

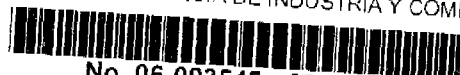
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

840
810

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-093545- -00004-0000

Fecha: 2007-09-19 17:26:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTE Y Lve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 656

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.INTERMUNE, INC.-Solicitud de Patente de Invención en
Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS MACROCÍCLICOS
COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN VIRAL".-
Clase C07D 487/04.-Expediente número 06-093.545.-

1. Me refiero a mi memorial de 15 de Marzo de 2007.
2. Por medio del presente escrito, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar, de manera voluntaria, una nueva descripción y un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplazan las originalmente presentados y en los que se han realizado las siguientes modificaciones:

(a) Modificaciones de forma, atendiendo a la corrección de errores involuntarios de carácter tipográfico que se presentaron durante la traducción del texto original al idioma español:

- En el párrafo original [0988], nuevo párrafo [0985], el nombre químico incorrecto "ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(1,3-Dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(tetrahidro-furan-3S-iloxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico", fue reemplazado por el nombre correcto "ácido (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-18-(1,3-Dihidro-isoindol-2-carboniloxi)-2,15-dioxo-14-(2-fluoro-

841
341**etoxicarbonilamino)-3,16-diaza-triciclo**

[14.3.0.0^{4,6}]nonadec-7-en-4-carboxílico" pues el compuesto (AR00320076) al que hace referencia, está sustituido con un radical 2-fluoroetoxi y no con un radical 3-THF (el cual sin embargo sí está presente en el compuesto descrito en el párrafo original anterior [0987], nuevo párrafo [0984]). Asimismo, tal y como se observa, se adicionó el paréntesis inicial del nombre químico. Esta última corrección también se realizó en los siguientes párrafos originales:

[0917]-[0924], [0926]-[0930], [0935], [0937], [0939]-[0946], [0950]-[0959], [0961], [0963], [0965], [0967], [0969]-[0972], [0978]-[0991], [0994]-[0995], [0997]-[1000], [1002]-[1010], [1013]-[1066], [1073]-[1074], [1080]-[1098], [1104], [1106], [1109], [1112]-[1121], [1125]-[1128], [1131]-[1149], [1112]-[1121], [1151], [1165]-[1167], [1169]-[1173], [1222]-[1237], [1240]-[1241], [1246]-[1249], [1251], [1253], [1255], [1257], [1259], [1261], [1263], [1265], [1267], [1269], [1271] y [1273],

que equivalen a los nuevos párrafos:

[0914]-[0921], [0923]-[0927], [0932], [0934], [0936]-[0943], [0947]-[0956], [0958], [0960], [0962], [0964], [0966]-[0969], [0975]-[0988], [0991]-[0992], [0994]-[0997], [0999]-[1007], [1010]-[1063], [1070]-[1071], [1077]-[1095], [1101], [1103], [1106], [1109]-[1118], [1122]-[1125], [1128]-[1146], [1109]-[1118], [1148], [1162]-[1164], [1166]-[1170], [1219]-[1234], [1237]-[1238], [1243]-[1246], [1248], [1250], [1252], [1254], [1256], [1258], [1260], [1262], [1264], [1266], [1268] y [1270],

842
842

- En el párrafo original [1000], nuevo párrafo [997], se reemplazó el término "**compuesto 298990**" por el término "**compuesto AR00298990**". Como puede apreciarse a lo largo de toda la descripción, la referencia de todos los compuestos descritos comienza con el término "AR00".
 - En la tercera línea del párrafo original [1073], nuevo párrafo [1070], el esquema de numeración de los carbonos "[14.3.0.04,6]" fue reemplazado por "[14.3.0.0^{4,6}]", de manera similar a la forma de presentación en el párrafo original [1074], nuevo párrafo [1071].
 - Los términos incorrectos "**piridal**" y "**pirimidal**" presentes originalmente en 37 ocasiones a lo largo de la descripción y la reivindicación 1, fueron reemplazados por los términos correctos "**piridilo**" y "**pirimidilo**" respectivamente.
- (b) Modificaciones en el capítulo reivindicatorio que se describen a continuación:
- En la reivindicación 69, literal (e), se reemplazó el término "**Q**" por el término "**R²**", de forma que la frase original: "Q es una amina secundaria bicíclica con la estructura:" fue cambiada por: "R² es una amina secundaria bicíclica con la estructura:". La corrección realizada se sustenta en el hecho que dentro de la estructura química XI del párrafo original [0339], nuevo párrafo [0337], en la cual se basa la reivindicación 69, no aparece el término "Q". Resulta

