ejemplo 2-11:

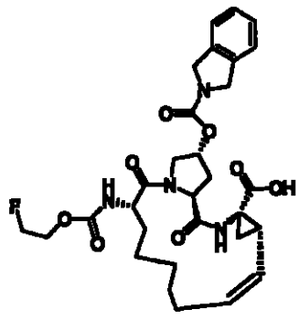


Compuesto AR00320075

331

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidrofuran-3R-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00320075) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-1, excepto que se utilizó 2,3-dihidro-1H-isoindolo en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2 y se utilizó tetrahidro-furan-3S-ol para formar el reactivo cloroformato en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 en lugar del ciclopentanol. MS m/e 625.2 (M^++1).

Ejemplo 2-12:



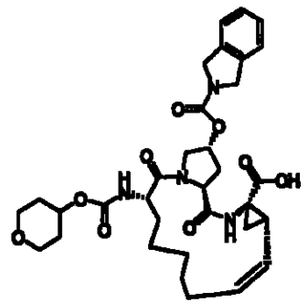
Compuesto AR00320076

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidrofuran-3S-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00320076) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-1, excepto que se utilizó 2,3-dihidro-1H-isoindolo en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2 y se utilizó 2-

332

fluoroetanol para formar el reactivo cloroformato en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 en lugar del ciclopentanol. MS m/e 601.1 (M^++1).

Ejemplo 2-13:

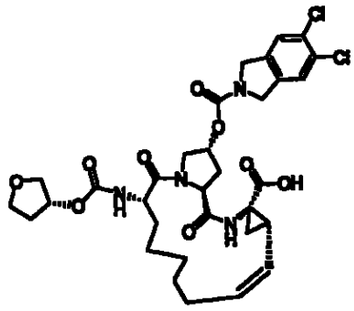


Compuesto AR00320077

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-piran-4-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00320077) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-1, excepto que se utilizó 2,3-dihidro-1H-isoindolo en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2 y se utilizó tetrahidro-piran-4-ol para formar el reactivo cloroformato en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 en lugar del ciclopentanol. MS m/e 601.1 (M^++1).

Ejemplo 2-14:

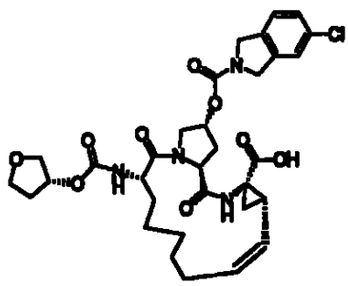
333



Compuesto AR00320445

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3R-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00320445) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-1, excepto que se utilizó 5,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindolo en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2 y se utilizó tetrahidro-furan-3R-ol para formar el reactivo cloroformato en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 en lugar del ciclopentanol. MS m/e 695.1 (M^++2).

Ejemplo 2-15:

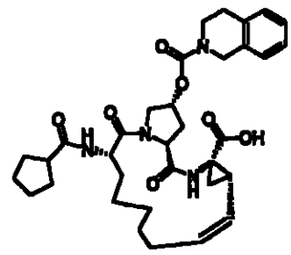


Compuesto AR00320448

334

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(5-cloro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3R-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00320448) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-1, excepto que se utilizó 5-dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindolo en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2 y se utilizó tetrahidro-furan-3R-ol para formar el reactivo cloroformato en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 en lugar del ciclopentanol. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) 7.38 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (brs, 1H), 5.56-5.50 (q, 1H), 5.42-5.38 (t, 1H), 5.35 (brs, 1H), 4.80-4.48 (m 6H), 4.44 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.50 (t, 1H), 2.55-2.36 (m, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 9H); MS m/e 659.1 (M^+), 661.1 (M^++2).

Ejemplo 2-16:



AR00248689

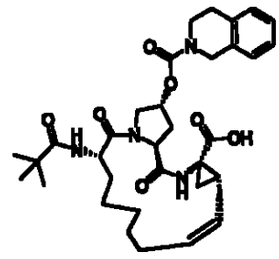
Síntesis de ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-(ciclopentanocarbonilamino)18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-

335

carboniloxi)-2,15-dioxo--3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR248689)

Se cargó primero ácido ciclopentil carboxílico en resina PS-TFP (adquirida de Argonaut Technologies) para formar un éster activo. El éster activado en resina (26 mg, 1.16 mmol/g 0.03 mmol) se engrosó primero en 0.5 ml de cloroformo, seguido por la adición de resina de MP-carbonato (adquirida de Argonaut Technologies, 300 mg, 2.5 mmol/g 0.75 mmol). a esta mezcla de resinas se agregó entonces 0.5 M de solución de cloroformo del material macrocíclico (15 mg, 0.02 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se completó por HPLC después de 16 horas. Después se filtró y se concentró, dando el producto N-acilado limpio. Se hidrolizó entonces siguiendo los mismos procedimientos de hidrólisis que en la Etapa 5 del Ejemplo 1-1, dando el producto deseado AR248689 como un sólido blanco (12.5 mg, 88%). MS (APCI+): m/z 621.3 (MH^+).

Ejemplo 2-17:



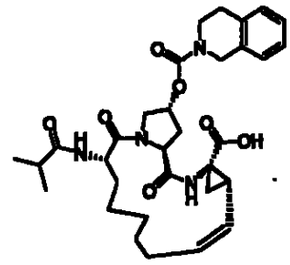
Compuesto AR00248687

339

336

Se sintetizó ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-14-(2,2-dimetil-propionilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00248687) siguiendo los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 2-16, excepto que se cargó primero ácido ter-butil-carboxílico en resina PS-TFP. MS (APCI+): m/z 609.3 (MH^+).

Ejemplo 2-18:



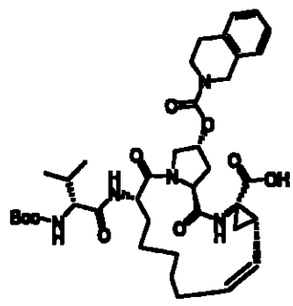
Compuesto AR00248688

Se sintetizó ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-14-isobutirilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00248688) siguiendo los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 2-16, excepto que se cargó primero ácido isopropil-carboxílico en resina PS-TFP. MS (APCI+): m/z 595.3 (MH^+).

Ejemplo 2-19:

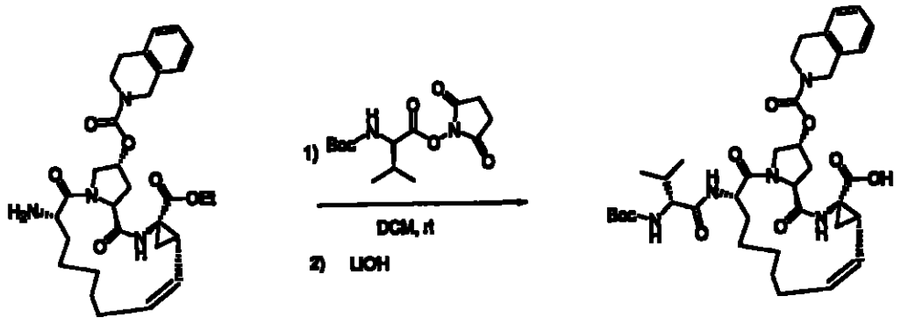
340

337



Compuesto AR00248689

Síntesis de ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-(2-ter-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00248689)



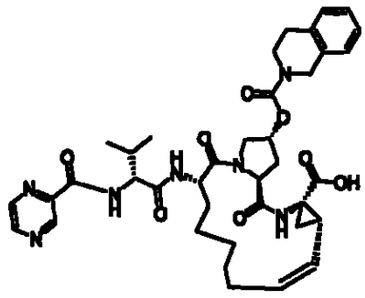
Etil éster de ácido 14-Amino-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (120 mg, 217 umol) y éster de N-a-t-Boc-L-valina-N-hidroxisuccinamida (96 mg, 300 umol) se agitaron juntos en 1.2 ml de diclorometano durante 14 horas. El solvente se retiró in vacuo y se agregó 1 ml tanto de agua como de etil acetato. Las fases se

341

338

separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con 500 ul de etil acetato. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4 y los solventes se retiraron in vacuo para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (132 mg, 81%). MS m/z 752.2 (MH+).

Ejemplo 2-20:



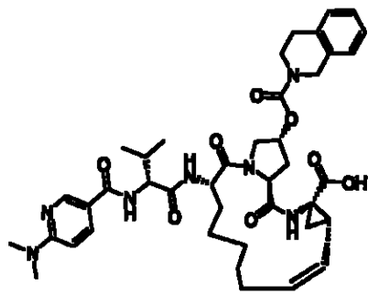
Compuesto AR00301338

Se sintetizó ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-14-(3-metil-2-[(pirazina-2-carbonil)-amino]-butirilamino}-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00301338) siguiendo los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 2-19, excepto que se utilizó 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il-éster para reemplazar el éster N-a-Boc-L-valina-N-hidroxisuccinamida. MS m/e 730.3 (MH^++1).

Ejemplo 2-21:

342

339

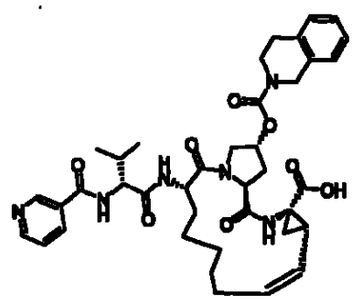


Compuesto AR00304072

Se sintetizó ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-14-{2-[(6-dimetilamino-piridina-3-carbonil)-amino]-3-metil-butirilamino}-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00304072) siguiendo los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 2-19, excepto que se utilizó ácido 2-[(6-dimetilamino-piridina-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico}-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster para reemplazar el éster N-a-Boc-L-valina-N-hidroxisuccinamida. ^{1}H NMR (CD_3OD 500 MHz) 8.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37-8.39 (m, 1H), 8.14-8.21 (m, 2H), 7.07-7.18 (m, 5H), 5.63 (q, 1H), 5.36-5.42 (m, 2H), 4.49-4.56 (m, 3H), 4.42-4.45 (m, 1H), 4.31-4.32 (m, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 2.33-2.55 (m, 4H), 1.93-2.03 (m, 3H), 1.61-1.68 (m, 3H), 1.27-1.52 (m, 12H), 0-86-0.96- (m, 8H). MS m/e 770.4 (M-1).

Ejemplo 2-22:

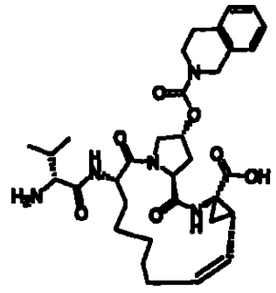
340



Compuesto AR00304073

Se sintetizó ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-14-(3-metil-2-[(piridina-3-carbonil)-amino]-butirilamino}-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00304073) siguiendo los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 2-19, excepto que se utilizó ácido 3-metil-2-[(piridina-3-carbonil)-amino]-butírico 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster para reemplazar el éster N-a-Boc-L-valina-N-hidroxisuccinamida. MS m/e 729.2 (MH^++1).

Ejemplo 2-23:



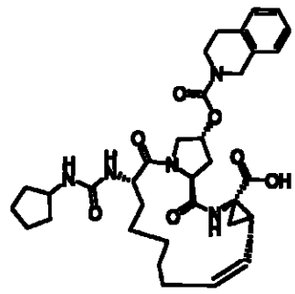
Compuesto AR00298990

Se preparó ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-(2-amino-3-metil-butirilamino)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-

341

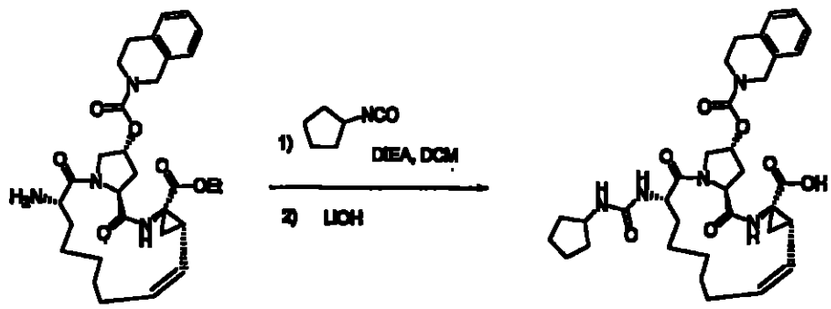
carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto 298990) siguiendo los mismos procedimientos que en la Etapa 1 del Ejemplo 2-1. MS m/e 624.2 (M^++1).

Ejemplo 2-24:



Compuesto AR00294378

Síntesis de ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-ciclopentil-ureido)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR294378)

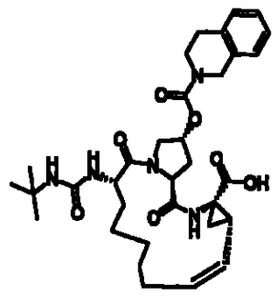


Sal de hidrocloruro de etil éster de ácido 14-Amino-2,15-dioxo-18-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-

345

isoquinolina-2-carboniloxi)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (49 mg, 74 umol), diisopropiletilamina (29 mg, 222 umol) y ciclopentil isocianato (25 mg, 222 umol) se absorbieron en 375 ul de diclorometano y se agitaron a 19°C durante 1 hora. La reacción se cargó directamente sobre una columna rápida C18 y se eluyó con agua/acetonitrilo (10 a 100%) conteniendo 0.1% TFA para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (42 mg, 77%). MS m/z 732.2 (MH+).

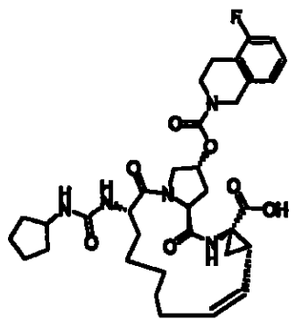
Ejemplo 2-25:



Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-ter-butil-ureido)-18-(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00294377) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-24, excepto que se utilizó 3-ter-butil-isocianato para reemplazar ciclopentil isocianato en los procedimientos del Ejemplo 2-24. MS m/e 624.1 (M^++1).

Ejemplo 2-26:

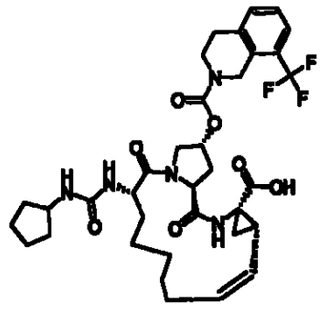
343



Compuesto AR00304077

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-ciclopentil-ureido)-18-(5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00304077) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-24, excepto que se utilizó 5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1H-isoquinolina para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-1H-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. MS m/e 654.2 (M^++1).

Ejemplo 2-27:



Compuesto AR00304078

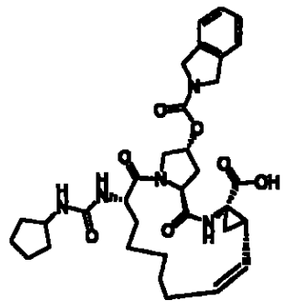
Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-

347

347

ciclopentil-ureido)-2,15-dioxo-18-(8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00304078) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-24, excepto que se utilizó 8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-1H-isoquinolina para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-1H-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. MS m/e 704.1 (M^++1).

Ejemplo 2-28:

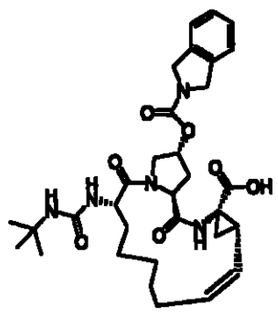


Compuesto AR00304079

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-ciclopentil-ureido)-18-(1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00304079) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-24, excepto que se utilizó 2,3-dihidro-1H-isoindolo para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. MS m/e 622.2 (M^++1).

Ejemplo 2-29:

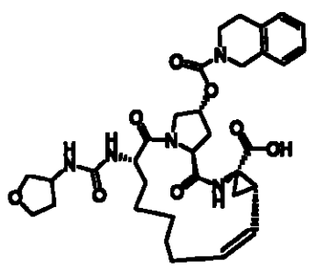
345



Compuesto AR00320078

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-ter-butil-ureido)-18-(1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00320078) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-24, excepto que se utilizó 2,3-dihidro-1H-isoindolo para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2 y que se utilizó ter-butil-isocianato para reemplazar ciclopentil isocianato en los procedimientos del Ejempl 2-24. MS m/e 610.1 (M^++1).

Ejemplo 2-30:



Compuesto AR00320221

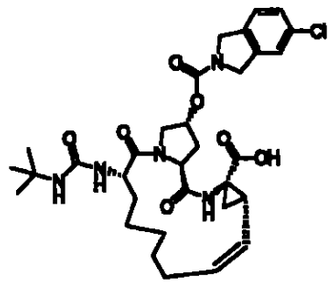
Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-

349

346

dihidro-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-[3-tetrahidro-furan-3-il)ureido]-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00320221) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-24, excepto que se utilizó 3-isocianato-tetrahidro-furan para reemplazar ciclopentil isocianato en los procedimientos del Ejemplo 2-24. MS m/e 638.2 (M^++1).

Ejemplo 2-31:



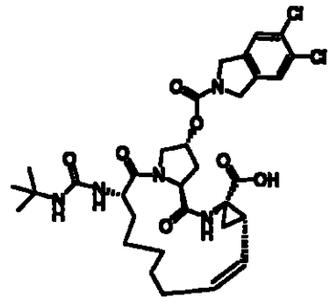
Compuesto AR00320449

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-ter-butil-ureido)-18-(5-cloro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00320449) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-24, excepto que se utilizó 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindolo para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2 y que se utilizó ter-butil-isocianato para reemplazar ciclopentil isocianato en los procedimientos del Ejemplo 2-24. ^{1}H NMR (500 MHz

347

CD_3OD) 7.34 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.51 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.73-4.60 (m, 3H), 4.53 (t, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.98 (dd, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 3H), 1.48-1.20 (m, 8H), 1.18 (s, 9H). MS m/e 644.0 (M^+), 645.9 (M^++2).

Ejemplo 2-32:



Compuesto AR00320450

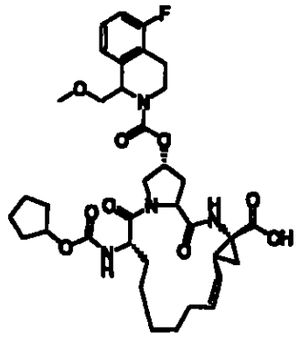
Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-ter-butil-ureido)-18-(5,6-dicloro-1,3-dihidro-isoindolo-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00320450) de acuerdo con los procedimientos descrit s en los Ejemplos 1-2 y 2-24, excepto que se utilizó 5,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-isoindolo para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2 y que se utilizó ter-butil-isocianato para reemplazar ciclopentil isocianato en los procedimientos del Ejemplo 2-24. ^1H NMR (500 MHz CD_3OD) 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.56 (q, 1H), 5.42-5.38

351

348

(m, 2H), 4.72-4.61 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.92 (dd, 1H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 3H), 1.50-1.22 (m, 8H), 1.18 (s, 9H). MS m/e 678.0 (M^+), 680.0 (M^++2).

Ejemplo 2-33:



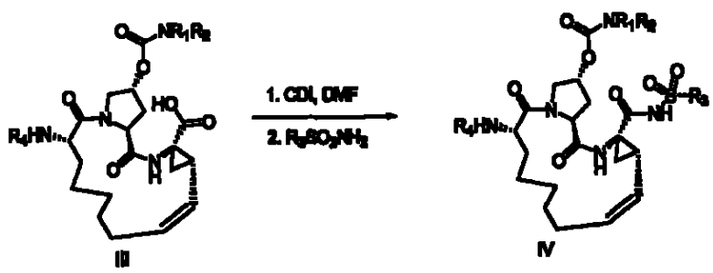
Compuesto AR00365381

Se sintetizó el ácido (1S,4R,6S,14S,18R)-14-ciclopentiloxicarbonilamino-18-(5-fluoro-1-metoximetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico (Compuesto AR00365381) de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 2-1, excepto que se utilizó cloruro 5-fluoro-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. MS (APCI-): m/z 697.4 (M-1).

3. Preparación de Compuestos con la Estructura General IV

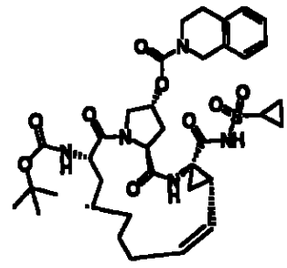
352

349



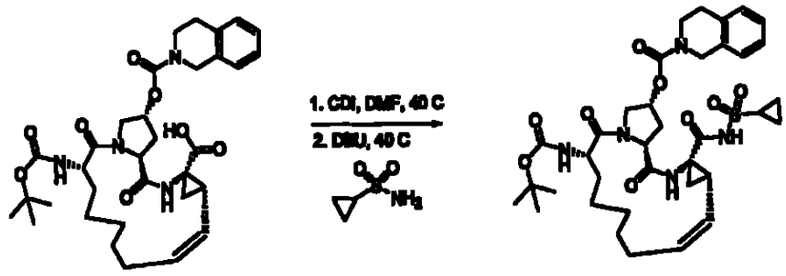
Los compuestos con estructura general IV se prepararon de acuerdo con el esquema mostrado arriba (1. Khan et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1997, 7(23), 3017-3022. 2. Solicitud Internacional PCT/US02/39926, WO 03/053349).

Ejemplo 3-1:



Compuesto AR00261408

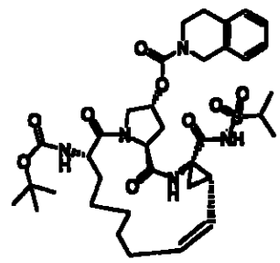
Síntesis de (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster (AR00261408)



350

El compuesto # 101 de ácido macrocíclico (7 mg, 0.011 mmol) se disolvió en 0.1 ml de DMF, seguido por la adición de CDI (1.8 mg, 0.011 mmol). La mezcla se agitó en un baño de aceite a 40 C durante 1 h. Entonces se agregó a la reacción ciclopropilsulfonamida (2.0 mg, 0.017 mmol), seguido por DBU (1.7 mg, 0.011 mmol). La reacción se agitó a 40 C durante la noche. Después de 14h, LCMS mostró la reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se dividió entre 2 ml de EA y 2 ml de 5% de HCl (ac). La capa orgánica se lavó con agua, bicarb (2 ml ea), entonces se secó (Na_2SO_4). El crudo se hirvió al vacío sobre Biotage 12M (eluyente = DCM:MeOH 20:1), dando AR00261408 (4.2 mg, 52 %) ^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz):δ 0.80-2.10 (m, 25H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.37-2.59 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.45-4.70 (m, 5H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.30-5.48 (M, 2H), 5.74 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.0-7.23 (m, 4H). MS m/e 728.0 (M^++H).

Ejemplo 3-2:

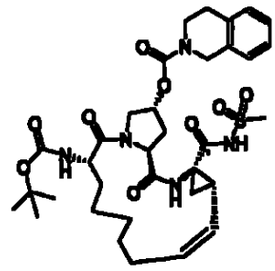


Compuesto AR00261407

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-

2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-(propano-2-sulfonilaminocarbonil)-3,16-diaza-triciclo [14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00261407) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-1, excepto que se utilizó isopropil sulfonamida para reemplazar ciclopropil sulfonamida en la etapa de acoplamiento. MS m/e 728.4 (M-1).

Ejemplo 3-3:



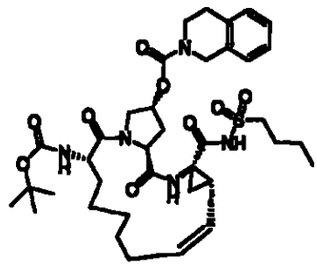
Compuesto AR00254906

(1S, 4R, 6S, 14S,18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-metanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00254906) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-1, excepto que metil sulfonamida se utilizó para reemplazar ciclopropil sulfonamida en la etapa de acoplamiento. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.20-1.52 (m, 16H), 1.54-1.98 (m, 5H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.47-2.59 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.56-3.70

352

(m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 2H), 4.47-4.69 (m, 4H), 4.90-5.10 (m, 2H), 5.47 (brs, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.03-7.23 (m, 4H). MS m/e 701.9 (M^+), 602.2 (grupo MH^+-Boc original).

Ejemplo 3-4:

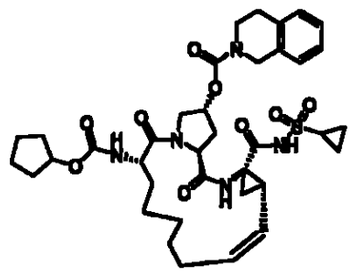


Compuesto AR00261409

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 4-(butano-1-sulfonilaminocarbonil)-14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00261409) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-1, excepto que n-butil sulfonamida se utilizó para reemplazar ciclopropil sulfonamida en la etapa de acoplamiento. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 0.80-1.03 (m, 7H), 1.20-2.10 (m, 22H), 2.20-2.60 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 1H), 4.20-4.34 (m, 2H), 4.50-4.65 (m, 4H), 4.95-5.05.(m, 1H), 5.30-5.39 (m, 1H), 5.44-5.49 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.0-7.23 (m, 4H). MS m/e 743.3 (M^+, APCI-).

Ejemplo 3-5:

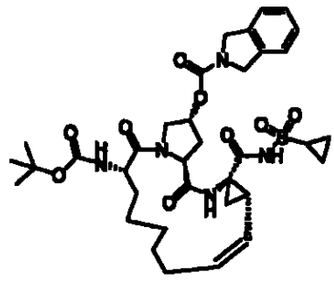
353



Compuesto AR00282131

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-ciclopentiloxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00282131) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 2-1 y 3-1. MS m/e 738.4 (M-1).

Ejemplo 3-6:



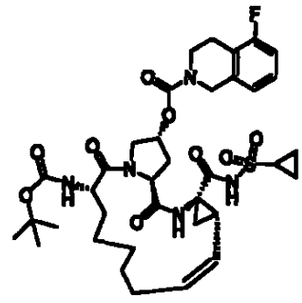
Compuesto AR00294381

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00294381) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos

354

descritos en los Ejemplos 1-5 y 3-1. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500MHz): δ 0.89-2.08 (m, 25H), 2.21-2.28 (m, 11H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.51-2.61 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.40 (d, *J*= 11.7 Hz, 1H), 4.53-4.80 (m, 5H), 4.95-5.04 (m, 2H), 5.47 (brs, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H). MS m/e 712.3 (APCI-, M-H).

Ejemplo 3-7:



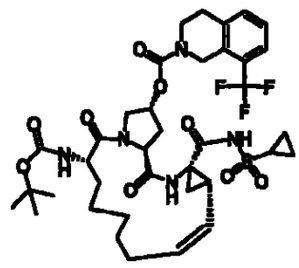
Compuesto AR00298996

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-Fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00298996) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1 excepto que 5-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.05 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.84-6.73 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.65 (q, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.54-4.40 (m, 3H), 4.30-4.10 (m,

355

2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.72-3.51 (m, 2H), 2.92-2.68 (m, 3H), 2.55-2.30 (m, 3H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 3H), 1.40-0.75 (m, 18H). MS: m/e 746.0 (M^+).

Ejemplo 3-8:



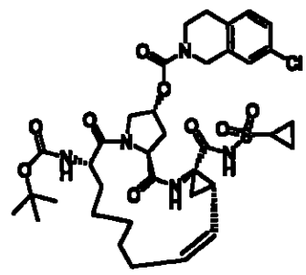
Compuesto AR00298997

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-S-Trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00298997) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que 8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. ^{1}HNMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.55 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 3H.), 2.51-2.32 (m, 2H), 1.86-1.56 (m, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 5H), 1.04-0.98 (m, 14H). MS: m/e 795.9 (M^+).

Ejemplo 3-9:

359

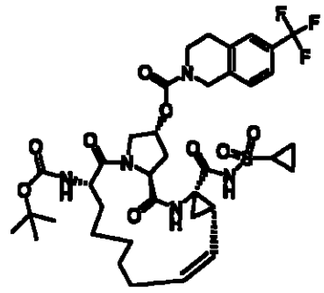
356



Compuesto AR00301746

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00301746) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.10 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 5.64 (q, 1H), 5.40 (s,1H), 4.92-4.41 (m, 2H), 4.55-4.40 (m, 3H), 4.28-4.12 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.65-3.46 (m, 3H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.78-2.56 (m, 2H), 2.52-2.42 (m 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.21-2.12 (q, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.45-1.12 (m, 16H), 1.10-0.98 (m, 2H), 0.90-0.75 (m, 2H). MS m/e 761.9 (M^+)

Ejemplo 3-10:

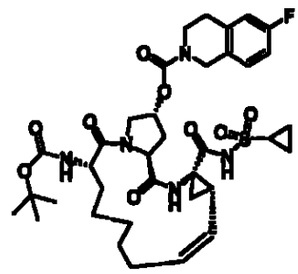


Compuesto AR00301747

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-6-Trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-terbutoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00301747) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que 6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.44 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 5.65 (q, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.56 (brs, 2H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.75-3.67 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 3H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.42-2.40 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.74-1.70 (dd, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.54-1.36 (m, 4H), 1.34-1.25 (m, 12H), 1.50-1.20 (m, 2H), 1.00-0.70 (m, 1H), 0.52-0.34 (m, 1H). MS: m/e 795.9 (M^+)

Ejemplo 3-11:

358



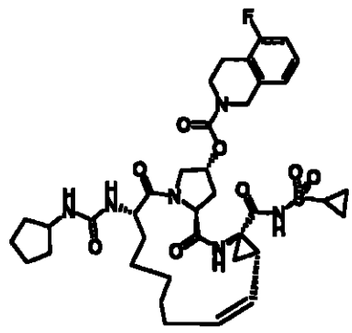
Compuesto AR00301751

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-6-Fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00301751) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.21-7.02 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 5.68 (q, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.08 (t, 1H),4.58 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.78-3.60 (m, 3H), 2.86-2.72 (m, 3H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1 H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.56-1.38 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 14H), 1.13-1.04 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 1H), 0.88-0.82 (m, 1H). MS: m/e 746.0 (M^+). MS m/e 757.2 (M^++1).

Ejemplo 3-12:

362

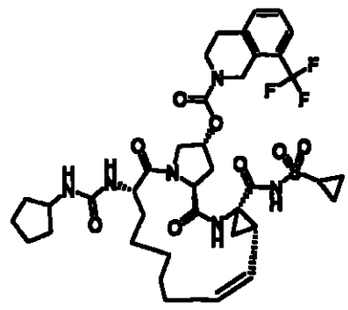
359



Compuesto AR00304080

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-S-Fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-(3-ciclopentil-ureido)-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00304080) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, excepto que 5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2.

Ejemplo 3-13:



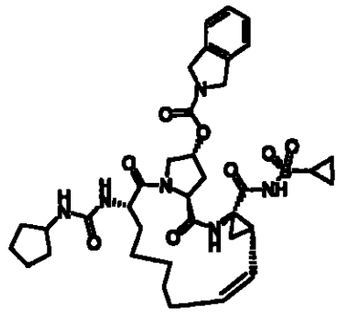
Compuesto AR00304081

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-S-Trifluorometil-3,4-

360

dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-(3-ciclopentil-ureido)-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00304081) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, excepto que 8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. MS m/e 807.2 (M++1).

Ejemplo 3-14:



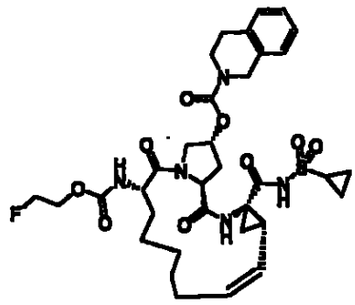
Compuesto AR00304082

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-(3-ciclopentil-ureido)-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00304082) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, excepto 2,3-Dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. MS m/e 725.2 (M$^+$+1).

364

361

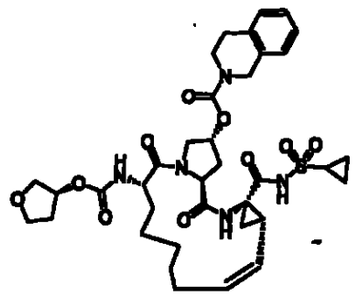
Ejemplo 3-15:



Compuesto AR00304161

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-14-(2-fluoro-etoxicarbonilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00304161) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3 - 1, excepto que 2-fluoroethanol se utilizó para formar el reactivo de cloroformato en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1, en lugar de ciclopentanol. MS m/e 718.1 (M^++1).

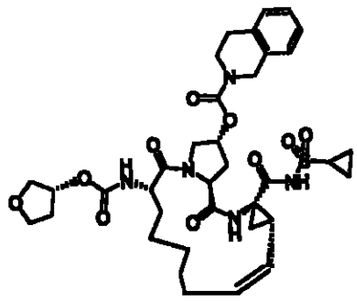
Ejemplo 3-16:



Compuesto AR00304162

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00304162) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, excepto que tetrahidro-furan-3S-ol se utilizó para formar el reactivo de cloroformato en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1, en lugar de ciclopentanol. MS m/e 742.1 (M^++1).

Ejemplo 3-17:



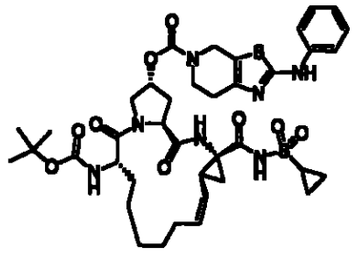
Compuesto AR00304163

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3R-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00304163) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, excepto que tetrahidro-furan-3R-ol se utilizó para formar el reactivo de cloroformato en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1, en lugar de

363

ciclopentanol. . ^{1}H NMR (d^6-Benceno, 500 MHz): δ 10.53 (s, 1H), 6.78-6.96 (m, 4H), 5.83-5.90 (m, 1 H), 5.66 (q, 1 H), 5.18-5.21 (m, 1 H), 5.13 (brs, 1 H), 5.04 (brs, 1 H), 4.41-4.87 (m, 3 H), 3.85-4.05 (m, 4 H), 3.67-3.74 (m, 1 H), 3.46-3.53 (m, 3 H), 3.23-3.34 (m, 1 H), 2.80-2.85 (m, 1 H), 2.34-2.59 (m, 4 H), 1.84-1.99 (m, 4 H), 0.98-1.60 (m, 14 H), 0.42-0.47 (m, 1 H), 0.27-0.32 (m, 1 H). MS m/e 741.2 (M-1).

Ejemplo 3-18:

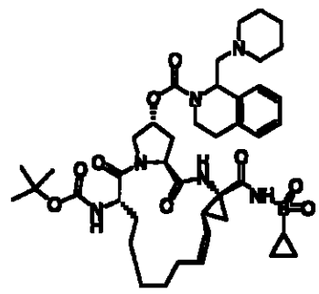


Compuesto AR00311814

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-2-Fenilamino-6,7-dihidro-4H-tiazol[5,4-c]-5-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00311814) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que fenil-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazol[5,4-c]piridin-2-il)-amina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. MS m/e 826.2 (M^++1).

Ejemplo 3-19:

364



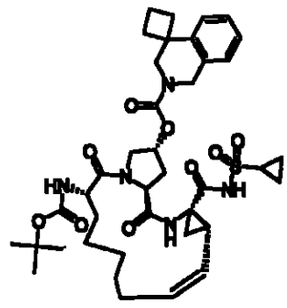
Compuesto AR00311815

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1-Piperidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-IH-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00311815) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3- 1, excepto que 1-Piperidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (d, 1H), 7.59 (s, IH), 7.31 - 7.23 (m, 3H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 5.74-5.64 (m, 2H), 5.47 (br s, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.54 (dt, 1H), 4.40 - 4.17 (m, 4H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.75 - 3.40 (m, SH),3.14 - 2.32 (m, 7H), 2.05 (dd, 1H), 1.99 - 1.68 (m, 5H), 1.65 - 0.95 (m, 24H); MS (POS ESI) m/z 825.4 (M^+).

Ejemplo 3-20:

368

365



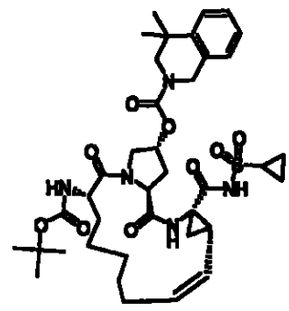
Compuesto AR00312024

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4,4-Espirociclobutil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00312024) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que 4,4-espirociclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. ^{1}H NMR (400 MHZ, CD_3OD) δ 7.54-7.60 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.97-7.21 (m, 1H), 5.66 (dd, 1H), 5.37-5.48 (m, 1H), 5.11 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.39 (t, 3H), 4.11-4.26 (m, 1H), 3.77-3.96 (m, 1H), 3.87 (t, 3H), 3.60-3.70 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.23-2.68 (m, 6H), 1.70-2.23 (m, 7H), 1.18-1.69 (m, 18H), 0.81-1.12 (M, 3H). MS m/z 767.9 (M^++1)

Ejemplo 3-21:

368

366



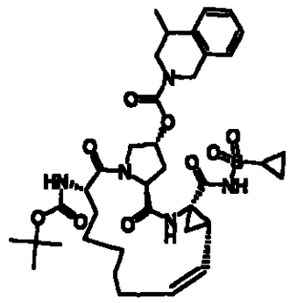
Compuesto AR00312025

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4,4-Dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00312025) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.31-7.40 (m, 1H), 6.97-7.23 (m, 3H), 5.67 (dd, 1H), 5.34-5.49 (m, 1H), 5.09 (dd, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.50-4.61 (m, 1H), 4.33-4.44 (m, 3H), 4.11-4.24 (m, 1.0), 3.82-3.95 (m, 3H), 3.36-3.55 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.25-2.69 (m, 4H), 1.68-2.24 (m, 4H), 1.15-1.68 (m, 23H), 0.81-1.15 (m, 3H). MS m/z 756.0 (M^{+}+1)

Ejemplo 3-22:

369

367

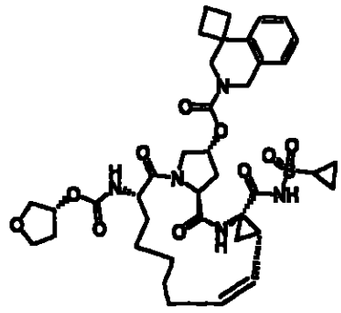


Compuesto AR00312026

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxylic ácido 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00312026) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que 4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD)δ 7.76 (s, 1H), 6.98-7.24 (m, 3H, 5.67 (dd, 1H), 5.2-5.51 (m, 1H), 5.04-5.15 (dd, 1H), 4.28-4.63 (m, 5H), 4.10-4.24 (m, 1H), 3.81-3.96 (m, 3H), 3.37-3.78 (m, 2H), 2.83-3.06 (m, 2H),2.54-2.71 (m, 1H), 2.25-2.54 (m, 3H), 1.69-1.94 (m, 3H), 1.16-1.69 (m, 20H), 0.81-1.15 (3H). MS m/z 742.0 (M^++1)

Ejemplo 3-23:

370

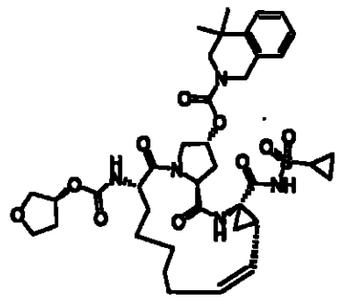


Compuesto AR00314635

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4,4-Espirociclobutil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-faran-3-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00314635) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, excepto que 4,4-espirociclobutil-I,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2, y tetrahidro-furan-3R-ol se utilizó para reemplazar ciclopentanol en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo de cloroformato. ^{1}H NMR(500 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.24-10.29 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.81 (d 1H), 5.71 (dd, 1H), 4.95 (dd, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.48-4.59 (m, 3H), 4.17-4.30 (m, 2H), 3.51-3.74 (m, 3H), 3.51-3.72 (6H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.36-2.54 (m, 3H), 2.10-2.33 (m, 4H), 1.80-2.10 (m, 6H), 1.24-1.80 (m, 7H), 0.65-1.24 (m, 10H). MS m/z 741.2 (M^++1)

369

Ejemplo 3-24:



Compuesto AR00314654

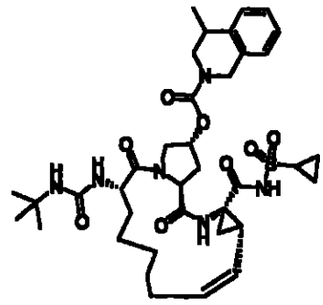
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4,4-Dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3S-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00314654) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, excepto que 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2, y tetrahidro-furan-3S-ol se utilizó para reemplazar ciclopentanol en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo de cloroformato. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2)δ 8.51-8.64 (bs, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H),7.09-7.19 (m, 2H), 6.98-7.08 (m,1H), 5.70 (dd, 1H), 4.95 (dd, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.44-4.72 (m, 3H), 4.17-4.30 (m, 2H), 3.25- 3.91 (m-9H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.35-2.55 (m, 4H), 2.13-2.34 (m, 4H), 1.91-2.07 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 2H),

372

370

1.51-1.63 (m, 2H), 1.30-1.51 (m, 2H), 0.96-1.15 (m, 3H), 0.65-0.95 (m, 9H). MS m/z 770:1 (M^++1)

Ejemplo 3-25:



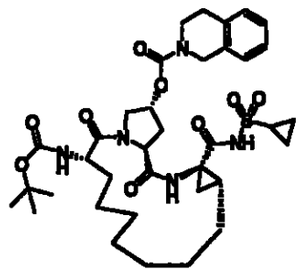
Compuesto AR00314656

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-(3-ter-butil-ureido)-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-díoxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00314656) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, excepto que 4-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2, y t-butil isocianato se utilizó para reemplazar ciclopentil isocianato en el Ejemplo 2-24. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2)δ 7.60-7.72 (m, 1H), 7.06-7.48 (m, 4H), 5.73 (dd, 1H), 5.39-5.48(m 1H), 5.18-5.27 (bs 1H), 4.98 (dd, 1H), 4.79-4.90 (bs, 1H), 4.30-4.72 (m, 4H), 3.40-3.77 (m, 5H), 2.97 (d, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.37-2.58 (m, 3H), 2.17-2.30 (dt, 1H), 2.22-2.35(dt, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 2H),

371

1.68-1.79 (m, 1H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.05-1.55 (m, 15H), 0.83-0.98 (m, 3H). MS m/z 741.2 (M^++1)

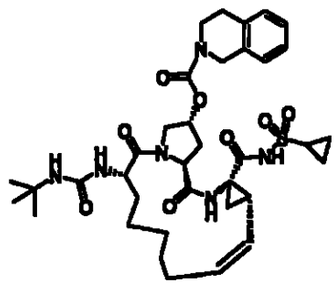
Ejemplo 3-26:



Compuesto AR00314719

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-tertbutoxycarbonylarnino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-18-il éster (Compuesto AR00314719) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-22 y 3-1. MS m/e 630.2 (M^++1-100).

Ejemplo 3-27:



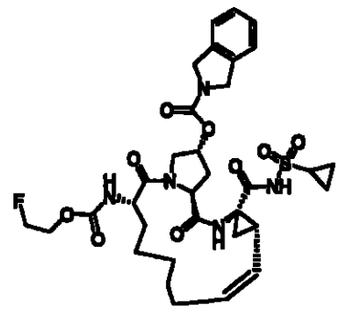
Compuesto AR00320001

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-

372

2-ácido carboxílico 14-(3-ter-butil-ureido)-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320001) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, excepto que t-butil isocianato se utilizó para reemplazar ciclopentil isocianato en el Ejemplo 2-24. MS m/e 725.7 (M-1).

Ejemplo 3-28:



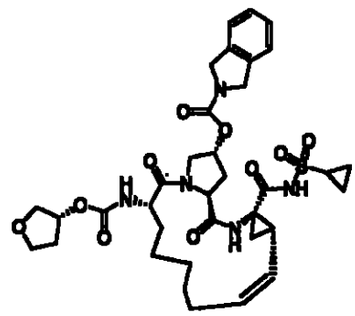
Compuesto AR00320073

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-14-(2-fluoro-etoxicarbonilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320073) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, excepto que 2,3-dihidro-1 H-isoindol se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2, y 2-fluoroetanol se utilizó para reemplazar ciclopentanol en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo de

373

cloroformato. MS m/e 704.0 (M^++1).

Ejemplo 3-29:



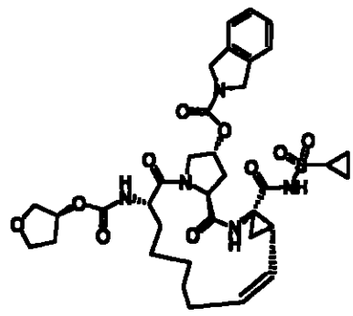
Compuesto AR00320079

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3-iloxicarbonilamino)3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320079) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, excepto que 2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2, y tetrahidro-furan-3R-ol se utilizó para reemplazar ciclopentanol en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo de cloroformato. MS m/e 728.1 (M^++1).

Ejemplo 3-30:

376

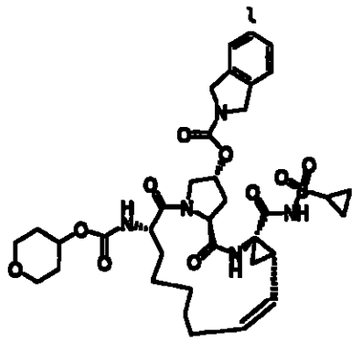
394



Compuesto AR00320080

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-ísoindole-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3S-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320080) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, excepto que 2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2, y tetrahidro-furan-3S-ol se utilizó para reemplazar ciclopentanol en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo de cloroformato. MS m/e 728.1 (M^++1).

Ejemplo 3-31:

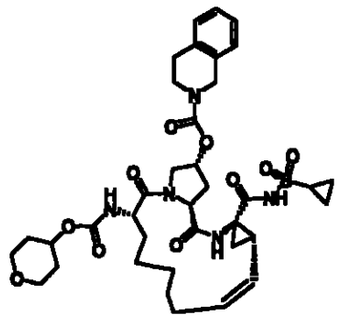


375

Compuesto AR00320081

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-piran-4-iloxicarbonilamino)3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320081) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3- 1, excepto que 2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2, y tetrahidro-piran-4-ol se utilizó para reemplazar ciclopentanol en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo de cloroformato. MS m/e 742.1 (M^++1).