843
243

importante aclarar que la definición de " R^2 " aparece claramente soportada por lo especificado en el párrafo original [0351], nuevo párrafo [0349]. En este mismo sentido, la variable " Q " presente en la fórmula estructural **XI** de la reivindicación 69 fue cambiada por la variable " R^2 ", corrección debidamente soportada como se comentó previamente, por los párrafos originales [0339] y [0351], nuevos párrafos [0337] y [0349].

- En las reivindicaciones 70 a 72, y más específicamente en los literales **a** de cada una de éstas, se eliminaron las estructuras de los heterociclos que contenían el grupo sustituyente R.
- En la reivindicación 72, literal (b), se reemplazó el término " Q " por el término " R^{2a} ", de forma que la frase original: " Q es C_6 o C_{10} arilo optativamente sustituido con hasta tres $NR^{2c}R^{2d}$..." fue cambiada por: " **R^{2a} es C_6 o C_{10} arilo optativamente sustituido con hasta tres $NR^{2c}R^{2d}$...**". La corrección realizada se sustenta en el hecho que dentro de la estructura química **XIV** del párrafo original [0391], nuevo párrafo [0389], en la cual se basa la reivindicación 72, no aparece el término " Q ". Resulta importante aclarar que la definición de " R^{2a} " aparece claramente soportada por lo especificado en el párrafo original [0397], nuevo párrafo [0395]. En este mismo sentido, el grupo sustituyente " Q " presente en la estructura química **XIV** de la reivindicación 72 fue cambiada por la variable " R^{2a} ", corrección debidamente soportada como se comentó previamente, por los párrafos originales [0391] y [0397], nuevos párrafos [0389] y [0395].

844
594

- Se eliminaron las definiciones de R^{10} y R^{11} de la reivindicación 73 (literal e completo), debido a que éstas dos variables no son descritas en la fórmula estructural **XV** a la que hacen referencia y por tanto, su definición no es necesaria. Como consecuencia de esto, los literales de ésta reivindicación nombrados originalmente como (f) y (g) fueron renombrados como (e) y (f) respectivamente.
- Se eliminó la definición " $p = 0$ o 1 " de las reivindicación 195, 197 y 200. Ya que la variable " p " no aparece en la estructura química descrita por lo que su definición no es necesaria.

(c) Modificaciones en la descripción que se señalan a continuación:

- El párrafo original [0106] fue eliminado totalmente. En este caso, la variable " p " no aparece en la estructura química mostrada en el párrafo original [0099] (numeración no modificada), por lo que su definición no es necesaria.
- El párrafo original [0121] fue eliminado totalmente. En este caso, la variable " p " no aparece en la estructura química mostrada en el párrafo original [0111], nuevo párrafo [0110], por lo que su definición no es necesaria.
- El párrafo original [0410] fue eliminado totalmente. En este caso, las variables " R^{10} y R^{11} " no aparecen en la estructura química XV mostrada en el párrafo original [0404], nuevo párrafo [0402], por lo que sus definiciones no son necesarias.

843
846

- De conformidad con las modificaciones expuestas en los puntos inmediatamente anteriores, se procedió a numerar nuevamente a lo largo de todo el capítulo descriptivo los párrafos originales restantes.
 - En el párrafo original [0062], (numeración no modificada), se reemplazó el término "Q" por el término "R²", de forma que la frase original: "Q es una amina secundaria bicíclica con la estructura:" fue cambiada por: "**R² es una amina secundaria bicíclica con la estructura:**". Esta corrección está soportada por lo especificado en el párrafo original [0351], nuevo párrafo [0349].
 - La variable "Q" presente en la fórmula estructural **XI** del párrafo original [0050] (numeración no modificada), fue cambiada por la variable "R²", corrección soportada por lo especificado en el párrafo original [0339], nuevo párrafo [0337].
- (d) Finalmente, se adicionaron las siguientes nuevas reivindicaciones:
- *Reivindicaciones 213 a 224*, con las cuales se pretende especificar la definición de los grupos sustituyentes **L** y **P2** definidos previamente como parte de los compuestos presentes en las reivindicaciones 173, 177, 181, 185, 188 y 192. Estas nuevas reivindicaciones son debidamente soportadas por lo especificado en los párrafos originales [0093], [0094], [0442] y [0443], nuevos párrafos [0093], [0094], [0439] y [0440] de la descripción de la solicitud.
 - *Reivindicaciones 225 a 227*, con las cuales se pretende especificar tres compuestos químicos diferentes,

846
346

derivados de la estructura química general mostrada en la reivindicación 69. Estas nuevas reivindicaciones son debidamente soportadas por lo especificado en los párrafos originales: [0050]-[0055], [0062]-[0064], [0066], [0069], [0075]-[0077], [0339]-[0341], [0343], [0344], [0346], [0351], [0352], [0354], [0364]-[0366], [0380]-[0390] y [0391]-[0403] de la descripción de la solicitud, que corresponden a los nuevos párrafos: [0050]-[0055], [0062]-[0064], [0066], [0069], [0075]-[0077], [0337]-[0339], [0341], [0342], [0344], [0349], [0350], [0352], [0362]-[0364], [0378]-[0388] y [0389]-[0401] así como por las reivindicaciones originales 70 a 72.

De manera especial, me permito manifestar al señor Examinador que las anteriores modificaciones **no amplían** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, toda vez que las mismas solamente obedecen a aclarar y limitar aún más el alcance de la descripción y del capítulo reivindicatorio, y a subsanar algunos errores evidentes de transcripción ocurridos durante la preparación del texto final que fue originalmente presentado.

3. Anexo me permito presentar:

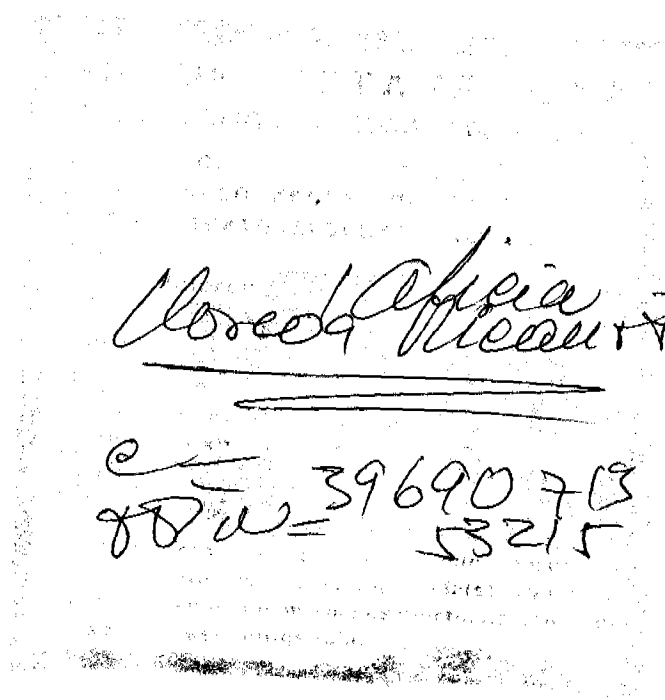
- (a) Formulario único de modificaciones y correcciones; y
- (b) Recibo número 07-66.329, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (c) Copia de la nueva descripción y del nuevo capítulo reivindicatorio que reemplazan a los documentos originalmente presentados con la solicitud de 18 de Septiembre de 2006, en los cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

847
847

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215


Lloreda Ricaurte
C.C. No. 39690713
T.P. 53215


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: **INTERMUNE, INC.**, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Dirección: 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, CA 94005, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3 264270

Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: Brisbane, Estado de California, Estados Unidos de América.