Ejemplo 3-32:



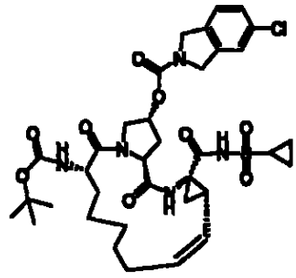
Compuesto AR00320082

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-piran-4-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4\ 6}$]nonadec-7-en- 18-il éster (Compuesto AR00320082) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos

376

descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3- 1, excepto que tetrahidro-piran-4-ol se utilizó para reemplazar ciclopentanol en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo de cloroformato. MS m/e 756.1 (M^++1).

Ejemplo 3-33:



Compuesto AR00320119

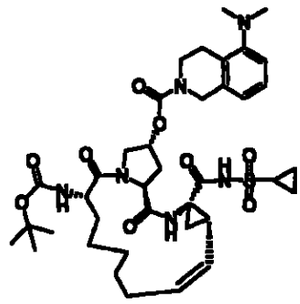
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-tertbutoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320119) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD):8 7.36 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12-7.20 (m, 1H), 6.64 (br s, 1 H), 5.72-5.64 (m, 1 H), 5.41 (s, 1 H), S. 14-5.04 (m, 1 H), 4.80-4.62(m, 2H), 4.61-4.56 (4 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.54-2.48

379

377

(m, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.56-1.21 (m, 8H), 1.18 (s, 9H), 1.12-1.05 (m, 1H) 1.00 (m, 1H), 0.94-0.82 (m, 2H). MS m/e 747.9 (M^+)

Ejemplo 3-34:



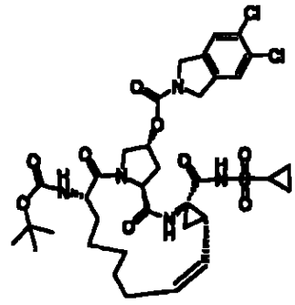
Compuesto AR00320120

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-Dimetilamino-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320120) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que dimetil-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amina (Ejemplo 1-25a) se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 10.08 (s, 1H), 7.13-7.05(m, 1H), 6.88-6.81 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.61-6.53 (s, 1H, 5.71-5.60 (q, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.00-4.88 (m, 2H), 4.55-4.38 (m, 3H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.88-3.77 (d, 1H, 3.64-3.41 (m, 3H, 2.91-2.69 (m, 3H), 2.61 (s, 6H), 2.53-2.41 (m, 2H), 2.40-

378

2.39 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 1H), 1.61-1.22 (m, 10H), 1.18 (s, 9H), 1.09-0.97.(m, 2H), 0.91-0.76 (m, 2H). MS: 771.1 (M^+), 772.1 (M^++1), 773.1 (M^++2)

Ejemplo 3-35:



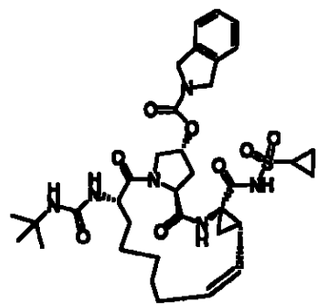
Compuesto AR00320121

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5,6-Dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-tertbutoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuest AR00320121) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que 5,6-Dicl r - 2,3 dihidro- 1 H-isoindol se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. ^{1} NMR (500 MHz, CD_3OD):δ 7.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.72-5.65 (q, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.08 (t 1H), 4.78-4.62 (m, 3H), 4.63-4.57 (t, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 3H), 1.67-1.60 (m, 1H),1.58-1.25 (m, 8H), 1.18 (S, 9H),1.12-1.05 (m, 2H), 1.04-0.81 (m, 2H).

381

MS: m/e 781.9 (M^+) .

Ejemplo 3-36:

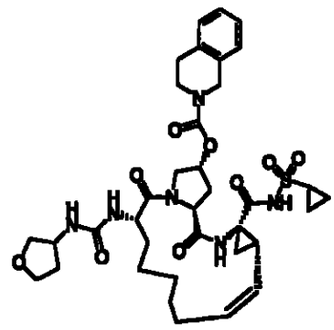


Compuesto AR00320220

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-(3-ter-butil-ureido)-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320220) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, excepto que 2,3-Dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2, y que t-butil isocianato se utilizó para reemplazar ciclopentil isocianato en el Ejemplo 2-24. MS m/e 713.1 (M^++1).

Ejemplo 3-37:

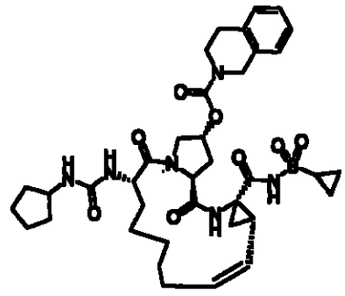
380



Compuesto AR00320222

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-[3-(tetrahidro-furan-3-il)-ureido]-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320222) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, excepto que 3-Isocianato-tetrahidro-furan se utilizó para reemplazar ciclopentil isocianato en el Ejemplo 2-24. MS m/e 740.8 (M^++1).

Ejemplo 3-38:



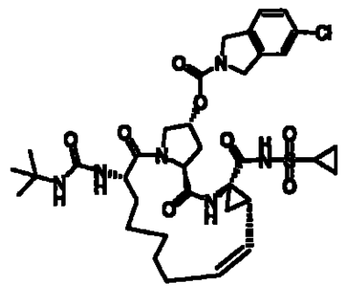
Compuesto AR00320403

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-

381

2-ácido carboxílico 14-(3-ciclopentil-ureido)-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320403) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2,2-24 y 3-1. MS m/e 739.2 (M^++1).

Ejemplo 3-39:



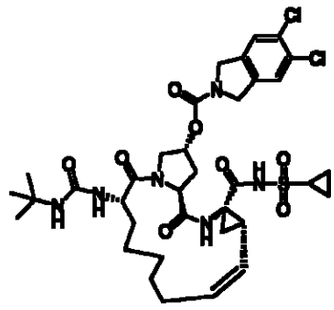
Compuesto AR00320446

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-(3-tertbutil-ureido)-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec,-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320446) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2,2-24 y 3-1, excepto que 5-cloro-2,3-Dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2, y que t-butil isocianato se utilizó para reemplazar ciclopentil isocianato en el Ejemplo 2-24. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD):δ 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (s,

382

1H), 7.18 (s, 1H), 5.65-5.72 (q, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.74-4.60 (m, 4H), 4.56 (t, 1H), 4.46(m, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.87-3.91 (dd, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.52-2.54 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.54-3.92 (m, 4H), 1.39-1.23 (m, 7H), 1.12 (s, 9H), 1.02-0.98 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 1H). MS: m/e 747.1 (M^+), 749.1 (M^++2)

Ejemplo 3-40:



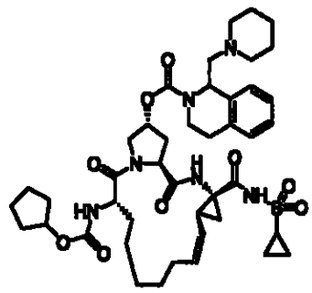
Compuesto AR00320447

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5,6-Dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-(3-tertbutil-ureido)-4-cyclopropanesulfonylaininocarbonyl-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320447) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, excepto que 5,6-Dicloro-2,3-Dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2, y que t-butil isocianato se utilizó para reemplazar ciclopentil isocianato en el Ejemplo 2-24. MS: m/e 781.1

323

(M^+). 783.1 (M^++2)

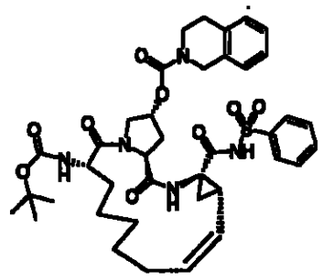
Ejemplo 3-41:



Compuesto AR00320506

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1-Piperidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-cyclopentiloxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4-6}]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320506) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, excepto que 1-Piperidin-1-ilmetil- 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. MS (POS ESI) m/z 837.4 (M^+).

Ejemplo 3-42:

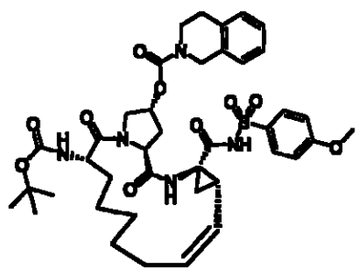


384

Compuesto AR00320547

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 4-bencenosulfonilaminocarbonil-14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuest AR00320547) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que bencenosulfonamida se utilizó para reemplazar ciclopropilsulfonamida en la etapa de acoplamiento del Ejemplo 3-1. MS m/e 762.3 (M-1).

Ejemplo 3-43:



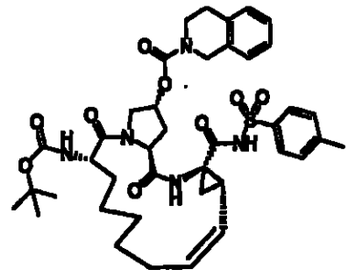
Compuesto AR00320548

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-tertbutoxicarbonilamino-4-(4-metoxi-bencenosulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320548) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que 4-metoxibencenosulfonamida se utilizó para reemplazar ciclopropilsulfonamida en la etapa de acoplamient del

385

Ejemplo 3-1. MS m/e 792.3 (M-1).

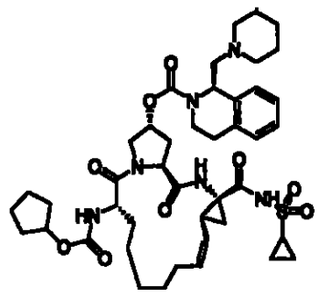
Ejemplo 3-44:



Compuesto AR00320549

(1S, 4R, 69,14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2- ácido carboxílico 14-tertbutoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-(tolueno-4-sulfonilaminocarbonil)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320549) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que 4-metil-bencenosulfonamida se utilizó para reemplazar ciclopropilsulfonamida en la etapa de acoplamiento del Ejemplo 3-1- MS m/e 776.3 (M^++1).

Ejemplo 3-45:

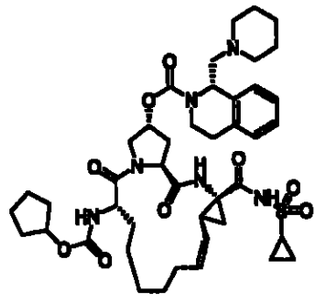


Compuesto AR00320556

386

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1-Piperidin-1R-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2 ácido carboxílico 14-cyclopentiloxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320556) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, excepto que 1-Piperidin-1R-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (br s, 1H), 7.34-7.13 (m, 6H), 5.75 - 5.65 (m, 2H), 5.44 (br s, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.44 - 4.16 (m, 2H), 4.12 -3.97 (m, 2H), 3.86 (d, 1H), 3.75 - 3.38 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.66 (br s, 1H), 2.56 - 2.26 (m,3H), 2.06 (d, 1H), 1.99 - 1.66 (m, 10H), 1.65 - 1.21 (m, 18H), 1.15 - 0.95 (m, 3H); MS (POS ESI) m/z 837.4 (M^+).

Ejemplo 3-46:



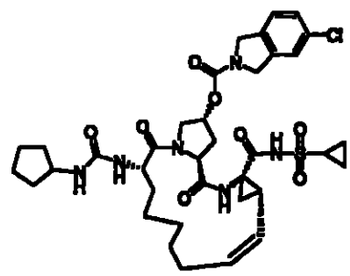
Compuesto AR00320557

389

387

(1S, 4R, 6S, 14S, ISR)-1-Piperidin-1S-ilmetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-ciclopentiloxycarbonylaniino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320557) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, excepto que 1-Piperidin-1S-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.32 - 7.14 (m, 6H), 6.87 (br s, 1H), 5.72 - 5.60 (m, 2H), 5.47 - 5.39 (m, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.58 (t 1H) 4.53 - 3.86 (m-8H), 3.67 - 3.40 (m, 2H), 3.08 - 2.85 (m, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.65 - 2.24 (m, 4H), 2.10 - 1.22 (m, 27H), 1.19 (dt, 1H), 1.10 - 1.02 (m, 2H), 1.01 - 0.93 (m, 1H), 0.89 (q, 1H); MS (POS ESI) m/z 837.4 (M^+).

Ejemplo 3-47:



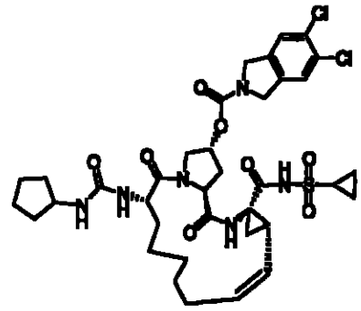
Compuesto AR00320574

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5-Cloro-1,3-dihidro-

388

isoindol-2-ácido carboxílico 14-(3-ciclopentil-ureido)-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il estar (Compuesto AR00320574) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3-1, excepto que 5-cloro-2,3-Dihidro- 1 H-isoindol se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. MS: m/e 759.1 (M^+), 761.1 (M^++2)

Ejemplo 3-48:



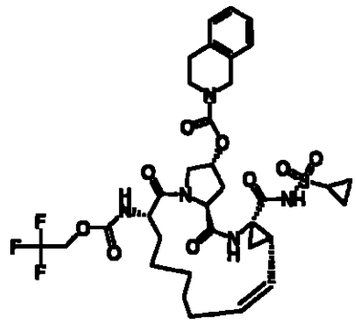
Compuesto AR00320575

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-5,6-Dicloro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-(3-ciclopentil-ureido)-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320575) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-24 y 3- 1, excepto que 5,6-dicloro-2,3-Dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2. MS: m/e 793.1 (M^+)

391

389

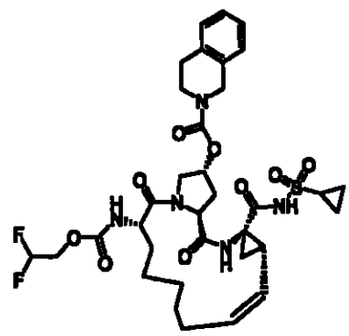
Ejemplo 3-49:



Compuesto AR00320578

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(2,2,2-trifluoro-etoxicarbonilamino)3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320578) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, excepto que 2,2,2-trifluoro-etanol se utilizó para reemplazar ciclopentanol en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo de cloroformato. MS m/e 754.0 (M^++1).

Ejemplo 3-50:



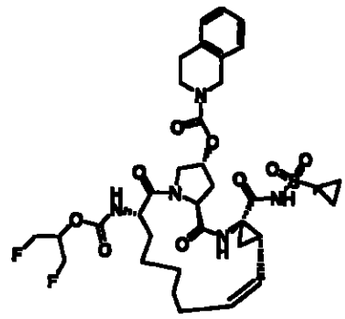
Compuesto AR00320579

392

390

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-14-(2,2-difluoro-etoxicarbonilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320579) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, excepto que 2,2-Difluoro-etanol se utilizó para reemplazar ciclopentanol en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo de cloroformato. MS m/e 736.0 (M^++1).

Ejemplo 3-51:



Compuesto AR00320580

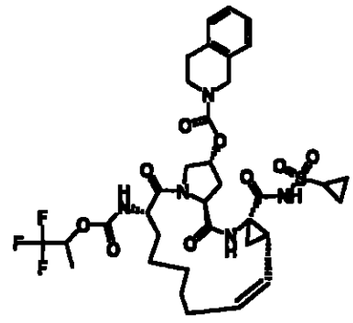
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-14-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxicarbonilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320580) se sintetizó de acuerdo conlos procedimientos descritos en los ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, excepto que 1,3-Difluoro-propan-2-ol se utilizó para reemplazar ciclopentanol en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo de

393

391

cloroformato. MS m/e 750.1 (M^++1).

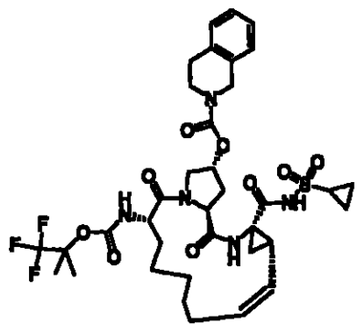
Ejemplo 3-52:



Compuesto AR00320581

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320581) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos1-2, 2-1 y 3-1, excepto que 1,1,1-Trifluoro-propan-2-ol se utilizó para reemplazar ciclopentanol en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo de cloroformato MS m/e 768.1 (M^++1).

Ejemplo 3-53:



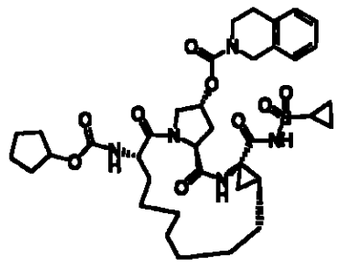
394

392

Compuesto AR00320582

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00320582) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2, 2-1 y 3-1, excepto que 1,1,1-Trifluoro-2-metil-propan-2-ol se utilizó para reemplazar ciclopentanol en la Etapa 2 del Ejemplo 2-1 para formar el reactivo de cloroformato. MS m/e 782.1 (M^++1).

Ejemplo 3-54:

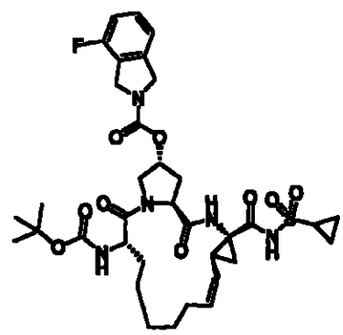


Compuesto AR00324375

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-cyclopentiloxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-18-il éster (Compuesto AR00324375) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-22, 2-1 y 3-1. MS m/e 740.5 (M^++1).

393

Ejemplo 3-55



Compuesto AR00334191

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334191) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que en la Etapa 4 del Ejemplo 1-2, 4-Fluoro-2,3 -dihidro-1H-isoindol se utilizó en sustitución de 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolina. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-acetona) δ 10.70 (br s, 1 H), 8.34 (d, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.10 - 7.02 (m, 2 H), 6.13 (d, 1 H), 5.70 (q, 1 H), 5.44 (br s, 1 H), 4.99 (t, 1H), 4.78 - 4.59 (m, 5 H), 4.18 - 4.08 (m, 1 H), 3.88 - 3.81 (m, 1 H), 2.86 - 2.78 (m, 3 H), 2.71 - 2.60 (m, 1 H), 2.52 - 2.35 (m, 3 H), 1.92 - 1.81 (m, 2 H), 1.75 (t, 1 H), 1.61-1.14 (m, 17 H), 1.04 - 0.95 (m, 2 H); - APCI MS m/z 730.4 (M-1).

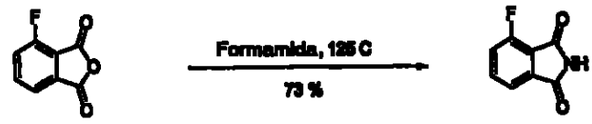
396

394

Ejemplo 3-55a

4-Fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol utilizado en el Ejemplo 3-55 se preparó en las siguientes dos etapas:

Etapa 1:



El mejor resultado ocurre cuando el material de inicio se corre a 0.5 M en formamida y se calienta hasta 125°C durante 1 a 5 h dependiendo de la graduación. El material de inicio no es soluble en formamida hasta que la temperatura is > 60 °C. Al terminar la reacción como se menciona por LC/MS (apcineg), el calor se retira y se agrega 3 veces el volumen de la reacción de agua. Después la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se agita hasta que se ha formado un precipitado amarillo pálido. El producto sólido amarillo se filtra y se lava con agua antes de secarse durante la noche para dar rendimientos entre 70 - 77 %.

Etapa 2:



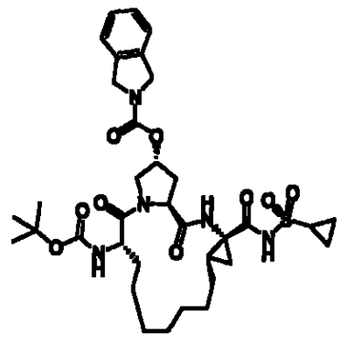
Al material de inicio en un matráz de fondo redondo se agregaron 4 equivalentes de 1 M BH_3-THF a gotas utilizando

un embudo de adición para formar una solución dorada que al calentarse y agitarse se volvió de color cobre. La reacción se calentó entonces a reflujodurante 18 h.

La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente (rt) y después a 0 °C en un baño de hielo. Se agregaron a gotas 4 equivalentes de MeOH y se retiró el baño de hielo de manera que la reacción templada puede calentarse a temperatura ambiente. El color de la reacción se volvió oscura durante este proceso de calentamiento. Después se agregaron a gotas 6 N HCl a temperatura ambiente hasta que el papel de pH mostró que la reacción era acídica y la reacción se refluyó (63 °C) durante 1 h...La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente. En este punto la reacción se concentró y se lavó con Et_2O (2x) y DCM (2x). La capa acuosa se llevó entonces a un pH = 1 1 con pellets de NaOH. Se agregó más agua y la capa acuosa se extrajo con eter (4x). Los extractos convinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto de aceite de color canela ligero, que se utilizó directamente. La recuperación de masa es siempre ligeramente mayor que la teórica, pero el material se utiliza crudo como este da > 80 % de rendimiento en la siguiente etapa.

Ejemplo 3-56

396



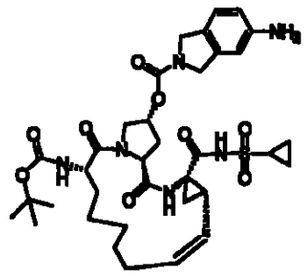
Compuesto AR00333833

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-18-il éster (Compuesto AR00333833) se sintetizó de acuerdo con los Ejemplos 1-2 y 3-1, excepto que en el Ejemplo análogo etapas 1-2, 2,3-Dihidro-1H-isoindol se utilizó en la Etapa 4 en su lugar, y el producto de metatesis de cierre de anillo 10 de la etapa 3 del Ejemplo 1-2 se redujo adicionalmente con H_2 / $Rh-Al_2O_3$ antes de la siguiente etapa de acoplamiento de acuerdo con un procedimiento de la literatura (WO 0059929, p.p. 76-77). ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 11.11 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.16-7.29 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 5.25 (bs, 1H), 4.50-4.60 (bs, 4H), 4.40 (dd, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.68 (d, 1H, 2.92 (m, 1H), 2.32 (dd, 1H), 2.11 (m. 1H), 1.40-1.68 (m, 2H), 0.92-1.40 (m, 19H). MS m/z 717.0 (M+1).