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No.5-83 5º Piso

Teléfono: 3 264270

Fax: 2 126426

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.690.713 TP 53.215

④

Número de expediente:

06-093.545

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada modificación a la descripción y al capítulo reivindicatorio.

⑥

Comprobante de pago No. 07 - 66.329

Fecha 16-08-07

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

849
849

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 66,329
FECHA : AGOSTO 16 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47999442	16/08/2007	990,000.00

***** CONCEPTO *****

CONT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
			TOTAL : \$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

8

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

880
800

COMPUESTOS MACROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE LA
REPLICACIÓN VIRAL

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

En diversas realizaciones se proveen compuestos de las Fórmulas generales I-XIX, así como composiciones, entre las que se incluyen composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto de la invención. Las realizaciones proveen además métodos de tratamiento, que incluyen métodos de tratamiento de infecciones flavivirales, que incluyen la infección por el virus de hepatitis C y métodos de tratar la fibrosis hepática. Los métodos consisten en general en la administración a un individuo que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención.

857
801

COMPUESTOS MACROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN VIRAL

Referencia a solicitudes relacionadas

[0001] La presente solicitud es continuación parcial de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 11/064.445, presentada el 23 de febrero de 2005, que es una continuación de la PCT/US04/33970, presentada el 13 de octubre de 2004, que reivindica el beneficio de prioridad en virtud del 35 U.S.C. § 119(e) para la Solicitud Provisoria de Patente de los Estados Unidos No. 60/511.541, presentada el 14 de octubre de 2003 y la Solicitud Provisoria de Patente de los Estados Unidos No. 60/612.460, presentada el 22 de septiembre de 2004; la presente solicitud también reivindica el beneficio de prioridad para la Solicitud Provisoria de Patente de los Estados Unidos No. 60/612.381, presentada el 22 de septiembre de 2004; Solicitud Provisoria de Patente de los Estados Unidos No. 60/562.418, presentada el 14 de abril de 2004; y la Solicitud Provisoria de Patente de los Estados Unidos No. 60/558.161, presentada el 30 de marzo de 2004; todas las cuales quedan incorporadas en su totalidad a la presente mediante referencia.

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

[0002] La presente invención se relaciona con compuestos, procesos para su síntesis, composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de infecciones flavivirales, tales como la infección por virus de la hepatitis C (HCV). En particular, la presente invención suministra novedosos análogos peptídicos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos análogos y métodos para usar esos análogos en el tratamiento de la infección flaviviral.

852
352

Descripción del arte relacionado

[0003] La infección por virus de la hepatitis C (HCV) es la infección hematológica crónica más común en los Estados Unidos. Si bien el número de nuevas infecciones ha declinado, el peso que significa la infección crónica es sustancial, estimando los Centros para el Control de Enfermedades en 3,9 millones (1,8%) las personas infectadas en los Estados Unidos. La enfermedad hepática crónica ocupa el décimo lugar entre las primeras causas de muerte en adultos en los Estados Unidos, y es la causa de aproximadamente 25.000 muertes anuales, que equivalen a aproximadamente el 1% de las muertes por toda causa. Los estudios indican que aproximadamente el 40% de las enfermedades hepáticas crónicas están relacionadas con el HCV, lo que arroja un total estimado de 8.000 – 10.000 muertes anuales. La enfermedad hepática terminal asociada al HCV es la indicación más frecuente de trasplante hepático en adultos.