Ejemplo 3-57

399

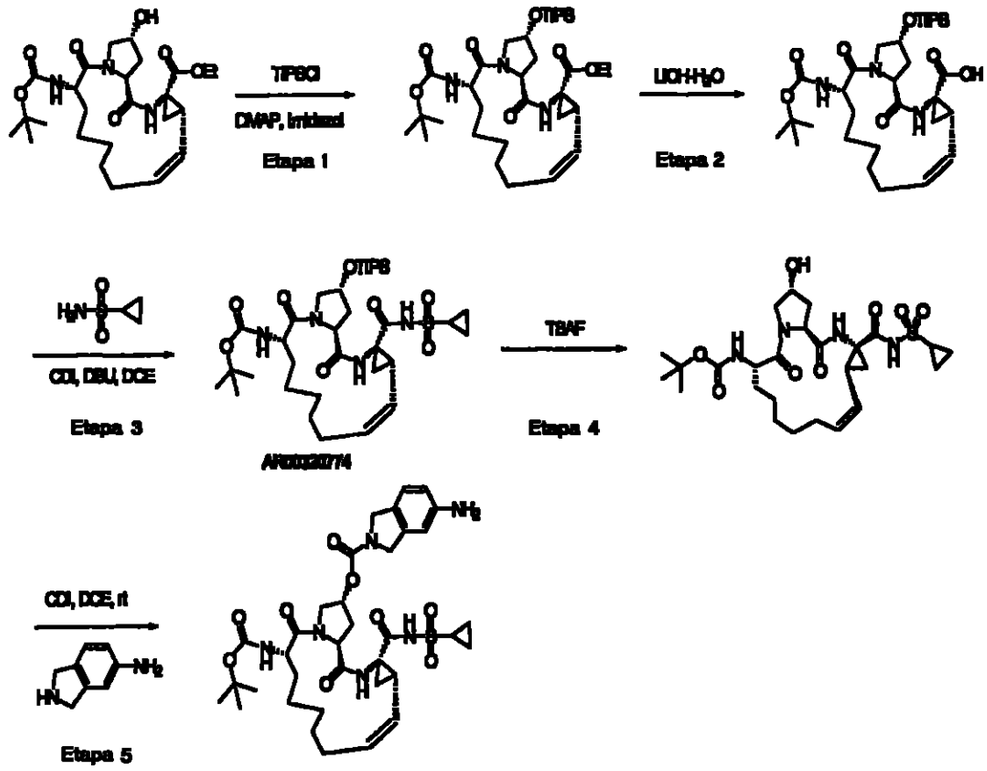
397



Compuesto AR00334286

(1S, 4R, 69,14S, 18R)-5-Amino-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334286) se sintetizó de acuerdo conlos procedimientos mostrados en el siguiente esquema.

398



Etapa 1. Síntesis de (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-ter-Butoxicarbonilamino-2,15-dioxo18-triisopropilsilaniloxy-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-ácido carboxílico etil éster. A una solución del intermediario de hidroximacrociclo libre (compuesto 10 del Ejemplo 1-2, 5.0 g, 10. 1 mmol) en DriSolve DCM (30 ml) se agregó imidazol (827 mg, 1.2 equiv) y TIPSCI (2.15 g, 1.1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18h. TLC (5% MeOH-DCM) mostró considerable cantidad de SM aún restante. A esta mezcla de reacción se agregó más imidazol (410 mg), TIPSCI (1 g) y DMAP (121 mg). Después de agitarse

401

399

durante la noche, la mezcla de reacción mostró una pequeña cantidad de SM dejada. - La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 25 ml). La capa acuosa combinada se enjuagó con DCM (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar un aceite amarillo claro. El material crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2. Síntesis de (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-14-ter-Ácido butoxicarbonilamino-2,15-dioxo18-triisopropilsilaniloxi-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-eno-4-carboxílico. El éster SM de la Etapa 1 se disolvió primero en una mezcla de TBF (20 ml) y MeOH (20 ml). A esta mezcla se agregó entonces LiOH-$H_2$0 (2.1 g, 50 mmol) en agua (10 ml) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. LCMS mostró reacción completa. La mezcla de reacción se concentró hasta casi la sequedad. El residuo sólido se disolvió entonces en 50 ml de agua, se acidificó con 2N HCl, y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrido y se concentraron. El material crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3. Síntesis de (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-(4-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-18-triisopropilsilaniloxi-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$] nonadec-7-en-14-il) ácido carbámico ter-butil. El ácido SM de la Etapa 2 anterior se disolvió primero en 25 ml

400

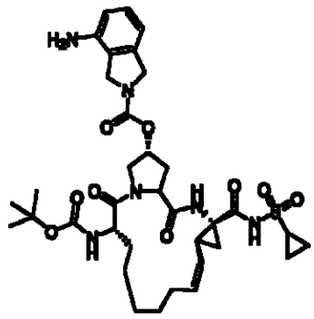
DriSolvel,2-dicloroetano. A esta solución se agregó CDI (2.2 g, 13.8 mmol) en una porción y la reacción se agitó a 50°C durante 3h. Entonces ciclopropil sulfonamida (3.3 g, 27.5 mmol) se agregó a la reacción, seguido por DBU (4.2 g, 27.5 mmol), y la reacción se agitó a 50°C durante 4h. LCMS mostró reacción completa. Para avanzar gradualmente, la mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 50 ml), y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4 anhid.) y concentró. El material crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional..

Etapa 4. Síntesis de (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-(4-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-18-hidroxi-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-14-il)-ácido carbámico tertbutil éster. El producto crudo de la Etapa 3 anterior se disolvió primero en THF (40 ml). A esta solución se agregó entonces TBAF (3.6 g, 13.7 mmol, 1.5 equiv) y se agitó durante 2h a temperatura ambiente. TLC mostró reacción completa. La mezcla de reacción se concentró entonces hasta la sequedad, se redisolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4 anhíd.) y se concentró. Para purificación, el producto crudo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con 3N Solución NaOH. La capa acuosa se neutralizó con 2N HCl y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron hasta dar un sólido blanco puro (2.4 g, 46%). MS m/z (APCI+) 469.1 (MH^+-Boc).

401

Etapa 5. Síntesis de (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 1,8*R*)-5-Amino-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334286). A una solución DCE del producto de la Etapa 4 anterior (19 mg, 33 µmol) se agregó CDI (7 mg, 1.3 equiv), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS indicó la reacción completa. 2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-ilamina(18mg,4 equiv) se agregó entonces. Después de 4h a temperatura ambiente, LCMS mostró reacción completa. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre gel de sílice y se eluyó con 1 a 5% de metanol/DCM. El producto puro se aisló como un sólido blanco. MS m/z (APCI+): 629.2 (MH^+-Boc).

Ejemplo 3-58



Compuesto AR00334385

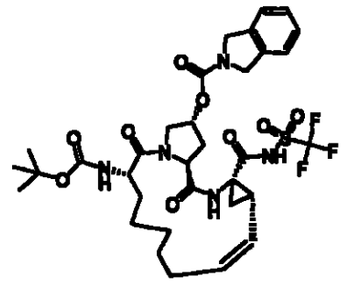
(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-Amino-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-

404

402

triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334385) se sintetizó mediante un modo similar al descrito en el Ejemplo 3-57, - 2,3-Dihidro-1H-isoindol-5ilamina en la Etapa 5 con 2,3-Dihidro-1H-isoindol-4-ilamina en su lugar. También, la purificación del producto final se llevó a cabo en cromatografía de columna de fase inversa(eluyente = 5 a 100% acetonitrilo en agua), produciendo el producto final como un sólido espumoso beige. MS m/z (APCI-): 728.2 (M^+).

Ejemplo 3-59



Compuesto AR00340479

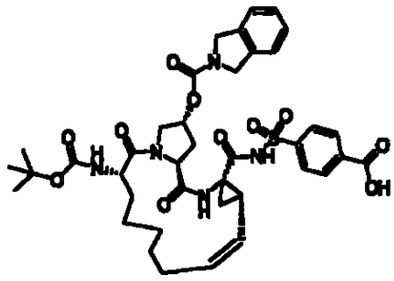
(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-trifluorometanosulfonilaminocarbonil-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$],nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00340479) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que trifluoro-metanosulfonamida se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-Acetona): δ 7.98 (brs, 1 H), 7.23-7.35 (m, 4 H), 6.13 (brd, 1 H), 5.70 (q, 1

405

403

H), 5.44 (brs 1 H), 4.98-5.02 (m, 1 H), 4.61-4.72 (m, 5 H), 4.49 (d, 1 H), 4.16-4.18 (m, 1 H), 3.87-3.90 (m, 1 H), 2.57-2.59 (m, 2 H), 2.38-2.51 (m, 2 H), 1.82-1.92 (m, 2 H), 1.72-1.79 (m, 2 H), 1.21-1.59 (m, 8 H), 1.21 (s, 9 H). MS m/z (APCI-): 741.1 (M^+)

Ejemplo 3-60



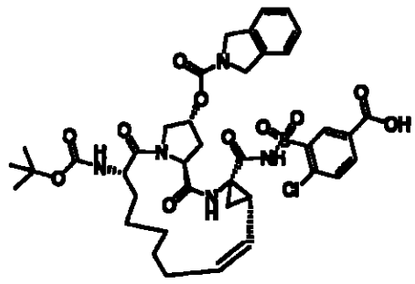
Compuesto AR00365387

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-Isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(4-carboxi-bencenosulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00365387) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que ácido 4-sulfamoil-benzoico se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. MS m/z (APCI-): 792.3 (M-1).

Ejemplo 3-61

406

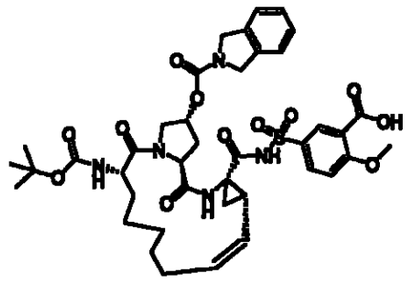
404



Compuesto AR00365388

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(5-carboxi-2-cloro-bencenosulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo [14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00365388) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que ácido 4-cloro-3-sulfamoil-benzoico se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. MS m/z (APCI-): 826.2 (M-2).

Ejemplo 3-62



Compuesto AR00365425

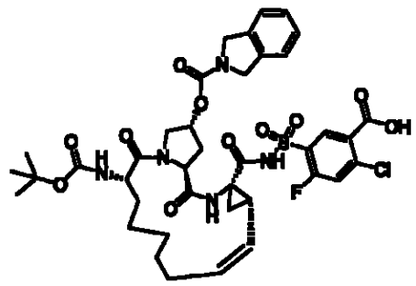
(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(3-carboxi-4-metoxi-bencenosulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-

407

405

triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00365425) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que ácido 2-metoxi-5-sulfamoil-benzoico se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. MS m/z (APCI-): 822.3 (M-1).

Ejemplo 3-63



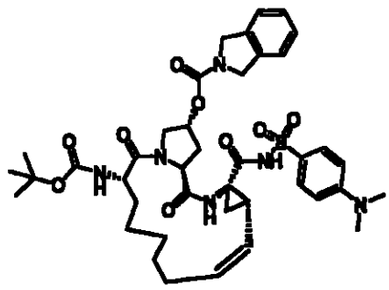
Compuesto AR00365426

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(5-carboxi-4-cloro-2-fluoro-bencenosulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00365426) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que ácido 2-cloro-4-fluoro-5-sulfamoil-benzoico se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. MS m/z (APCI-): 844.2 (M-2).

Ejemplo 3-64

408

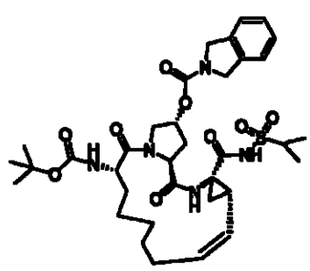
406



Compuesto AR00365572

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(4-dimetilamino-bencenosulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00365572) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 4-dimetilaminobencenosulfonamida se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. MS m/z (APCI-): 791.3 (M-1).

Ejemplo 3-65



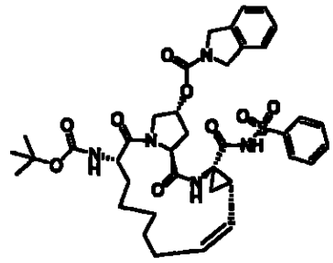
Compuesto AR00333801

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-(propan-2-sulfonilaminocarbonil)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto

409

AR00333801) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que ácido propano-2-sulfónico amida se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. MS m/z (APCI-): 714.4 (M-1).

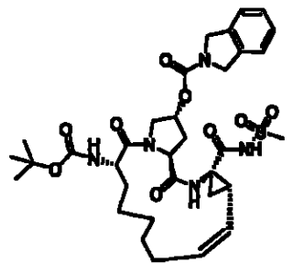
Ejemplo 3-66



Compuesto AR00333802

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 4-bencenosulfonilaminocarbonil-14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo [14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00333802) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que bencenosulfonamida se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. MS m/z (APCI-): 748.3 (M-1).

Ejemplo 3-67

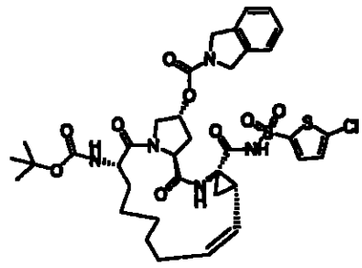


408

Compuesto ARD00333803

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-metanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il estar (Compuesto AR00333803) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que metanosulfonamida se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. MS m/z (APCI-): 686.4 (M-1).

Ejemplo 3-68



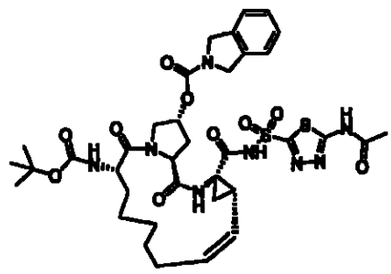
Compuesto AR00334188

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*,18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(5-cloro-tiofen-2-sulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334188) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que ácido 5-cloro-tiofen-2-sulfónico amida se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. MS i-m/z (APCI-): 788.3 (M-2).

Ejemplo 3-69

411

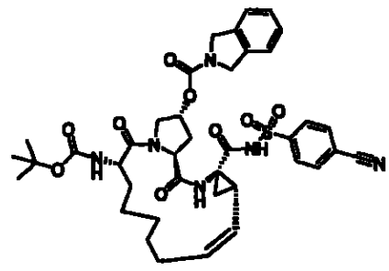
409



Compuesto AR00334247

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 4-(5-acetilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-sulfonilaminocarbonil)-14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334247) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que N-(5-Sulfamoil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-acetamida se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-Acetona): δ 7.24-7.31 (m, 4 H), 5.96 (brd, 1 H), 5.42 (brs 1 H), 5.28 (m, 1 H),5.15 (m, 1 H), 4.68 (m, 6 H), 4.49 (m, 1 H), 4.14 (m, 2 H), 2.60 (m, 1 H), 2.25-2.36 (m, 5 H), 1.70-2.19 (m, 8 H), 1.19-1.48 (m, 4 H), 1.30 (s, 9 H). MS m/z (APCI-): 813.3 (M-1).

Ejemplo 3-70



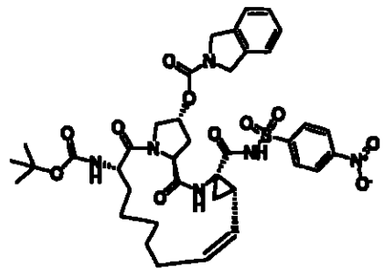
412

410

Compuesto AR00334248

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(4-ciano-bencenosulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334248) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 4-ciano-bencenosulfonamida se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonainide. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6 Acetona): δ 11.32 (brs, 1 H), 8.36 (brs, 1 H), 8.04-8.15 (m, 4 H), 7.22-7.35 (m, 4 H), 6.12 (brd, 1 H), 5.47 (brs 1 H), 5.28 (q, 1 H), 4.60-4.72 (m, 5 H), 4.48-4.54 (m, 2 H), 4.14-4.17 (m, 1 H), 3.86-3.90 (m, 1 H), 2.37-2.52 (m, 4 H), 1.72-1.85 (m, 2 H), 1.59-1.62 (m, 1 H), 1.20-1.55 (m, 8 H), 1.20 (s, 9 H). MS m/z (APCI-): 773.3 (M-1).

Ejemplo 3-71



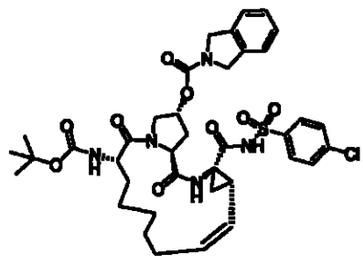
Compuesto AR00334249

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(4-nitro-

411

bencenosulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334249) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, except que 4-nitro-bencenosulfonamida se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6-Acetona): δ 11.39 (brs, 1 H), 8.46 (d, 2 H), 8.35 (brs, 1 H), 8.23 (d, 2 H), 7.23-7.36 (m, 4 H), 6.11 (brd, 1 H), 5.47 (brs 1 H), 5.23 (q, 1 H), 4.59-4.72 (m, 5 H), 4.49-4.54 (m, 2 H), 4.15 (m, 1 H), 3.86-3.90 (m, 1 H), 2.40-2.53 (m, 4 H), 1.72-1.85 (m, 2 H), 1.59-1.62 (m, 1 H), 1.20-1.56 (m, 8 H), 1.20 (s, 9 H). MS m/z (APCI-): 793.3 (M-1).

Ejemplo 3-72



Compuesto AR00334250

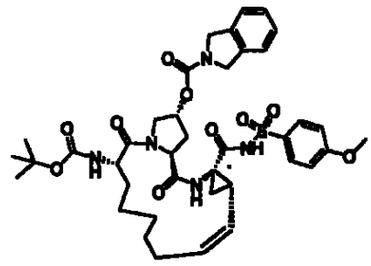
(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(4-cloro-bencenosulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il estar (Compuesto AR00334250) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 4-cloro-

414

412

bencenosulfonamida se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6- Acetona): δ 11.16 (brs, 1 H), 8.34 (brs, 1 H), 7.96 (d, 2 H), 7.65 (d, 2 H), 7.22-7.36 (m, 4 H), 6.13 (brd, 1 H), 5.46 (brs 1 H), 5.27 (q, 1 H), 4.59-4.71 (m, 5 H), 4.48-4.54 (m, 2 H), 4.14-4.18 (m, 1 H), 3.87-3.89 (m, 1 H), 2.35-2.52 (m, 4H) 1.75-1.85 (m, 2 H), 1.58-1.61 (m, 1 H), 1.20-1.53 (m, 8 H), 1.20 (s, 9 H). MS m/z (APCI-): 782.3 (M-2).

Ejemplo 3-73



Compuesto AR00334341

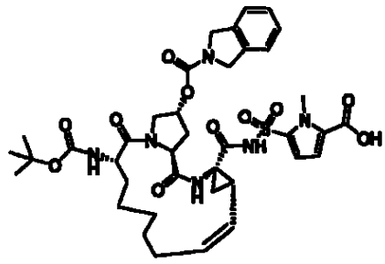
(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(4-metoxi-bencenosulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334341) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 4-metoxi-bencenosulfonamida se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. ^{1}H NMR (400 MHz, d^6- Acetona): δ 8.26 (brs, 1 H), 7.84 (d, 2 H), 7.19-7.32 (m, 4 H), 7.05 (d, 2 H), 6.08 (brd, 1 H), 5.43 (brs 1 H), 5.25 (q, 1 H), 4.55-

415

413

4.67 (m, 5 H), 4.48 (q, 2 H), 4.10-4.14 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.82-3.87 (m, 1H), 2.29-2.47 (m, 4 H), 1.74-1.84 (m, 2 H), 1.51-1.55 (m, 1 H), 1.37-1.47 (m, 4 H), 1.20-1.32 (m, 5 H), 1.117 (s, 9 H). MS m/z (APCI-): 779.1 (M-1).

Ejemplo 3-74



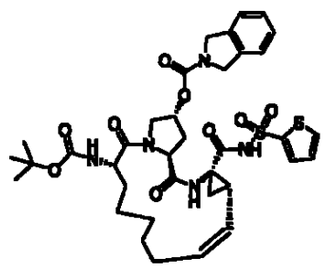
Compuesto AR00364266

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(5-carboxi-1-metil-1H-pirrol-2-salfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00364266) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 1-metil-5-sulfamoil-1H-pirrol-2-ácido carboxilico se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. ^{1}H NMR (400 MHz, d^{6}-Acetona: δ 10.84 (brs, 1 H), 8.27 (brs, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.24-7.35 (m, 4 H), 7.18 (d, 1 H), 6.10 (brd, 1 H), 5.50 (br, 1 H), 5.46 (m 1 H), 5.36 (q, 1 H), 4.59-4.71 (m, 6 H), 4.48 (d, 1 H), 4.13-4.17 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.85-3.89 (m, 1H), 2.35-2.59 (m, 4 H), 1.71-1.90 (m, 2 H), 1.62-1.65 (m, 1 H), 1.20-1.51 (m 8 H), 1.20 (s, 9 H). MS m/z (APCI-): 795.4 (M-1).

416

414

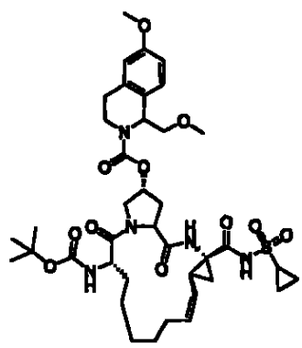
Ejemplo 3-75



Compuesto AR00365427

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-4-(tiofen-2-sulfonilaminocarbonil)-3,16-diaza-triciclo [14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00365427) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que ácido tiofen-2-sulfónico amida se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. MS m/z (APCI-): 754.4 (M-1).

Ejemplo 3-76



Compuesto AR00334339

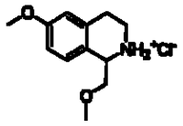
(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-6-Metoxi-1-metoximetil-3,4-

417

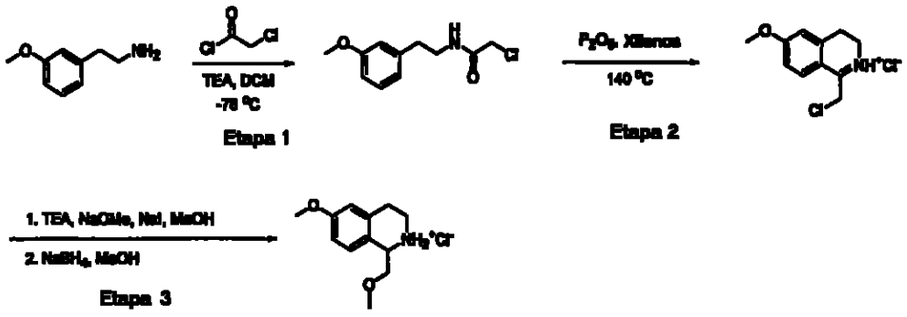
415

dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334339) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 6-metoxi-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (para síntesis ver el Ejemplo 3-76a) se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol. MS m/z (APCI-): 800.5 (M-1).