[0004] La terapia antiviral de la hepatitis crónica C registró una rápida evolución en la última década, observándose significativos adelantos en la eficacia del tratamiento. No obstante, incluso con la terapia combinada usando peginterferón alfa más ribavirina, en el 40% al 50% de los pacientes fracasa el tratamiento, es decir, son no respondedores o recidivantes. Estos pacientes carecen actualmente de una alternativa terapéutica efectiva. En particular, los pacientes que tienen fibrosis avanzada o cirrosis diagnosticada por biopsia están en riesgo significativo de desarrollar complicaciones de la enfermedad hepática avanzada, incluyendo ascitis, ictericia, hemorragias varicosas, encefalopatía e insuficiencia hepática progresiva, así como un marcado aumento del riesgo de carcinoma hepatocelular.

853
853

[0005] La elevada prevalencia de la infección crónica por HCV tiene importantes consecuencias de salud pública por la carga futura que representa la enfermedad hepática crónica en los Estados Unidos. Los datos derivados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ['National Health and Nutrition Examination Survey'] (NHANES III) indican que entre fines de la década de 1960 hasta comienzos de la de 1980 se produjo un importante aumento de la tasa de nuevas infecciones por HCV, particularmente entre personas de 20 a 40 años de edad. Se calcula que el número de personas con infección HCV de larga data, de 20 años o más, podría aumentar a más del cuádruple entre 1990 y 2015, pasando de 750.000 a más de 3 millones. El aumento porcentual entre las personas infectadas de 30 a 40 años de edad sería aún mayor. Como el riesgo de la enfermedad hepática crónica por HCV guarda relación con la duración de la infección, aumentando progresivamente el riesgo de cirrosis en personas infectadas durante más de 20 años, este incremento del número de personas con infección HCV prolongada puede acompañarse de un incremento sustancial de la morbilidad y mortalidad por cirrosis en los pacientes que se infectaron entre los años 1965-1985.

[0006] El HCV es un virus ARN con cadena positiva con envoltura de la familia Flaviviridae. El genoma de la cadena simple de ARN del HCV tiene aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y posee un marco de lectura abierta (ORF) que codifica para una única gran poliproteína de alrededor de 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta proteína es clivada en múltiples sitios por proteasas celulares y virales, produciendo 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,

8/34
25/9

NS4B, NS5A y NS5B) es realizada por dos proteasas virales. La primera proteasa viral hace el clivaje en la unión NS2-NS3 de la poliproteína. La segunda proteasa viral es la serina proteasa contenida en la región N-terminal de la NS3 (denominada en la presente "proteasa NS3"). La proteasa NS3 media todos los eventos posteriores de clivaje en sitios 'corriente a bajo' respecto de la posición de NS3 en la poliproteína (es decir, sitios ubicados entre la terminación C de NS3 y la terminación C de la poliproteína). La proteasa NS3 exhibe actividad tanto en la forma cis, en el sitio de clivaje NS3-NS4, como en la forma trans, en los restantes sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B. Se cree que la proteína NS4A desempeña múltiples funciones, actuando como un cofactor de la proteasa NS3 y, posiblemente, colaborando en la localización de la membrana de la NS3 y otros componentes de la replicasa viral. Apparently, la formación del complejo entre NS3 y NS4A es necesaria para el procesamiento de los eventos mediados por la NS3 y aumenta la eficiencia proteolítica en todos los sitios reconocidos por la NS3. La proteasa NS3 también exhibe actividades de nucleósido trifosfatasa y de ARN helicasa. La NS5B es una polimerasa ARN ARN dependiente que participa en la replicación del HCV ARN.

Literatura

[0007] METAVIR (1994) *Hepatology* 20:15-20; Brunt (2000) *Hepatology* 31:241-246; Alpini (1997) *J. Hepatology* 27:371-380; Baroni et al. (1996) *Hepatology* 23:1189-1199; Czaja et al. (1989) *Hepatology* 10:795-800; Grossman et al. (1998) *J. Gastroenterol. Hepatology* 13:1058-1060; Rockey and Chung (1994) *J. Invest. Med.* 42:660-670; Sakaida et al. (1998) *J. Hepatology* 28:471-479; Shi et al. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:10663-10668; Baroni et al. (1999) *Liver*