Ejemplo 3-76a



La síntesis de Cloruro de 6-metoxi-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio se representa en el siguiente esquema:



Etapa 1: Síntesis de 2-Cloro-N-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-acetamida. La amina, 2-(3-Metoxi-fenil)-etilamina, se absorbió como una solución 0.6 M en DCM, seguida por la adición de TEA (2 equiv.). La mezcla se enfrió

418

416

entonces en un baño de IPA/ hielo seco. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó - 60°C, se agregó una solución de cloroacetilcloruro en DCM (2.6 M) se agregó gota a gota a fin de mantener la temperatura por abajo de - 60°C. Después de completar la adición, la reacción se agitó a -60°C durante 1 h. La reacción se calentó entonces a -20°C y se filtró sobre papel filtro GF para retirar algo del TEA - sal de HCl. El filtrado se calentó el resto del camino a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de separación en donde se lavó con 1 N HCl (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar un sólido púrpura oscuro. Este producto crudo se utilizó directamente en la siguiente Etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Síntesis de Cloruro de 1-clorometil-6-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolinio. Dos equiv. de P_2O_5 (12.9 g) se hirvió en xilenos (1 80 ml) como una solución 0.25 M. El producto crudo de la Etapa 1 anterior también se hirvió primero en xilenos (45 ml) para hacer una solución 0.5 M, y se agregó entonces gota a gota a través de un embudo de adición a la solución P_2O_5. La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 1h. La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y los xilenos se decantaron en este punto. El matraz se colocó entonces en un baño de hielo y se agitó mientras en el hielo, agua, EtOAc, y finalmente se

419

417

agregó NAGH 4 M cuidadosamente hasta el pH >12. La reacción se mantuvo a < 25°C hasta que se alcanzó el pH = 12. La reacción se extrajo entonces con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4 y se concentraron para dar una solución oscura. Esta se enfrió en un baño de hielo mientras se agregaban 400 ml de Et_2O frío seguido por 100 ml de HCI/ Et_2O frío. Se formó un precipitado y se filtró aparte, lavándolo con Et_2O. El sólido se c locó inmediatamente en alto vacío durante 2h para dar el producto objetivo como un sólido espumoso coloreado. Este producto crudo se utilizó directamente en la siguiente Etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Síntesis de Cloruro de 6-metoxi-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio. El producto crudo de la Etapa 2 anterior se agregó en una porción a TEA (5 equiv.) y NaI (0. 1 equiv.) en MeOH a 0°C. A continuación, 2.2 equiv. de NaOMe se agregó y la reacción homogénea se volvió turbia. La reacción se agitó entonces a 0°C durante 1 h. LC/MS mostró la imina completamente libre de base.

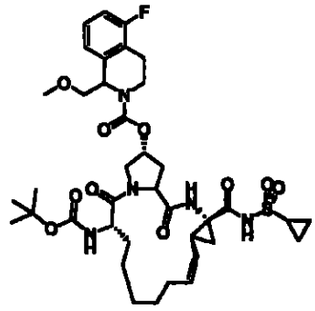
La reacción se enfrió entonces de nuevo a 0°C en un baño de hielo y se agregó cuidadosamente $NaBH_4$ (1.5 equiv.). La reacción se calentó entonces temperatura ambiente de nuevo y se agitó durante 2h. Después la reacción alcasnzó la terminación como se monitoreo por LC/MS, se concentró, se

420

418

trató con 1 N NAOH y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO4 y se concentró. El residuo resultante se absorbió en MeOH y se enfrió en un baño de hielo. Se burbujeó gas de HCl a través de él durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró y re-disolvió en MeOH. Después de concentrar una segunda vez la reacción se puso en el alto vacío durante la noche. El material crudo se trituró entonces con EtOAc (3x) para dar el producto como un sólido espumoso café al asentarse durante la noche el el alto vacío. Este producto crudo se utilizó directamente en la siguiente Etapa sin purificación adicional. MS m/z (POSESI): 208.1 (MH).

Ejemplo 3-77



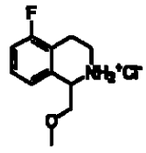
Compuesto AR00365193

(1*S*, 4*R*, 6S,14S, 18R)-5-Fluoro-1-metoximetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00365193) se sintetizó de acuerdo con los

419

procedimientos descritos en el Ejemplo 3-76, excepto que cloruro de 5-fluoro-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio (para síntesis ver Ejemplo 3-77a) se utilizó para reemplazar cloruro de 6-metoxi-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.99 - 8.91 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 6.99 (m, 2H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 5.68 (q, 1H), 5.41 (br s, 1H), 5.35 - 5.21 (m, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.60 -4.31 (m, 3H), 4.30 - 4.05 (m, 3H), 3.96 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.56 (m, 3H), 3.35 (d, 3H), 2.98 - 2.30 (m, 9H), 1.91 - 1.68 (m, 4H), 1.64 - 0.95 (m, 16H); MS (APCI-) m/z 788.3 (M-1),

Ejemplo 3-77a

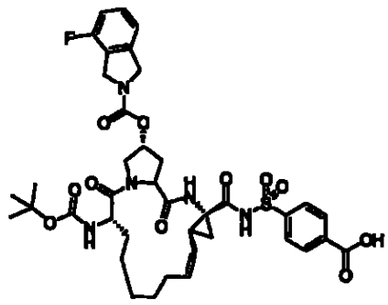


La síntesis de cloruro 5-fluoro-1-metoximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinio se llevó a cabo en una manera similar como la representada en el Ejemplo 3-76a, excepto que en la Etapa 1, 2-(2-Fluoro-fenil)-etilamina se utilizó para reemplazar 2-(3-Metoxi-fenil)-etilamina.

Ejemplo 3-78

422

420



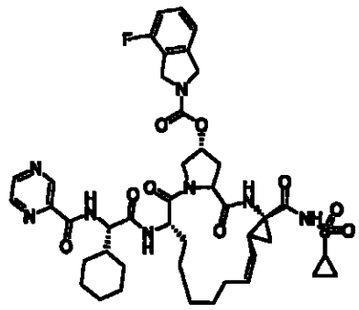
Compuesto AR00365438

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(4-carboxi-bencenosulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en- 1 8-il éster (Compuesto AR00365438) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-55, excepto que ácido 4-sulfamoil-benzoico se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida. ^{1}H-N MR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (d, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 5.42 (br s, 1H), 5.26 (q, 1H), 4.82 - 4.50 (m, 8H), 4,10 - 4.00 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 2.60 - 2.39 (m, 4H), 2.26 (p, 2H), 1.89 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.05 (m, 15H); MS (APCI-): m/z 810.2 (M-1).

Ejemplo 3-79

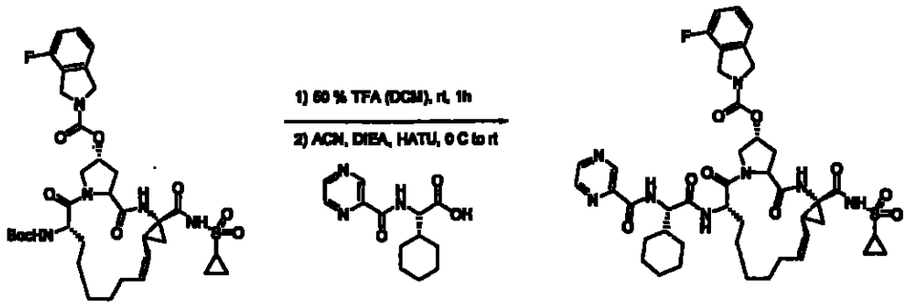
423

421.



Compuesto AR00340303

Síntesis de (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-{2-ciclohexil-2-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-acetilamino}-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00340303).



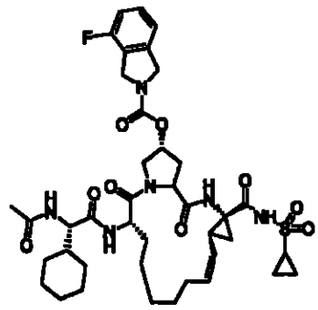
El material de inicio (AR00334191, Ejemplo 3-55, 10 mg, 13.7 µmol) se disolvió en 1 ml de 50% TFA (DCM) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se concentró entonces hasta la sequedad, se absorbió en acetonitrilo y se concentró de nuevo. Se repitió el proceso anterior una vez más para retirar cualquier exceso de

424

422

TFA. El residuo sólido resultantese disolvió entonces en DCE (137 µl), se enfrió a 0°C en un baño de hielo, seguido por la adición del aminoácido, ácido ciclohexil-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-acético (1.05 equiv.), HATU (10 mg) y DIEA (4 gotas). La mezcla se dejó calentar ligeramente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Para avanzar gradualmente, la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna C-18 y se purificó con cromatografía de columna de fase inversa, dándo el compuesto objetivo como un sólido blanco. MS (APCI-): m/z 876.1 (M-1).

Ejemplo 3-80



Compuesto AR00340122

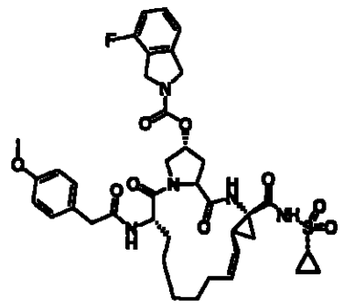
(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-(2-acetilamino-2-ciclohexil-acetilamino)-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00340122) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-79, excepto que ácido acetilaminocicloliexil-acético se utilizó para

425

423

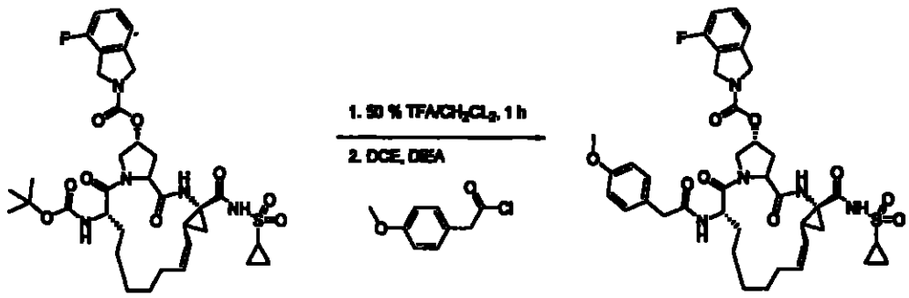
reemplazar ácido ciclohexil-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-acético. MS (APCI-): m/z 811.3 (M-1).

Ejemplo 3-81



Compuesto AR00340156

Síntesis de (1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-14-[2-(4-metoxi-fenil)-acetilamino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$] nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00340156).



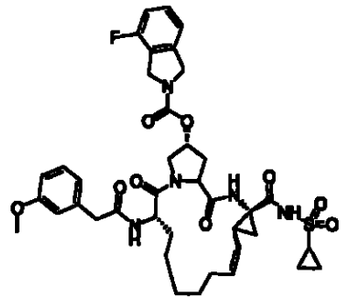
El material de inicio (AR00334191, Ejemplo 3-55, 10 mg, 13.7 µmol) se disolvió en 1 ml de 50% TFA (DCM) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se concentró entonces hasta la sequedad, se absorbió

426

424

en acetonitrilo y se concentró de nuevo. Se repitió el proceso anterior una vez más para retirar cualquier exceso de TFA. El residuo sólido resultante se disolvió entonces en DCE (137 µl), seguido por la adición del cloruro de ácido, Cloruro (4-metoxi-fenil)-acetil (2 gotas) y DIEA (4 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de terminada, la reacción se cargó directamente en una columna C-18 y se purificó con cromatografía de columna de fase inversa. El compuesto se purificó adicionalmenye en cromatografía de gel de sílice de fase normal (eluyente = 40% EtOAc/hexanes con 1% de ácido fórmico) para dar el compuesto objetivo como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.33 (p, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 -6.92 (m, 3H), 6.65 (dd, 2H), 5.68 (q, 1H), 5.40 (br s, 1H), 5.09 (t, 1H), 4.78 - 4.46 (M, 7H), 4.43 - 4.24 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.68 (d, 3H), 3.21 (d, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.52 - 2.30 (m, 5H), 2.06 - 0.80 (m, 15H); MS (APCI-): m/z 778.3 (M-1).

Ejemplo 3-82



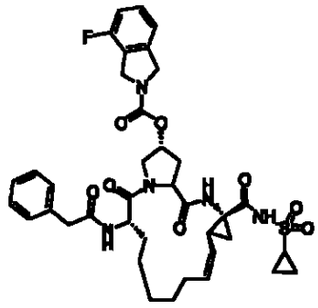
Compuesto AR00340178

427

425

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-14-[2-(3-metoxi-fenil)-acetilamino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il estar (Compuesto AR00340178) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-81, excepto que Cloruro de (3-metoxi-fenil)-acetil se utilizó para reemplazar Cloruro de (4-metoxi-fenil)-acetilo. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.32 (p, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05 - 6.92 (m, 3H), 6.76 - 6.58 (m, 2H), 5.68 (q, 1H), 5.41 (br s, 1H), 5.09 (t, 1H), 4.76 - 4.46 (m, 7H), 4.43 - 4.26 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.69 (d, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 2.52 - 2.30 (m, 5H), 2.06 - 0.80 (m, 15H); MS (APCI-) m/z 778.3 (M-1).

Ejemplo 3-83



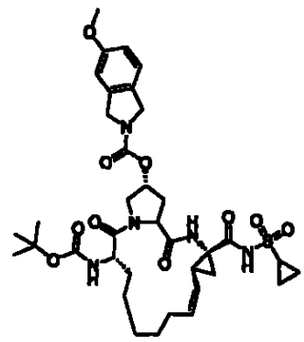
Compuesto AR00340188

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-

428

fenilacetilamiNo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00340188) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-8 1, excepto que fenil-acetil cloruro se utilizó para reemplazar (4-metoxi-fenil)-acetil cloruro. MS (APCI-) m/z 748.4 (M-1).

Ejemplo 3-84

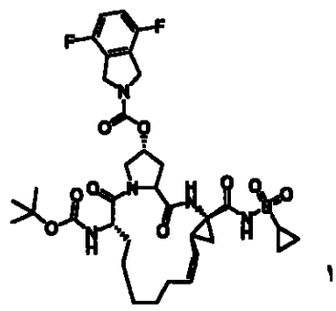


Compuesto AR00334314

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334314) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 5-metoxi-2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado de manera similar como se describe en: JOC, Vol. 53, No. 22, 1988, pp.53815383) se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol. MS m/z (APCI-): 742.3 (M-1).

429

Ejemplo 3-85

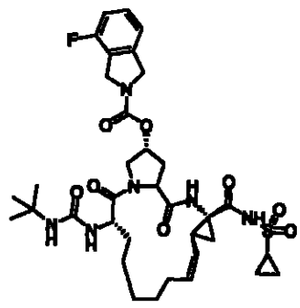


Compuesto AR00334399

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4,7-Difluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334399) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 4,7-Difluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado de manera similar como se describe en: JOC, Vol. 53, No. 22, 1988, pp.5381-5383) se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 2H), 5.69 (q, 1H), 5.42 (br s, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.83 - 4.57 (m, 6H), 4.51 (d, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1 H), 3.85 (t, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.55-2.28 (m, 4H), 1.89- 1.70 (m, 3H), 1.65- 1.22 (m, 10H), 1.18-0.96 (m,10H),MS m/z (APCI-): 746.1 (M-1).

Ejemplo 3-86

428



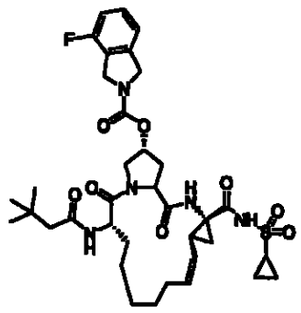
Compuesto AR00338066

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-(3-tertbutil-ureido)-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00338066)se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-36, excepto que 4-fluoro-2,3 -dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.28 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.01 (p, 1H), 5.69 (q, 1H), 5.45 (br s, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.83 - 4.66 (m, 4H), 4.59 (q, 1 H), 4.49 (d, 1H), 4.37 - 4.17 (m, 2 H), 3.94 - 3.84 (m, 1 H), 3.72 (t, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1 H), 2.68 - 2.29 (m, 5 H), 2.09 - 1.22 (m, 11 H), 1.12 - 0.95 (m, 12H); MS (APCI-): m/z 729.3 (M-1).

Ejemplo 3-87

431

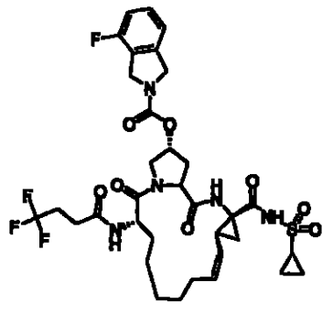
429



CompuestoAR00338070

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-14-(3,3-dimetil-butirilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00338070) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-81, excepto que 3,3-dimetil-butiril cloruro se utilizó para reemplazar (4-metoxi-fenil)-acetil cloruro. MS (APCI-) m/z 728.3 (M-1).

Ejemplo 3-88



Compuesto AR00338071

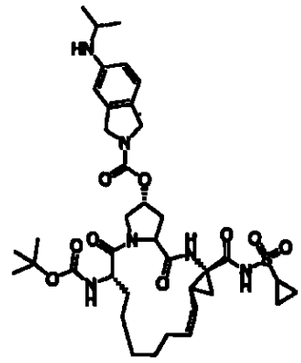
(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-Fluoro-1,3-dihidro-

432

420

isoindol-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(4,4,4-trifluoro-butirilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00338071) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-81, excepto que 4,4,4-trifluoro-butiril cloruro se utilizó para reemplazar (4-metoxi-fenil)-acetil cloruro. MS (APCI-) m/z 754.3 (M-1).

Ejemplo 3-89



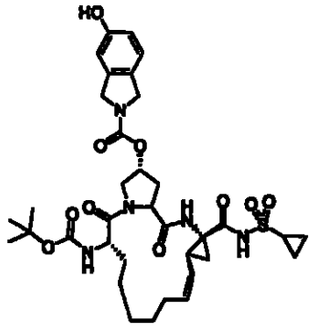
Compuesto AR00341649

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Isopropilamino- 1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00341649) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que (2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-il)-isopropil-amina (preparado de manera similar como se describe en: Org. Letters, 2003, Vol.

433

5, No. 6,793-796.) se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol. ^1H NNM (500 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (br d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 5.69 (q, 1H), 5.41 (br s, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.82 - 4.66 (m, 3H), 4.60 (t, 1H), 4.52 (t, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 3H), 1.88 - 1.69 (m, 3H), 1.61 (t, 1H), 1.58 - 0.94 (m, 25H); MS (APCI): m/z 770.1 (M-1).

Ejemplo 3-90

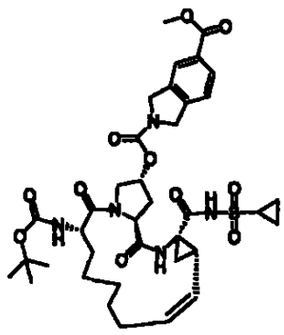


Compuesto AR00364936

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Hidroxi-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il estar (Compuesto AR00364936) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 2,3-Diliydro-1H-isoindol-5-ol (preparado de manera similar como se describe

en: JOC, Vol. 53, No. 22, 1988, pp.5381-5383) se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol. MS m/z (APCI-): 728.2(M-1).

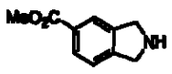
Ejemplo 3-91



Compuesto AR00365083

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2,5-ácido dicarboxílico 2-(14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il) éster 5-metil éster (Compuesto AR00365083) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-57, excepto que 2,3-dihidro- 1H-isoindol-5-ácido carboxílico metil éster (preparado como se muestra en el Ejemplo 3-91a) se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilamina en lugar de la Etapa 5. MS m/z (APCI+): 672.2 (MH^+-BOC).

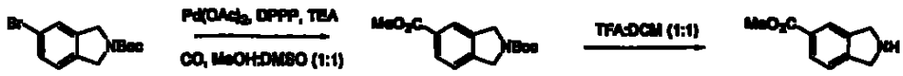
Ejemplo 3-91a



2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-ácido carboxílico metil

433

éster se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema:

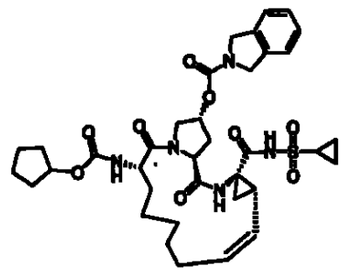


Una mezcla de 5-bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico ter-butil éster (200 mg, 0.67 mmol), Pd(OAc)2 (30 mg, 0.2 equiv), DPPP (55 mg, 0.2 equiv), TEA (0.93 ml, 10 equiv) y MeOH:DMSO (1:1, 4 ml) se agitó durante 16 h bajo CO (balón) a 80°C. LC-MS y TLC (20% EtOAc-Hexano) mostraron la terminación de la reacción. La mezcla de reacción se concentró para retirar MeOH y diluirla con EtOAc (10 ml), y se lavó con agua (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente = 20% EtOAc-Hexano), dándo 1,3-dihidro-isoindol-2,5-ácido dicarboxílico 2-ter-butil éster 5-metil éster puro (150 mg, 81%). MS (APCI+): m/z 178.1 (MW-Boc).

El producto anterior se retiró del grupo protector al tratalo con 50% TFA-DCM durante 1h a 0°C - temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad, se re-disolvió en DCM, y se neutralizó con solución NaHCO3 sat. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el compuesto objetivo como una base libre, la cual se utilizó directamente en la siguiente Etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

Ejemplo 3-92

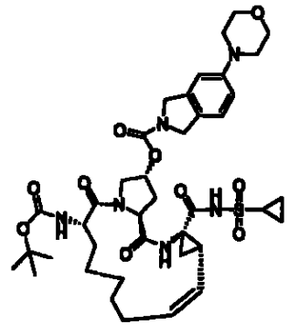
434



Compuesto AR00333831

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ciclopentiloxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00333831) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-5, excepto que 2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en su lugar. ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.36-7.22 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.74-5.60 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.20-5.03 (m, 1H), 4.80-4.54 (m, 6H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.70-2.3 1 (m, 4H), 1.92-0.98 (m, 24 H). MS m/z (APCI-): 724.4 (M-1).

Ejemplo 3-93



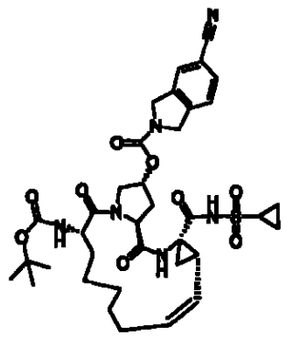
437

435

Compuesto AR00340494

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Morfolin-4-il-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3 .0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00340494) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 5-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado mediante un modo similar como se describe en: J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157) se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 7.80-7.22 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.00-6.81 (m, 2H), 5.45-(m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.62-4.50 (m, 4H); 4.42 (m, 1H), 4.28-4.10 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.40-1.45 (m, 3H), 1.40-1.21 (m, 10H), 0.98-0.61 (m, 4H). MS m/z (APCI+):699.2 (MH^+-Boc).

Ejemplo 3-94



Compuesto AR00365082

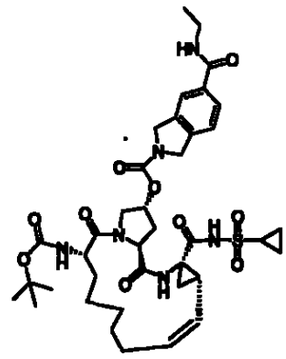
(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Ciano-1,3-dihidro-

438

436

isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00365082) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carbonitrilo (preparado de manera similar como se describe en: J. Org. Chem. 1998, 63, 8224-8228) se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol. MS m/z (APCI+): 639.1 (MH^+-Boc).

Ejemplo 3-95

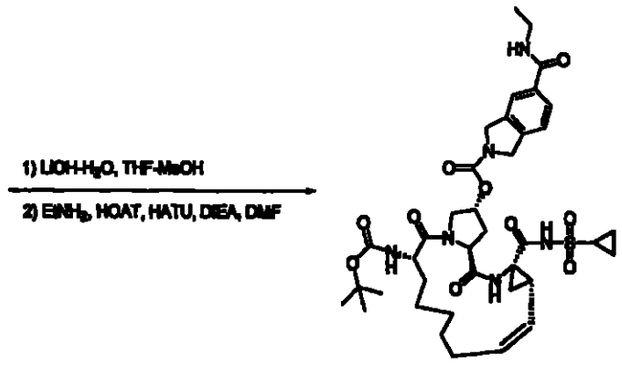


Compuesto AR00365252

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Etilcarbamoil-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00365252) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el siguiente esquema:

Compuesto Aroo365083

439

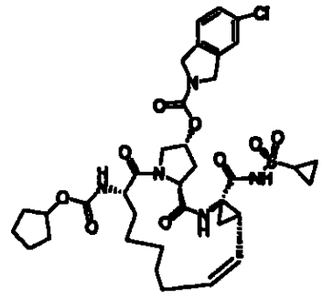


Compuesto AR00365083 (70 mg, 91 ptmol),del cual se describió la síntesis al principio de este documento, se disolvió en a THF: MeOH (2:1, 3 ml) se mezcló, seguido por la adición de 1 ml de solución acuosa de $LiOH-H_20$. La reacción se agitó durante 1h a temperatura ambiente. LC-MS indicó la terminación de la hidrólisis, la reacción se dejó continuar por otros 30 min antes de concentrarse, se neutralizó con 0.1 N HCl y se extrajo con 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y purificó con cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente = 5 - 7% MeOH-DCM) para dar el producto de hidrólisis como un sólido blanco. MS (APCI+): m/z 658.1 (MH^+-Boc).

El producto de la Etapa anterior (23 mg, 30 µmol) se disolvió primero en DMF anhídrido (2 ml), seguido por la adición de etilamina (3 equiv), HOAT (3 equiv), y HATU (3 equiv), y finalmente DIEA (6 equiv) se agregaron gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LC-MS mostró la terminación de la reacción. La

mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó, se concentró y el producto crudo se purificó por TLC preparatorio. MS (APCI+): 685.2 (MH+-Boc).

Ejemplo 3-96

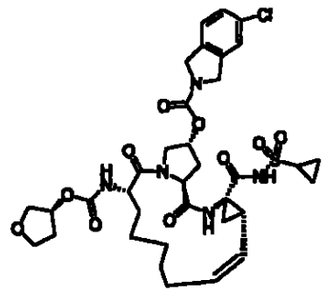


Compuesto AR00334218

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ciclopentiloxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334218) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-5, excepto que 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en su lugar. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.55 (bs, 1H), 7.19-7.33 (m, 3H), 5.63-5.73 (m, 2H), 5.27-5.34 (m, 1H), 4.98 (t 1H), 4.52-4.72 (m, 5H), 4.48 (t, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 2H), 2.54 (bs, 1H), 2.24-2.44 (m, 3H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.13-1.57 (m, 18H), 0.91-1.09 (m, 4H). MS m/z 759.9 (M+1).

439

Ejemplo 3-97

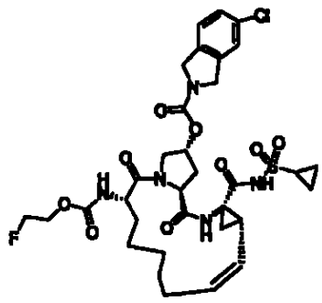


Compuesto AR00334220

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3-iloxicarbonilamino)3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334220) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-16, excepto que 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en su lugar. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.57 (bs, 1H), 7.20-7.34 (m, 3H), 5.87-5.93 (m, 1H), 5.65 (q, 1H), 5.31 (bs, 1H), 5.23-5.29 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 4.44-4.71 (m, 5H),4.29-4.39 (m, 1H), 4.07-4.18 (m, 1H), 3.70-3.87 (m, 4H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.30-3.42 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 2.54 (bs, 1H), 2.36-2.46 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H), 1.13-1.56 (m, 8H), 0.90- 1.10 (m, 4H). MS m/z 762.0 (M+1)

Ejemplo 3-98

440



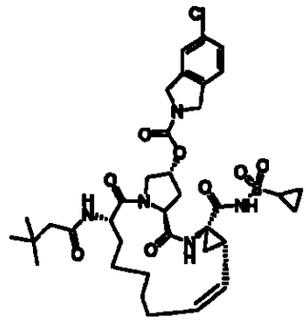
Compuesto AR00334222

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-14-(2-fluoro-etoxicarbonilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334222) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-28, excepto que 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol en su lugar. ^{1}H NM (400 MHz, CD_3CN) δ 7.53 (bs, 1H), 7.20-7.33 (m, 3H), 5.93 (d, 1H), 5.67 (q, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.93-5.05 (m, 1H), 4.52-4.72 (m, 5H), 4.47 (t, 1H), 4.39 (t, 1H), 4.25-4.36 (m, 2H), 4.12-4.25 (m, 2H), 3.65-3.96 (m, 2H), 2.76-2.89 (m, 2H), 2.54 (bs, 1H), 2.22-2.44 (m, 3H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.13-1.60 (m, 10H), 0.91-1.13 (m, 4H).. MS m/z 737.9 (M+1)

Ejemplo 3-99

443

441



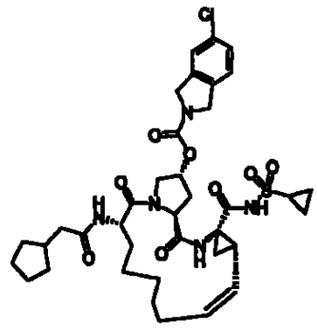
Compuesto AR00334225

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-14-(3,3-dimetil-butirilamino)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334225) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-81, excepto que 3,3-dimetil-butiril cloruro se utilizó para reemplazar (4-Metoxi-fenil)-acetil cloruro, y que 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol en su lugar. ^{1}H NMR (400 MHZ, CD_3CN) δ 7.60 (bs, 1H), 7.15-7.33 (m, 3H), 6.54-6.65 (m, 1H), 5.63-5.73 (m, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.93-5.02 (m, 1H), 4.53-4.65 (m, 3H), 4.39-4.48 (m, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 2H), 2.77-2.89 (m, 1H), 2.54 (bs, 1H), 2.23-2.44 (m, 3H), 1.68-1.91 (m, 4H), 1.12-1.54 (m, 11H), 0.91-1.11 (m, 4H), 0.76-0.90 (m, 9H). MS m/z 746.2 (M+1)

Ejemplo 3-100

444

442

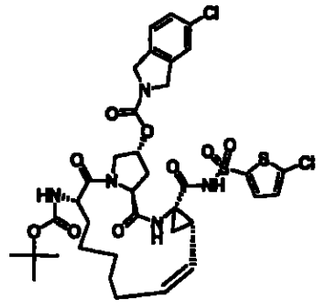


Compuesto AR00334226

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-(2-ciclopentil-acetilamino)-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00334226) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-8 1, excepto que ciclopentil-acetil cloruro se utilizó para reemplazar (4-Metoxi-fenil)-acetil cloruro, y que 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol en su lugar. ^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.85 (bs, 1H), 6.95-7.30 (m, 3H), 5.87-6.02 (m, 1H), 5.63-5.79 (m, 1H), 5.43-5.52 (m, 1H), 4.93-5.08 (m, 1H), 4.52-4.85 (m, 5H), 4.31-4.52 (m, 1H), 3.79-3.95 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.14 (q, 1H), 2.90 (bs, 1H), 2.37-2.63 (m, 3H), 2.14-2.29 (m, 1H),1.73-2.12 (m, 6H), 1.16-1.74 (m, 13H), 0.96-1.16 (m, 4H), 0.68-0.96 (m, 9H). MS m/z 758.2 (M+1).

Ejemplo 3-101

443

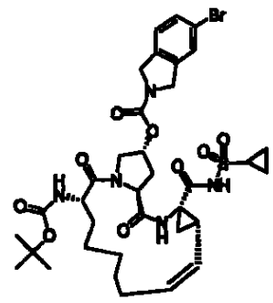


Compuesto AR00340173

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Cloro-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-(5-cloro-tiofen-2-sulfonilaminocarbonil)-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00340173) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que ácido 5-cloro-tiofen-2-sulfónico amida se utilizó para reemplazar ciclopropanosulfonamida, y que 5-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol en su lugar. ^{1}HNMR(400 MHZ, CD_3CN) δ 8.07 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.16-7.32 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 5.86 (bs, 1H), 5.27-5.39 (m, 2H), 4.81-4.92 (m, 1H), 4.58-4.64 (m, 2H), 4.51-4.58 (m, 2H), 4.44 (t, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 2.47 (bs, 1H), 2.16-2.41 (m, 3H), 1.63-1.77 (m, 2H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.07-1.47 (m, 17H). MS m/z 724.1 (M+1-Boc)

Ejemplo 3-102

449

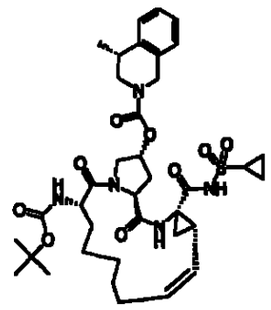


Compuesto AR00340526

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-Bromo-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00340526) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 5-bromo-2,3-dihidro-1H-isoindol se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol en su lugar. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.31 (bs, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 6.99-7.32 (m, 3H), 5.70 (q, 1H), 5.42-5.49 (m, 1H), 5.06-5.13 (m, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.52-4.78 (m, 5H), 4.32-4.44 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 2.85-2.94 (m, 1H), 2.40-2.64 (m, 3H), 2.20-2.32 (m, 1H),1.68-1.97 (m, 4H), 1.17-1.67 (m, 16H), 1.01-1.17 (m, 3H), 0.80-0.98 (m, 2H). MS in/z 694.0 (M+1-Boc).

Ejemplo 3-103

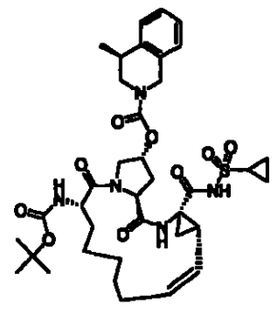
445



Compuesto AR00333462

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4*R*-Metil-3,4-dihidro-1H-isquinolin-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00333462) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-1, excepto que 4*R*-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (preparado de acuerdo con procedimientos similares como en el Ejemplo 1-17a, excepto que el material de inicio enantioméricamente puro se utilizó en lugar de uno racémico) se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en su lugar. MS m/z 642.2 (M+1-Boc).

Ejemplo 3-104



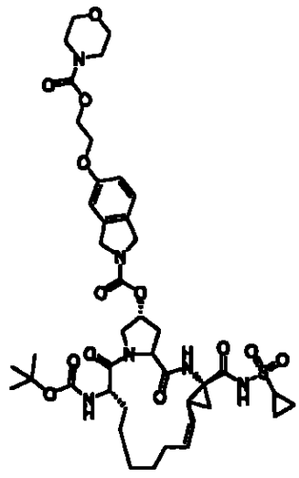
448

446

Compuesto AR00333463

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4*S*-Metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00333463) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en Exaniple 3-1, excepto que 4*S*-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (preparado de acuerdo con procedimientos similares como en el Ejemplo 1-17a, excepto que el material de inicio enantioméricamente puro se utilizó en lugar de uno racémico) se utilizó para reemplazar 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en su lugar. MS m/z 642.2 (M+1-Boc).

Ejemplo 3-105



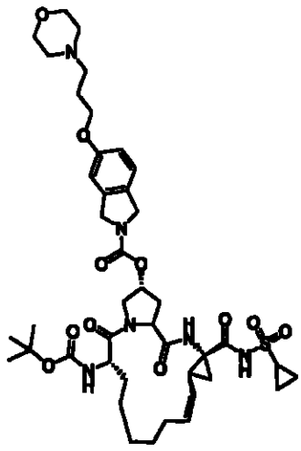
Compuesto AR00345032

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-[2-(Morfolin-4-carboniloxi)-etoxi]-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico

447

14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00345032) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que morfoline-4-ácido carboxílico 2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-iloxi)-etil éster (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, método de preparación D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol en su lugar. MS (APCI-): m/z 885.4 (M-1).

Ejemplo 3-106



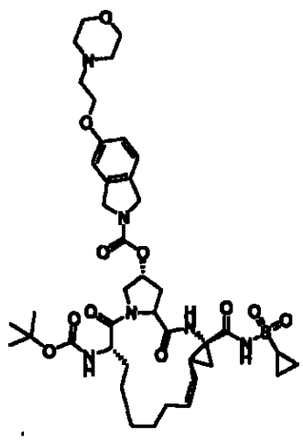
Compuesto AR00345075

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(3-Morfolin-4-il-propoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2- ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-

448

dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00345075) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 5-(3-Morfolin-4-il-propoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, método de preparación D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol en su lugar. MS (APCI-): m/z 855.6 (M-1).

Ejemplo 3-107



Compuesto AR00345090

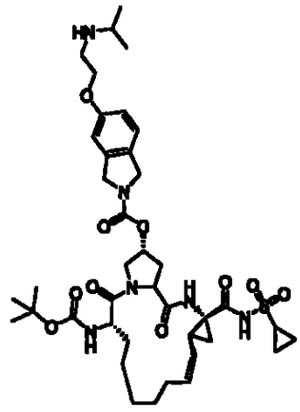
(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.30.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00345090) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 5-(2-

451

449

Morfolin-4-il-etoxi)-2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 577 1, método de preparación D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol en su lugar. MS (APCI-): m/z 841.5 (M-1).

Ejemplo 3-108



Compuesto AR00345094

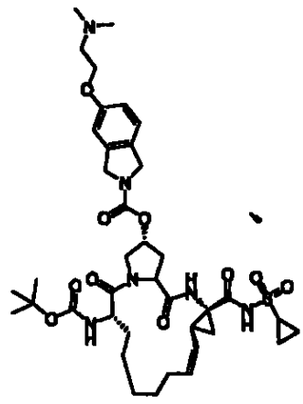
(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(2-Isopropilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00345094) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que [2-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-iloxi)-etil-isopropil-amina (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 577 1, método de

432

450

preparación D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol en su lugar. MS (APCI-): m/z 813.5 (M-1).

Ejemplo 3-109

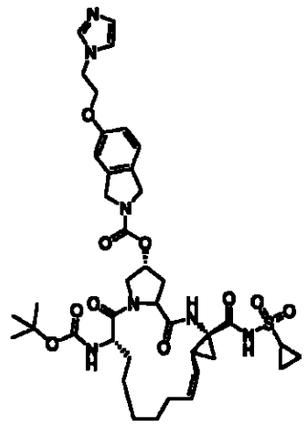


Compuesto AR00345095

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(2-Dimetilamino-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00345095) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que [2-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-iloxi)-etil]-dimetil-amina (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, método de preparación D, y en Bioorg. Med. Chein. Lett. 11 (2001) 685-688) se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol en su lugar. MS (APCI-): m/z 799.5 (M-1).

451

Ejemplo 3-110



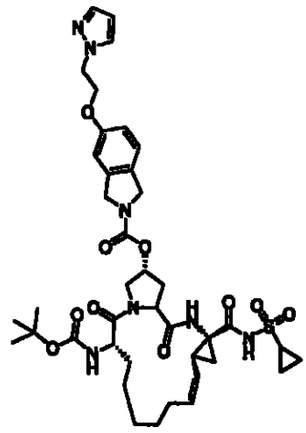
Compuesto AR00345096

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(2-Imidazol-1-il-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaZA-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00345096) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 5-(2-Imidazol-1-il-etoxi)2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, método de preparación D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 1 1 (2001) 685-688) se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol en su lugar. MS (APCI-): m/z 822.5 (M-1).

Ejemplo 3-111

451)

452



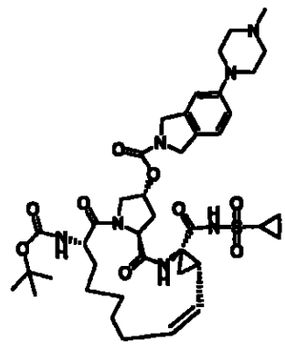
Compuesto AR00364924

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(2-PIrazol-1-il-etoxi)-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.04,6]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00364924) se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3-6, excepto que 5-(2-Pirazol-1-il-etoxi)2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 2002, Vol. 45, No. 26, 5771, método de preparación D, y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688) se utilizó para reemplazar 2,3-dihidro-1H-isoindol en su lugar. MS (APCI-): m/z 742.1 [(M-100)+18].

Ejemplo 3-112

455

453

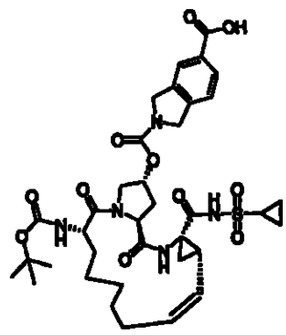


Compuesto AR00340495

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-ÁCIDO carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00340495) se sintetizó mediante un modo similar al descrito en el Ejemplo 3-57, sustituyendo 2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-ilamina en la Etapa 5 con 5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol (preparado de manera similar como se describe en: J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157) en su lugar. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.72-7.40 (m, 1H), 7.22-7.05 (m, 1H), 6.95-6.70 (m, 2H), 5.55-5.45 (m, 1H), 5.35-5.22 (m, 2H), 4.62-4.50 (m, 41-1), 4.40 (m, 1H), 4.30-4.08 (m, 2H), 4.0-3.89 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.42 (m, 3H), 2.33-2.20 (m, 6H), 1.85-1.50 (m, 5H), 1.42-1.0 (m, 14H), 0.82-0.55 (m, 4H). MS (APCI+): 712.3 (MH$^+$- Boc)

Ejemplo 3-113

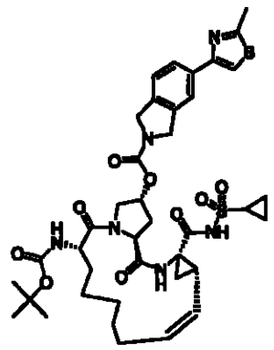
454



Compuesto AR00365084

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-1,3-Dihidro-isoindol-2,5-ácido dicarboxílico 2-(14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il) éster (Compuesto AR00365084) se sintetizó de acuerdo con procedimientos similares descritos en el Ejemplo 3-91, excepto que el producto AR00365083 de ese ejemplo se hidrolizó adicionalmente con LiOH en una mezcla de THF-MeOH-H_2O para dar AR00365084. MS: 658 (M - Boc).

Ejemplo 3-114



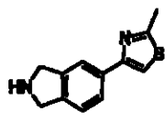
Compuesto AR00364989

457

455

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(2-Metil-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00364989) se sintetizó de manera similar como los descritos en el Ejemplo 3-57, sustituyendo 2,3-Dihidro-1H-isoindo-15-ilamina en la Etapa 5 con 5-(2-Metil-tiazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol en su lugar. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 10.69 (bs, 1H) 8.32 (bs, 1H), 7.94 (d, 1H) 7.88 (d, 1H) 7.70 (d, 1H) 7.34 (dd, 1H) 6.08-6.16 (m, 1H), 5.69 (q, 1H) 5.45 (bs, 1H) 5.00 (t, 1H) 4.58-4.81 (m, 5H), 4.44-4.53 (m, 1H), 4.12-4.21 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 2.86-2.97 (m, 1H), 2.57-2.71 (m, 1H), 2.33-2.54 (m, 3H), 1.81-1.96 (m, 2H), 1.75 (dd, 1H) 1.17-1.63 (m, 20H), 1.06-1.17 (m, 1H), 0.94-1.06 (m, 2H). MS m/z 711.2 (M+I-100).

Ejemplo 3-114a

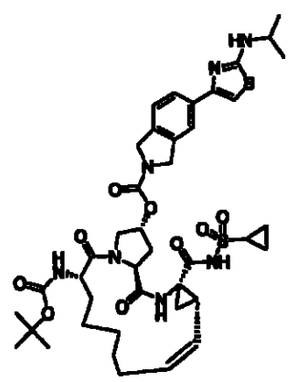


La síntesis de 5-(2-Metil-tiazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol se praparó siguiendo las etapas experimentales A a F en el Ejemplo 3-115a, utilizando tioacetamida en la Etapa E en su lugar.

Ejemplo 3-115

458

456



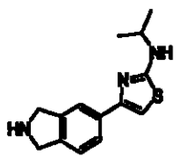
Compuesto AR00365019

(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-5-(2-Isopropilamino-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico 14-ter-butoxicarbonilainino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il éster (Compuesto AR00365019) se sintetizó mediante un modo similar al descrito en el Ejemplo 3-57, sustituyendo 2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-ilamina en la Etapa 5 con [4-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-il)-tiazol-2-il]-isopropil-amina en su lugar. ^{1}HNMR(400 MHz,CD_3COCD_3) δ 810.69(bs,1H),8.27-8.36(m, 1H), 7.28-7.50 (m, 2H) 7.01-7.20 (m, 1H), 6.08-6.15 (m, 1H), 5.70 (q, 1H) 4.45 (bs, 1H) 4.94-5.05 (m, 1H), 4.68-4.76 (m, 4H), 4.59-4.64 (m, 1H) 4.45-4.53 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H) 3.65-3.76 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.63 (bs, 1H), 2.32-2.54 (m, 3H), 1.80-1.94 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H) 1.05-1.65 (m, 19H) 0.95-1.05 (m, 2H). MS m/z 754.2 (M+1-100).

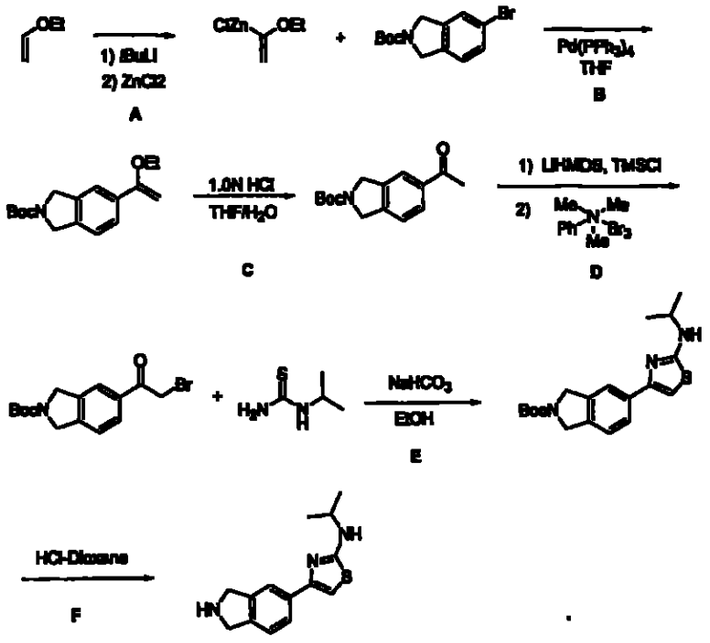
Ejemplo 3-115a

459

457



The síntesis de [4-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-5-il)-tiazol-2-il]-isopropil-amina se representa en el siguiente esquema:



A. A una solución de 4 ml THF y 1 ml etil vinil éter a -78C, se agregó t-BuLi (0.79 ml, 1.34 mmol) a gotas. La solución se calentó a temperatura ambiente. y se agitó durante 30 minutos. Una solución 0.5 M de $ZnCl^2$ en THF (3.02 ml, 1.51 mmol) se agregó a gotas y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta mezcla se utilizó sin purificación adicional.

460

458

B. A la solución del bromuro de arilo (0.200 g, 0.67 mmol) y $Pd(PPh3)_4$ (39 mg, 0.33 mmol) disuelta en THF bajo N2 se canularon las especies de zinc de vinilo crudo de la Etapa A. La reacción se calentó at 50°C durante 36 horas, y después se filtró a través de un obturador de Al_2O_3 con ayuda de EtOAc y se concentró para dar un aceite el cual se utilizó sin purificación adicional.

C. El aceite crudo de la eta B se disolvió en THF (2 ml) y 1.0N HCl (2ml) y se agitó durante una hora. La reacción se tomo en EtOAc y se separó, y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 y concentró a un aceite naranja. Este aceite se cromatografió con 5:1 hex:EtOAc para dar un sólido blanco (95 mg, 54%)

D. A una solución de 1.0 M LiHMDS (4.0 ml, 4.0 mmol) bajo N2 a -78C, se agregó TMSCl (3.38 ml, 26.6 mmol) a gotas. A esta solución se agregó la cetona de la Etapa C en 3 ml THF. La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y se calento a 0°C. El PTTB (1.10g, 2.93 mmol) se agregó y la reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C, se concentró a un sólido, y se tomo en EtOAc y agua. El orgánico se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, y el aceite se purificó con 5:1 Hex:EtoAc para dar un sólido amarillo(0.64g, 71%).

E. Una mezcla de la bromocetona (75 mg, 0.22 mmol), Na_2CO_3 (37 mg, 0.44 mmol) y 1-isopropil

461

459

tiourea(26mg,22mmol)en EtOH se calentó a reflujo durante 30 minutos. La reacción se absorbió en EtOAc y se separaró, y la capa orgánica se lavó con, $NaHCO_3$ saturado y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a aceite amarillo. El aceite se purificó con 3:1 Hex:MTBE para dar un aceite claro (77 mg, 97%).

F. La Boc-amina de la Etapa E se agitó en 4N HCl/dioxano (2.0 ml) durante una hora y se concentró a un sólido blanco. Este sólido se absorbió en 0.1 N HCl y se lavó con DCM. La capa acuosa se basificó con 1.0 N NaOH y se extrajo con DCM, se secó, y se concentró y utilizo sin purificación adicional

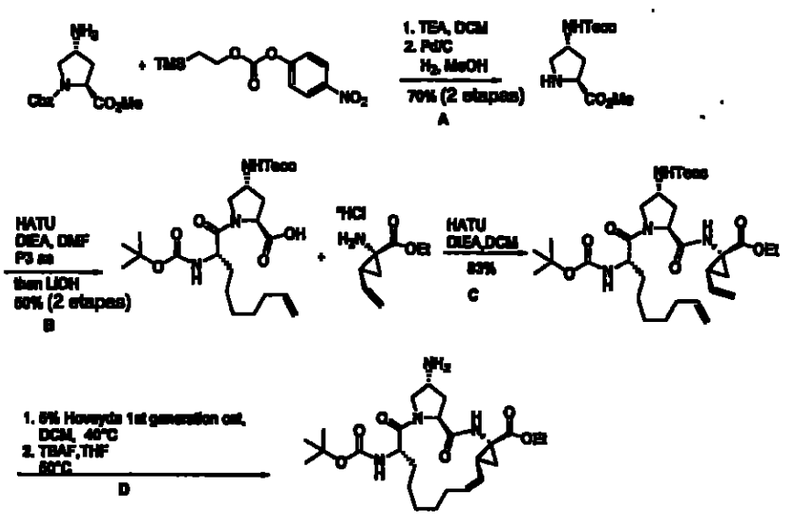
4. Preparation del Intermediario de Aininoprolina Macrocíclica:

Ejemplo 4-1:

Síntesis de (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-amino-14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo [14.3.0.04,]nonadec-7-eno-4-ácido carboxílico etil éster.

462

460



A. A una solución de hidrocloruro de (2S, 4R)-4-amino-1-[benciloxicarbonil]pirrolidina-2-metilcarboxilato (2.00 g, 2.34 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) se agregó 2-(trimetil silil)etil*p*-nitrofenil carbonato(1.98 g, 6.99 nunol) y trietilarnine (1.81 ml, 13.34 mmol). La reacción se agitó durante 3 days, se colocó sobre gel de sílice y el producto se eluyó con 40% EtOAc/hexanos para dar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en metanol (20 ml) y se agitó con 10% palladio sobre carbon bajo a balón de gas de hidrogen. Después de la agitación durante 4 h, la reacción se filtró y se concentró. El sólido resultante se disolvió en 1N HCl (75 ml) acuoso y se extrajo con cloruro de metileno (75 ml). La capa acuosa se hizo básica mediante la adición de hidróxido de sodio y de nuevo se extrajo con cloruro de metileno (100ml). Ambas extracciones orgánicas se

463

461

combinaron, se concentraron, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con 10% de metanol/ cloruro de metileno para dar un sólido cafe (1.29 g, 70%). LCMS=289(H+).

B Una solución de 4(R)-(2-trimetilsililetil carbonilamino)-pirrolidina-2(S)ácido carboxílico metil éster (1.29 g, 4.50 mmol), 2(S)-ter-butoxicarbonilamino-non-8-ácido enóico (1.22 g, 4.51 mmol), HATU (2.06 g, 5.41 mmol) y diisopropiletilamina (1. 18 ml, 6.76 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con etil acetate (150 ml), se lavó con 1N HCl acuoso (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía de gel de sílice dió un aceite que se agitó con hidróxido de litio (0.28 g, 6.76 mmol) en metanol (5 ml) durante 2 h. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con 1N HCl acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 1.2 g (49%) del product.

C A 1(R)-ter-butoxicarbonilamino-2(S)-vinil-ácido ciclopropanocarboxílico etil éster (0.70 g, 2.75 mmol) se agregó 4N solución HCl/diona (2.87 ml, 11.46 mmol). Después de agitar durante 2 h, la reacción se concentró para dar a sólido. A este sólido se agregó 1-(2(S)-ter-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4(R)-(2-trimetilsililetil carbonilamino)pirrolidina-2(S)-ácido carboxílico (1.21 g,

464

462

2.29 mmol), HATU (1.05 g, 2.75 mmol) y diisopropiletilamina (1.60 ml, 9.17 mmol) y cloruro de metileno (10 ml) y la reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se colocó sobre gel de sílice y se eluyó con una solución de 50% etil acetate/hexanos para dar el producto como un aceite incoloro (1.27 g, 83%). 665(H+)

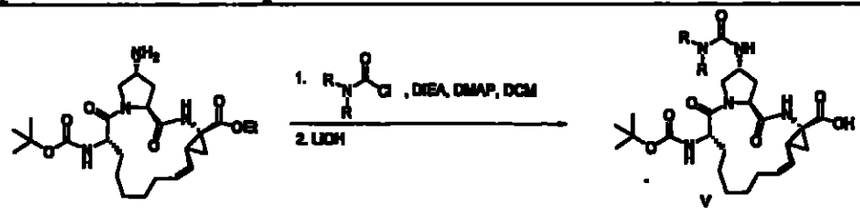
D Una solución de 1 - {[1-(2(S) -ter-butoxicarbonilamino-non-8-enoil)-4(R)-(2-trimetilsililetil carbonilamino)-pirrolidina-2(S)-carbonil]-amino)-2(S)-vinil-ciclopropano-1-(R)-ácido carboxílico etil éster (1.27 g, 1.91 mmol) en cloruro de metlileno (195 ml) se desgasificó durante 1 h al burbujear N2 a través de la solución. Dicliloro(o-isopropoxifenil-metieno)(triciclohexilfosfina)ruthenio (II) (0.057 g, 0. 096 mmol) se agregó y la reacción se agitó a 40°C durante 16h. La reacción se concentró, se colocó sobre gel de sílice y se eluyó con 50% etil acetate/hexanes. El aceite resultante se trató con TBAF (1.0 M en THF, 2.87 ml) y se calentó a 50°C durante 4 h. La reacción se colocó sobre gel de sílice y se eluyó con 20% metanol/m cloruro de metieno para dar un sólido cafe(0.65 g, 69%). ^{1}H NMR ($CDCI_3$, 400 MHz): δ 1.06-1.66 (m, 17 H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.1-2,2 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1 H), 2.65-2.75 (M, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 2H), 4.08-4.19 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.78 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.20 (t, J=8.1 Hz, 1H), 5.34 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.47 (dt, J=4.5, 10.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H).

465

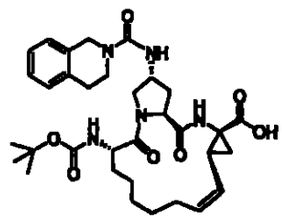
463

493(H+).

5. Preparation de Compuestos con la Estructura General V

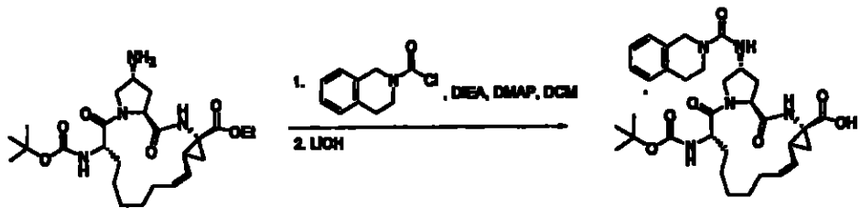


Ejemplo 5-I:



Compuesto AR00287262

Síntesis de (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-ter-butoxicarbonilamino-18-[(3,4-dibydro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-amino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7ene-4-ácido carboxílico (Compuesto AR00287262)



Una solución de 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-cloruro de carbonilo (0.030 g, 0.152 mmol), (1S,4R,6S,14S, 18R)-18-amino-14-ter-butoxicarbonilamino-2,15-dioxo-3,16-diaza.triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-ácido carboxílico

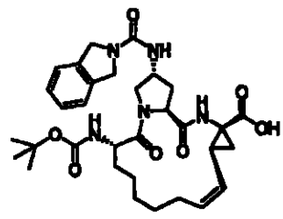
466

464

etlil éster (0.025 g, 0.050 mmol), DIEA (0.027 ml, 0. 1 53 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP se agitaron juntos en cloruro de metileno (0.3 ml) durante 18h. La reacción se colocó sobre gel de sílice y el producto se eluyó con 40% acetona/hexanos y se aisló como un sólido blanco. El sólido se disolvió en metanol y se trató con hidróxido de litio (0.011 g, 0.254 mmol) y 1 gota de agua. Después de agitar durante 5 h, la reacción se diluyó con cloruro de metileno (30 ml), se lavo con 1N HCl acuoso (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto de titulación como un sólido blanco. LCMS =624 (MH+).

El siguiente compuesto también se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5-1, sustituyendo 1,3-dihidro-isoindol-2-cloruro de carbonilo for 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-cloruro de carbonilo. LCMS=610 (H+)

Ejemplo 5-2:



Compuesto AR00298980

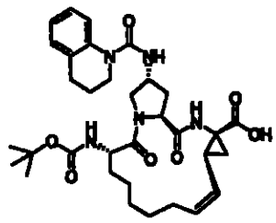
(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-ter-Butoxicarbonilamino-18-[(1,3-dihidro-isoindol-2carbonil)-amino]-2,15-dioxo-3,16-

467

465

diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-ene-4-ácido carboxílico (Compuesto AR00298980) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 5-1, sustituyendo 3,4-Dihidro-1H-isoquinolina-2-cloruro de carbonilo con 1,3-Dihidro-isoindol-2-cloruro de carbonilo. MS m/c 608.2 (M-1).

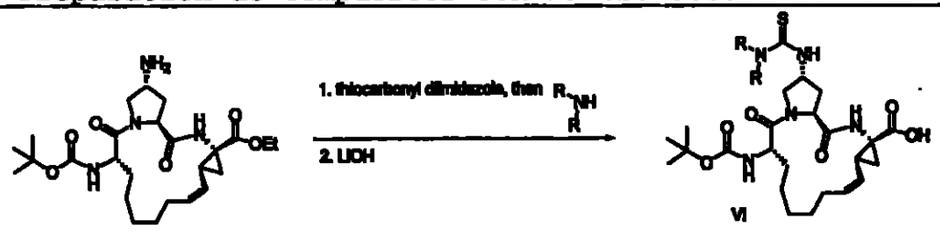
Ejemplo 5-3:



Compuesto AR00304160

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-ter-Butoxicarbonilamino-18-[(3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-amino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-eno-4-ácido carboxílico (Compuesto AR00304160) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 5- 1, sustituyendo 3,4-Dihidro- 1 H-isoquinolina-2-cloruro de carbonilo con 3,4-Dihidro-2H-quinolina-1-cloruro de carbonilo. MS m/e 524.3 (M^++1-100).

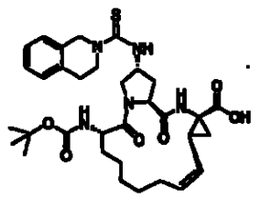
6. Preparation de Compuestos con la Estructura General VI



468

466

Ejemplo 6-1:



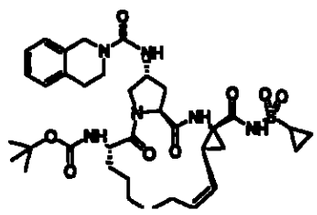
Compuesto AR00304010

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-ter-Butoxicarbonilamino-18-[(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbotioil)-amino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-ene-4-ácido carboxílico (Compuesto AR00304010) se preparó utilizando el mismo procedimiento descrito en la Etapa 4 del ejemplo 1-2, excepto que carbonil diimidazol se sustituyo por tiocarbonil diimidazol. LCMS=640(H+). MS m/e 640.1 (M^++1).

7. Pneparation de los Compuestos con la Estructura General VII



Ejemplo 7-1:



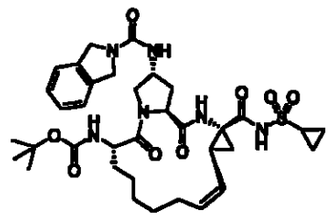
469

467

Compuesto AR00287266

La síntesis de (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-{4-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-18-[(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonil)-amino]-2,15-dioxo-3,16-diaza triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-14-il}-ácido carbámico ter-butil éster (Compuesto AR00287266) se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos como se describió en el Ejemplo 3-1, iniciando desde el ácido preparado a partir de los procedimientos descritos en el Ejemplo 5-1. MS m/e 727.0 (M^++1).

Ejemplo 7-2:



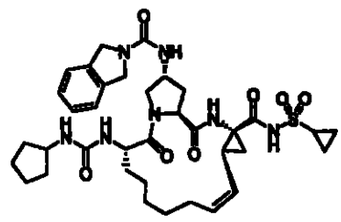
Compuesto AR00304008

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-{4-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-18-[(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-amino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-14-il}-ácido carbámico ter-butil éster (Compuesto AR00304008) se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 3-1, iniciando desde el ácido preparado a partir de los procedimientos descritos en el Ejemplo 5-2. MS m/e 613.2 (M^++1-100).

470

468

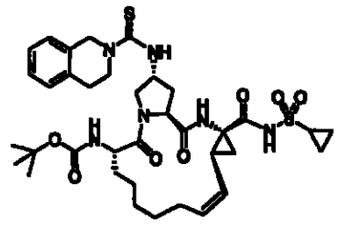
Ejemplo 7-3:



Ompuesto AR00304014

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-Dihidro-isoindol-2-ácido carboxílico [14-(3-ciclopentil-ureido)-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-18-il]-amida (Compuesto AR00304014) se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos como se describe en el Ejemplo 2-24, iniciando desde el acilsulfonamida preparado a partir de los procedimientos descritos en el Ejemplo 7-4. MS m/e 724.2 (M^++1).

Ejemplo 7-4:



Compuesto AR00304012

(1S, 4R, 6S, 14S, ISR)-{4-Ciclopropanosulfonilaminocarbonil-18-[(3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbotioil)-amino]-2,15-dioxo-3,16-diaza-

471

469

triciclo[14.3.0.$0^{4,6}$]nonadec-7-en-14-il}-ácido carbámico ter-butil éster (Compuesto AR00304012) se preparó de acuerdo con los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 3-1, iniciando desde el ácido preparado a partir de los procedimientos descritos en el Ejemplo 6-1- MS m/e 743.0 (M^++1).

Ejemplo 8

Ensayo de proteasa NS3-NS4A

Formación del Colnplex NS3 con NS4A-2

Se diluyó NS3 de longitud total de *E. coli* or Baculovirus Recombinantes en 3.33 µM con amortiguador de enesayo y el material se transfirió a un tubo eppendorf y se colocó en baño de agua en un refrigerator a 4°C. Se agregó la cantidad apropiada de NS4A-2 a 8.3 mM en amortiguador de ensayo para igualar el volumen de NS3 2.1.1 (factor de conversión - 3.8 mg/272 µl de amortiguador de enesayo). El material se transfirió a un tubo eppendorf y se colocó en un baño de agua en un refrigerador a 4°C.

Después del equilibrio a 4°C, los volumenes iguales de las soluciones de NS3 y NS4A-2 se convinaron en un tubo eppendorf, se mezclaron suavemente con una pipeta manual, y la mezcla se incubó durante 15 minutos en el baño de agua a 4°C. Las concentraciones finales en la mezcla fueron 1.67 µM NS3, 4.15mM NS4A-2 (2485-veces de exceso molar de NS4A-2).

Después de 15 minutos a 4°C, el tubo eppendorf de

472

470

NS3/NS4A-2 se retiró y se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente durante 10 minutos. NS 3/NS4A-2 se prorrateo a volumenes apropiados y se almacenó a -80°C (NS3 de *E. coli* se corrió a 2nM en el ensayo, se prorrateó a 25 µl. NS3 de BV se corrió a 3nM en el ensayo, se prorrateó a 30 µl).

Ensayo de inhibición de NS3

Etapa 2.2.5. Los compuestos muestra se disolvieron en 10 mM en DMSO después se diluyeron a 2.5mM (1:4) en DMSO. Típicamente, los compuestos se agregaron a una placa de ensayo a 2.5 mM de concentración, produciendo en la dilución una concentración de inicio de 50 microM en la curva de inhibición del ensayo. Los compuestos se diluyeron en serie en amortiguador de enesayo para proporcionar soluciones de prueba a menores.

Etapa 2.2.6. El NS3/NS4A-2 de *E coli* se diluyó a una provisión de 4nM NS3 (1:417.5 de 1.67 µM - 18 µl 1.67 µM de provisión + 7497 µl de amortiguador de enesayo).

The NS3/NS4A-2 de BV se diluyó a 6nM NS3 (1:278.3 de 1.67 µM de provisión - 24 µl 1.67 µM de provisión + 6655 µl de amortiguador de enesayo).

Etapa 2.2.7. Utilizando la pipeta manual multicanal y siendo cuidadoso para no introducir burbujas en la placa, se agregaron 50 µl de amortiguador de enesayo to los pozos A01-H01 de una placa de almacenamiento de polipropileno de 96

471

pozos negra Costar.

Etapa 2.2.8. Utilizando la pipeta manual multicanal y siendo cuidadoso para no introducir burbujas en la placa, se agregaron 50 µl de NS3/NS4A-2 diluido de la Etapa 2.2.6 a los pozos A02-H2 de la placa en la Etapa 2.2.7.

Etapa 2.2.9. Utilizando la pipeta manual multicanal y siendo cuidadoso para no introducir burbujas en la placa, se transfirieron 25 µl de los pozos en la placa de dilución de la droga en la Etapa 2.2.5 a los pozos correspondientes en la placa de ensayo en la Etapa 2.2.8. Se cambiaron las puntas sobre la pipeta multicanal para cada fila de compuestos transferidos.

Etapa 2.2.10. Utilizando la pipeta manual multicanal y siendo cuidadoso para no introducir burbujas en la placa, los pozos de la placa de ensayo en la Etapa 2.2.9 se mezclaron mediante aspiració y se distribuyeron 35 µl de los 75 µl en cada pozo cinco veces. Se cambiaron las puntas sobre la pipeta multicanal para cada fila de pozos mezclados.

Etapa 2.2.11. La placa se cubrió con una tapa de placa de poliestireno y la placa de la Etapa 2.2.10 conteniendo NS3 proteasa y los compuestos muestras se pre-incubaron 10 minutos a temperatura ambiente.

Aunque la placa de la etapa 2.2.11 se pre-incubó, el sustrato RETS1 se diluyó en un tube centrífug de polipropileno de 15ml. El sustrato RETS1 se diluyó a 8 µl

474

472

(1:80.75 de 646 µM de provisión - 65 µl 646 µM de provisión + 5184 µl de amortiguador de enesayo).

Después la placa en la etapa 2.2.11 se pre-incubó, y utilizando el multicanal manual se agregaron 25 µl del sustrato a los pozos en la placa. Los contenidos de los pozos se mezclaron rápidamente, como en la Etapa 2.2.10, pero mezclando 65 µl de los 100 µl en los pozos.

La placa se leyó en modo cinético sobre el lector de placas de Molecular Devices SpectraMax Gemini XS. Graduación del Lector: Tiempo de Lectura: 30 minutos, Intervalo: 36 segundos, Lecturas: 51, Excitación λ: 335nm, Emisión λ: 495mn, corte:. 475 nm, Automix: fuera, Calibración: una vez, PMT: alto, Lecturas/pozo: 6, Vmax pts: 21 or 28/51 dependiendo de la longitud de la linealidad de la reacción.

Se determinaron los IC_{50}s utilizando cuatro ecuaciones de ajuste de la curva de parámetro y se convirtió a Ki's utilizando el siguiente Km's:

NS3 de *E. coli* de longitud total - 2.03 µM
NS3 de BV de longitud total - 1.74 µM

where $Ki = IC_{50}/(1+[S]/Km))$

Cuantificación mediante ELISA de la proteína marcadora

475

473

seleccionable, Neomycin fosfotransferasa II (NPTII) en el Replicon Sub-Genómico de HCV, GS4.3

The replicón sub-genómico HCV (I377/NS3-3', No. de acceso AJ242652), mantenido estable en celulas de hepatoma HuH-7 se crearon por Lohmann et al. Science 285: 110-113 (1999). El cultivo celular conteniéndo el replicón containing cell culture, designado GS4.3, se obtuvo del Dr. Christoph Seeger del Institute for Cancer Research, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania.

Las células GS4.3 se mantuvieron a 37°C, 5%CO_2, en DMEM (Gibco 11965-092) complementado con L-glutamina 200 mM (100X) (Gibco25030-08), amino ácidos non-esenciales (NEAA) (Biowhittaker 13-114E), inactivado por calor (HI) Suero de Bovino Fetal (FBS) (Hyclone SH3007.03) y 750 µg/ml de geneticina (G418) (Gibco 10131-035). Las celulas se subdividieron 1:3 o 4 cada 2-3 días.

24 horas antes del ensayo, se recolectaron células GS4.3, se contaron y se colocaron en placas de 96 pozos (Costar 3585) a 7500 células/pozo en un medio de mantenimiento estándar de 100 µl (anterior) y se incubaron en las condiciones anteriores. Para iniciar el enesayo, se retiró el medio de cultivo, Las células se lavaron una vez con PBS (Gibco 10010-023) y se agregaron 90 µl del Medio de Ensayo (DMEM, L-glutamina, NEAA, 10% HI FBS, sin G418). Los inhibidores se hicieron como una reserva 10X en el Medio de

476

474

Ensayo, (diluciones de 3-veces de 10 µM hasta 56pM de concentración final, la concentración final DMSO 1 %), 10 µl se agregaron para duplicar los pozos, las placas se mecieron para mezclarse y se incubaron como antes durante 72h.

Un equipo NPTII ELISA se obtuvo de AGDIA, Inc. (Sistema de prueba de ELISA dirigido al Compuesto para Neomicina Fosfotransferasa II, PSP 73000/4800). Se siguieron las instrucciones del Fabricante con algunas modificaciones. El amortiguador de lisis 10X PEB-1 se preparó para incluir 500 µM PMSF (Sigma P7626, 50 mM de reserva en isopropanol). Después de 72h de incubation, las células se lavaron una vez con PBS y se agregaron 150 µl de PEB-1 con PMSF por pozo. Las placas se agitaron vigorozamente durante 15 minutos, a temperatura ambiente, después se congelaron a -70°C. Las placas se descongelaron, los lisados se mezclaron completamente y se aplicaron 100µl a una placa de Elisa NPTII. Se hizo una curva estándar. El lisado de las células de control tratadas con DMSO se agruparon, se diluyeron en serie con PEB-1 con PMSF, y se aplicó a los pozos por duplicado de la placa de ELISA, en un rango de la cantidad de lisado inicial de 150 µl-2.5µl. Además, se aplicaron 100 µl de amortiguador solo por duplicado como un modelo. Las placas se sellaron y se agitaron suavemente a temperatura ambiente durante 2h. Después de la incubación de captura, las placas se lavaron 5X 300µl con PBS-T (0.5% Tween-20, PBS-

477

475.

T se suministró en el equipo ELISA). Para la detección, se hizo una dilution 1X del diluyente del conjugado de enzima MRS-2 (SX) en PBS-T, en el cual se agregaron 1:100 diluciones de los conjugados de enzima A y B, según las instrucciones. Las placas se liberaron e incubaron con agitación, se cubrieron, a temperatura ambiente, durante 2h. El lavado se repetió entonces y se agregaron 100 µl de sustrato de TMB a temperatura ambiente. Después de approximately 30 minutos de incubation (temperatura ambiente, agitation, cubierta), la reacción se detuvo con 50µl 3M de ácido sulfúrico. Las placas se leyeron a 450nm sobre un lector de placas de Molecular Devices Versarnax.

El efecto inhibidor se expresó como un porcentaje de la señal de control tratada con DMSO, y se calcularon las curvas de inhibición utilizando una ecuación de 4-parámetros: y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D))), en donde C es la mitad de la actividad máxima o EC_{50}.

EJEMPLOS de ACTIVIDAD:

En donde:

A indica un IC50 o EC50, como se indica, de menos de 50 µM

B indica un IC50 o EC50, como se indica, de menos de 10 µM

C indica un IC50 o EC50, como se indica, de menos de 1 µM

y D indica un IC50 o EC50, como se indica, de menos de 0.1 µM

Tabla 2

Compuesto	NS3-NS4A	Replicon	Compuesto	NS3-NS4A	Replicon

478

476

	IC_{50}	EC_{50}		IC_{50}	EC_{50}
AR00220042	C	B	AR00301383	B	N/A
AR00220122	A	N/A	AR00301745	C	B
AR00226824	B	N/A	AR00301746	D	D
AR00226825	B	N/A	AR00301747	D	D
AR00247310	C	N/A	AR00301749	C	B
AR00248687	C	N/A	AR00301751	D	D
AR00248688	B	N/A	AR00304000	C	B
AR00248689	C	N/A	AR00304008	D	D
AR00254906	D	C	AR00304010	C	B
AR00261407	D	C	AR00304012	D	C
AR00261408	D	D	AR00304014	D	D
AR00261409	D	B	AR00304062	B	N/A
AR00282131	D	D	AR00304063	C	B
AR00287262	B	N/A	AR00304065	C	B
AR00287266	D	C	AR00304066	C	B
AR00291871	D	C	AR00304067	C	B
AR00291875	C	B	AR00304072	C	B
AR00294376	B	N/A	AR00304073	C	B
AR00294377	C	B	AR00304074	C	B
AR00294378	C	B	AR00304075	C	B
AR00294381	D	D	AR00304076	D	C
AR00294382	C	N/A	AR00304077	D	B
AR00294383	B	N/A	AR00304078	D	C

AR00294384	C	B	AR00304079	D	C
AR00294980	B	N/A	AR00304080	D	D
AR00298989	B	N/A	AR00304081	D	C
AR00298990	B	N/A	AR00304082	D	D
AR00298996	D	D	AR00304103	B	B
AR00298997	D	D	AR00304125	C	B
AR00301338	D	B	AR00304126	C	B
AR00304183	A	N/A	AR00304127	C	B
AR00311814	D	B	AR00304154	B	N/A
AR00311815	D	C	AR00304158	A	N/A
AR00312023	C	N/A	AR00304160	A	N/A
AR00312024	D	D	AR00304161	D	D
AR00312025	D	D	AR00304162	D	D
AR00312026	D	D	AR00304163	D	D
AR00314578	C	N/A	AR00320123	C	B
AR00314635	D	D	AR00320220	D	D
AR00314654	D	D	AR00320221	C	N/A
AR00314656	D	D	AR00320222	D	B
AR00314685	A	N/A	AR00320403	D	C
AR00314719	D	D	AR00320445	B	N/A
AR00315997	C	B	AR00320446	D	D
AR00315998	C	B	AR00320447	D	C
AR00315999	C	B	AR00320448	C	B
AR00320001	D	D	AR00320449	D	B

478

AR00320002	C	B	AR00320450	C	B
AR00320073	D	D	AR00320506	D	D
AR00320074	D	B	AR00320547	D	D
AR00320075	C	B	AR00320548	D	D
AR00320076	C	B	AR00320549	D	D
AR00320077	C	B	AR00320556	D	D
AR00320078	D	B	AR00320557	D	D
AR00320079	D	D	AR00320574	D	D
AR00320080	D	C	AR00320575	D	C
AR00320081	D	D	AR00320576	B	N/A
AR00320082	D	D	AR00320577	C	B
AR00320119	D	D	AR00320578	D	D
AR00320120	D	D	AR00320579	D	D
AR00320121	D	D	AR00320580	D	D
AR00320122	C	B	AR00320581	D	D
AR00324375	C	C	AR00320582	D	D
AR00334286	C	D	AR00320774	D	C
AR00334385	D	D	AR00333833	D	D
AR00365387	D	D	AR00334191	D	D
AR00365425	D	N/A	AR00340479	D	D
AR00365572	D	D	AR00365388	D	N/A
AR00333802	D	D	AR00365426	D	B
AR00334188	D	C	AR00333801	D	D
AR00334248	D	C	AR00333803	D	C

481

479

AR00334250	D	D	AR00334247	D	C
AR00364266	D	C	AR00334249	D	C
AR00334339	D	D	AR00334341	D	D
AR00365349	C	C	AR00365193	D	D
AR00340303	D	C	AR00333842	C	B
AR00340156	D	C	AR00365381	C	C
AR00340188	D	C	AR00340122	D	C
AR00334399	D	D	AR00340178	D	D
AR00338070	D	D	AR00334314	D	D
AR00341649	D	D	AR00338066	D	D
AR00333224	B	N/A	AR00338071	D	D
AR00333248	B	N/A	AR00364936	D	C
AR00333277	B	N/A	AR00333225	B	N/A
AR00365083	D	D	AR00333276	B	N/A
AR00340494	D	D	AR00365369	D	C
AR00365252	D	C	AR00333831	D	D
AR00334220	D	C	AR00365082	D	C
AR00334225	D	C	AR00334218	D	D
AR00340173	D	B	AR00334222	D	D
AR00333462	D	D	AR00334226	D	D
AR00333463	D	D	AR00340526	D	D
AR00345032	D	D	AR00345075	D	C
AR00345090	D	D	AR00345094	D	D
AR00345095	D	D	AR00345096	D	D

480

AR00364924	D	D	AR00371946	D	N/A
AR00371947	C	N/A	AR00371948	D	N/A
AR00340495	D	D	AR00365084	D	B
AR00364989	D	D	AR00365019	D	D

Ensayos de Especificidad

Cuando se evaluaron los compuestos en ensayos de especificidad, los compuestos de la Fórmula I se encontraron ser selectivos en que no muestran inhibición significativa en Catepsina B, Quimotripsina, Trombina o Leucocito Elastasa.

Ejemplo 9: Análisis farmacocinético de los compuestos

Métodos

Los compuestos se sintetizaron inicialmente y se probaron por su potencia (IC_{50}) en un esnayo de proteasa de NS3/4 fluorogénico y el sistema de replicon HCV en base a células como se describe en el Ejemplo 8 anterior. El análisis farmacocinético de plasma en *Rattus sp.* después de la IV adminisntración se utilizó entonces en conjunto con microsoma de hígado humano *in vitro* (HLM) y los estudios de estabilidad de hepatocito para dirigir el diseño de los compuestos metabólicamente estables de los compuestos con potencia <20 nM. Estos líderes se optimizaron entonces adicionalmente para las propiedades físicas como droga y se administraron en dosis orales en Rattus sp. para valorar las concentraciones en hígado, corazón y plasma.

481

Los compuestos se probaron para limpieza del hígado a través del tiempo después de una sola dósis oral de 3 mg/kg en ratas. Para cualquier compuesto encontrado que exhiba una concentración en hígado a 8 horas post-administración que sea al menos de 100 veces más de la concentración del compuesto efectivo para inhibir 50% de la inhibición máxima en el ensayo de replicon (replicon EC_{50}), se realizaron valoraciones toxicológicas adicionales en ratas utilizando dosis de hasta 30 mg/kg oralmente BID durante 7 días.

Los compuestos **AR294381, AR261408, AR333833 y AR334191** produjeron valores de replicon EC_{50} de aproximadamente 2 nM y exhibieron estabilidad *in vitro* en análisis de incubación de hepatocito en ratas, perros y humanos, cuyos datos predicirían bajas o moderadas proporciones de limpieza del hígado. Además, estos compuestps desplegaron un alto grado de selectividad contra un panel de otras serinas proteasas y sin ihnibición significativa de isoformas Cytochrome P450 o actividad de canal hERG a aún las concentraciones más altas probadas (10 µm).

Para los compuestos **AR294381, AR261408, AR333833 y AR334191**, una sola dosis oral de 30 mg/kg en *Rattus sp* produjo concentraciones en hígado a 24 horas post-dosis que fueron al menos 200 veces más de sus valores EC_{50} de replicon respectivos.

482

El compuesto **AR334191** produjo niveles en corazón y plasma de hasta 2 órdenes de magnitud inferior a, y correlacionados cinéticamente con las concentraciones en hígado en los mismos animales. A una dosis oral clínicamente más razonable (3 mg/kg), el compuesto **AR334191** produj una concentración en hígado a 8 horas post dósis que fue más de 100 veces más del valor EC_{50} de replicon del compuesto. Después de la exposición al compuesto **AR334191** a una dosis de 30 mg/kg oralmente BID durante 7 días, no se observó mortalidad, cambio en el peso o anormalidades en químicas clínicas en los animales tratados.

Conclusión

Se han desarrollado potentes inhibidores de moléculas pequeñas oralmente disponibles, metabólicamente estables, de la proteasa HCV NS3. A concentraciones modestas de dosis orales (3 mg/kg) estos compuestos despliegan altos niveles en hígado (100 veces más que sus valores EC_{50} de replicon respectivo) a 8 horas post-dosis. La exposición en plasma y corazón es hasta dos órdenes de magnitud por debajo de la observada en hígado y tales bajas concentraciones minimizan cualquier problema potencial toxicológico sistémico.

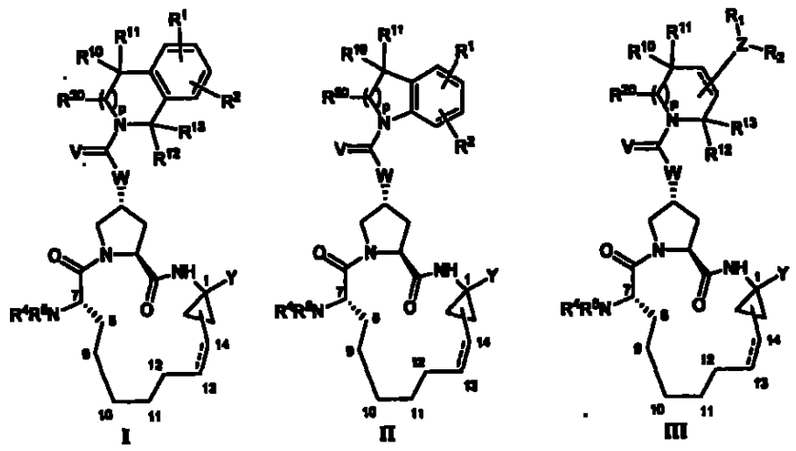
El compuesto **AR334191** no desplegó toxicidad en *Rattus sp*, cuando las dosis durante siete días a 30 mg/kg BID, proporcionan al menos un margen de seguridad de 10 veces

por arriba de la dosis presuntamente eficaz (3 mg/kg) que produce concentraciones en hígado de 100 veces en exces del valor EC_{50} de replicon del compuesto.

484

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I, II o III:



I II III

en donde

(a) R^1 Y R2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, arilo $C_{6\ o\ 10}$, piridal, pirimidal, tienil, fluranil, tiazolil, oxazolil, fenoxi, tiofenoxi, $S(O)_2NR^6R^7$, $NHC(O)NR^6R^7$, $NHC(S)NR^6R^7$, $C(O)NR^6R^7$, NR^6R^7, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8, $NHS(O)_2R^8$, $CH_nNR^6R^7$, $OCH_nNR^6R^7$ u OCH_nR^9; en donde R^9 es imidazolil o pirazolil; dichos tienil, pirimidal, furanil, tiazolil, y oxazolil en la definición de R^1 y R^2 se encuentran opcionalmente sustituidos por hasta dos de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7},

487

485

alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; dichos arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, piridal, fenoxi, y tiofenoxi en la definición de R^1 y R^2 se encuentran opcionalmente sustituidos por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 luoro;

(b) m = 0, 1, o 2;

(c) R^4 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, fenilo o bencilo, dicho fenilo o bencilo opcionalmente sustituidos por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

(d) R^5 es, alquilo C_{1-6}, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)OR^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ o $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

(e) R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, o fenilo, dicho fenilo opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7},

488

486

alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, o R^6 y R^7 se toman conjuntamente con el nitrógeno al cual se encuentran unidos para formar indolinil, pirrolidinil, peperidinil, piperazinil, o morfolinil;

(f) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10} que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6} o fenilo; o R^8 es arilo $C_{6 \text{ o } 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahidrofurano enlazado a lo largo de la posición C_3 o C_4 del anill de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo de tetrapiranilo enlazado a través de la posición C_4 del anillo de tetrapiranilo;

(g) Y es una sulfonamida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, en donde R^9 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo,

489

489

ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o fenilo, o R^9 es arilo $C_{6\ o\ 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^9 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 grupos fluoro, NR^6R^7, o (CO)OH, o R^9 es un anillo heteroaromático opcionalmente sustituido hasta dos veces con halo ciano, nitro, hidroxi, o alcoxi C_{1-6}; o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo;

(h) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, arilo $C_{6\ o\ 10}$, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, en donde R^{14} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o fenilo, o R^{14} es arilo $C_{6\ o\ 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho arilo $C_{6\ o\ 10}$, en la

definición de R^{10} y R^{11} se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; y R^{10} y R^{11} se toman conjuntamente con el carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R^{10} y R^{11} se combinan como O;

(i) p = 0 o 1;

(j) R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituid con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, en donde R^{14} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o fenilo; o R^{14} es arilo $C_{6 \text{ o } 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho arilo $C_{6 \text{ o } 10}$, en la definición de R^{12} y R^{13} se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6},

489

cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{12} y R^{13} se t man conjuntamente con el carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $(CH_2)_nOR^8$;

(k) R^{20} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, arilo $C_{6\ o\ 10}$, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$, en donde R^{14} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con hal , ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, o fenilo; o R^{14} es arilo $C_{6\ o\ 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho arilo $C_{6\ o\ 10}$, en la definición de R^{12} y R^{13} se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5

492

490

fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

(l) n = 1-4;

(m) V se selecciona de O, S, o NH;

(n) cuando V es O o S, W se selecciona de O, NR^{15} o CR^{15}; cuando V es NH, W se selecciona de , NR^{15} o CR^{15}; en donde R^{15} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro;

(o) la línea punteada representa un doble enlace opcional;

(p) R^{21} es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro o fenilo; o R^{21} es arilo $C_{6\ o\ 10}$ que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta tres de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, alquenilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, hidroxi-C_{1-6} alquilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{21} es piridal, pirimidal, pirazinil, tienil, fluranil, tiazolil, oxazolil, fenoxi, tiofenoxi; y

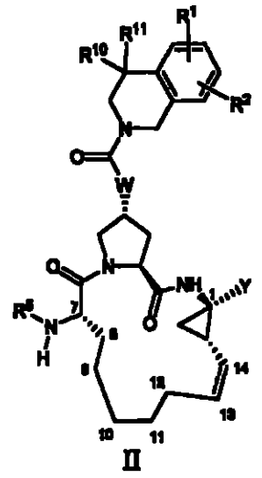
(q) R^{22} es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10}, que se encuentran todos

493

491

opcionalmente sustituidos de una a tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta 5 fluoro o fenilo.

2. Un compuesto que tiene la fórmula II:



II

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^5 es $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$;

(c) R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10} o fenilo;

(d) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquilcicloalquilo C_{4-10} o 3-tetrahidrofurilo.

(e) Y es una sulfonamida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, en donde R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi

494

492

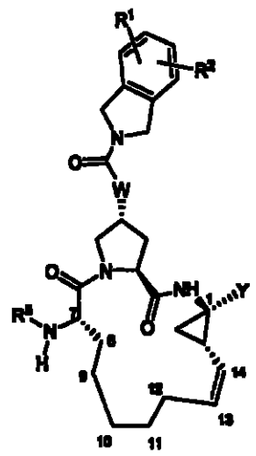
C_{1-3} o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos;

(f) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, o R^{10} y R^{11} se toman conjuntamente con el carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

(g) W se selecciona de O o NH; y

(h) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

3. Un compuesto de la fórmula general III:



III

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^4 es H

(c) R^5 es $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$;

(d) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7},

495

493

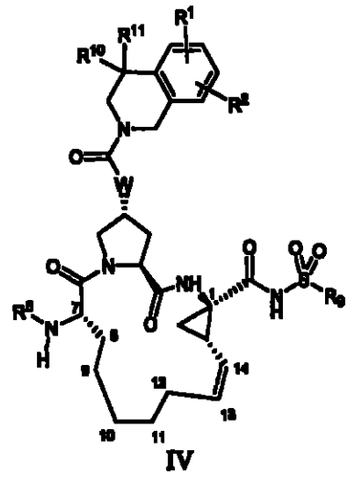
alquilcicloalquilo C_{4-10} o 3-tetrahidrofurilo;

(e) Y es una sulfonamida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, en donde R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-7}, alcoxi C_{1-3} o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable de los mismos;

(f) W se selecciona de O o NH;

(g) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

4. Un compuesto que tiene la fórmula general IV:



IV

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^5 es $C(O)OR^8$, o $C(O)NHR^8$;

494

(c) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6}, o tetrahidrofurilo;

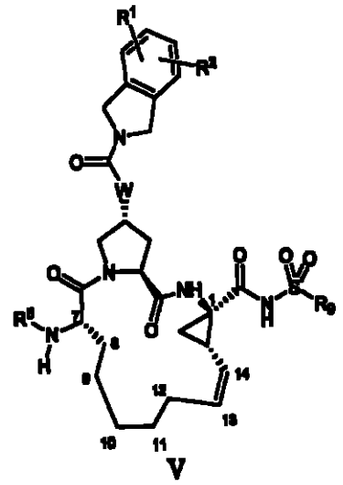
(d) R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos de halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(e) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, o R^{10} y R^{11} se toman conjuntamente con el carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

(f) W se selecciona de O o NH; y

(g) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

5. Un compuesto que tiene la fórmula general V:



V

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

495

(b) R^5 es $C(O)OR^8$, o $C(O)NHR^8$;

(c) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6}, o tetrahidrofurilo;

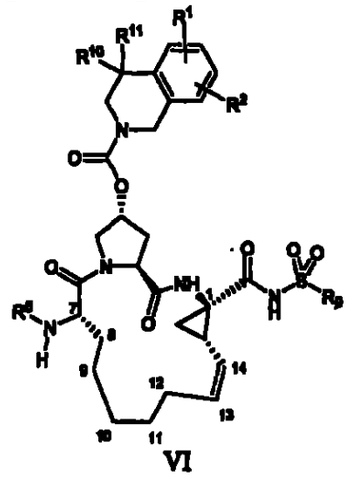
(d) R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-5}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos de halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(e) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{4-5}.

(f) W se selecciona de O o NH

(g) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

6. Un compuesto que tienen la fórmula general VI:



VI

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, cloro, fluoro, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^5 es $C(O)OR^8$, o $C(O)NHR^8$;

496

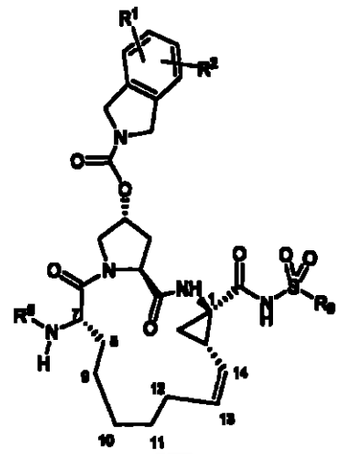
(c) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6};

(d) R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, o fenilo que se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos de halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(e) R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, o R^{10} y R^{11} se toman conjuntamente con el carbono al cual se encuentran unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo.

(f) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

7. Un compuesto que tiene la fórmula general VII:



VII

en donde

(a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, cloro, fluoro, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3};

(b) R^5 es $C(O)OR^8$, o $C(O)NHR^8$;

(c) R^8 es alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{5-6};

(d) R^9 es alquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, o fenilo que

499

497

se encuentra opcionalmente sustituido por hasta dos de halo, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}; y

(e) la línea punteada representa un enlace doble opcional.

8. Una composición farmacéutica que comprende:

a) una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7; y

b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-039722- -00000-0000 Fec: 2008-04-28 18:11:16
Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTES Y/I Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 500
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

4 de 8

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]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado I [ ]
- 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

502

499

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA	Radicación No.	6 39722
	Solicitud internacional	US2004/033970
	Fecha inicio fase nacional	14/05/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8819

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 de los documentos en que constan las cesiones de los derechos a la patente de los inventores a los solicitantes o a sus causantes. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene los poderes debidamente otorgados, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar los documentos que acreditan la existencia y representación legal de las sociedades solicitantes, cuando ésta fuere persona jurídica.

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.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 11 AGO. 2006
adpal