855
200

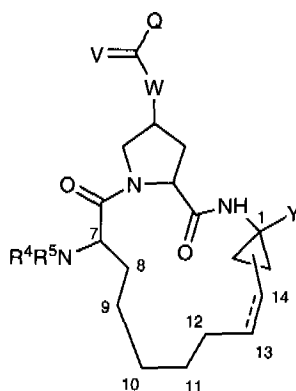
19:212-219; Lortat-Jacob et al. (1997) *J. Hepatol.* 26:894-903; Llorent et al. (1996) *J. Hepatol.* 24:555-563; U.S. Patent No. 5,082,659; European Patent Application EP 294,160; U.S. Patent No. 4,806,347; Balish et al. (1992) *J. Infect. Diseases* 166:1401-1403; Katayama et al. (2001) *J. Viral Hepatitis* 8:180-185; U.S. Patent No. 5,082,659; U.S. Patent No. 5,190,751; U.S. Patent No. 4,806,347; Wandl et al. (1992) *Br. J. Haematol.* 81:516-519; European Patent Application No. 294,160; Canadian Patent No. 1,321,348; European Patent Application 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; U.S. Patentes Nros. 6,172,046; 6,245,740; 5,824,784; 5,372,808; 5,980,884; publicaciones de solicitud de patente internacional WO 96/21468; WO 96/11953; WO 00/59929; WO 00/66623; WO2003/064416; WO2003/064455; WO2003/064456; 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 and Hollinger (1997) *Hepatol.* 26:101S-107S; Wills (1990) *Clin. Pharmacokinet.* 19:390-399; Heathcote et al. (2000) *New Engl. J. Med.* 343:1673-1680; Husa and 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; and 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.

856
306

(2000) *New Engl. J. Med.* 343:1666-1672; U.S. Patent 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; and 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, Japan (1996) (*Antiviral Research*, (1996), 30: 1, A23 (abstract 19)); Steinkuhler et al., *Biochem.*, 37: 8899-8905; Ingallinella et al., *Biochem.*, 37: 8906-8914.

Resumen de la invención

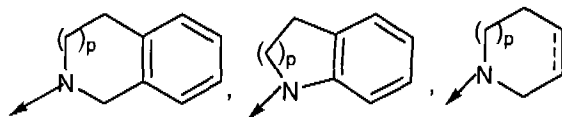
[0008] Las realizaciones proveen un compuesto que tiene la Fórmula I:



I

[0009] donde:

[0010] Q es un anillo central que se selecciona entre:



857
5007

[0011] donde el anillo central puede ser insustituido o sustituido con H, halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo sustituido, C₁₋₆ alcoxi, sustituido C₁₋₆ alcoxi, C_{6 o 10} arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, sulfonamido, urea, tiourea, amido, ceto, carboxilo, carbamilo, sulfuro, sulfóxido, sulfona, amino, alcóxiamino, aciloxiheterocíclico, alquilamino, alquilcarboxi, carbonilo, ciclopropilo espirocíclico, ciclobutilo espirocíclico, ciclopentilo espirocíclico, o ciclohexilo espirocíclico,

[0012] o Q es R¹-R², donde R¹ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, imidazol, isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR⁶R⁷, halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; y R² es H, fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, imidazol, isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR⁶R⁷, halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

858
858

[0013] R^4 es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, fenilo, o bencilo, dicho fenilo o bencilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0014] R^5 es H, C_{1-6} alquilo, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$, o $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

[0015] R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0016] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahidrofurano unido

859
209

a través de la posición C3 o C4 del anillo de tetrahydrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiraniolo unido a través de la Posición C4 del anillo tetrapiraniolo;

[0017] Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo, o R^9 es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^9 es un C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro, NR^6R^7 , $NR^{1a}R^{1b}$, o $(CO)OH$, o R^9 es un anillo heteroaromático optativamente sustituido hasta dos veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, o C_{1-6} alcoxi; o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo;

[0018] donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo,

[0019] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H y C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro,

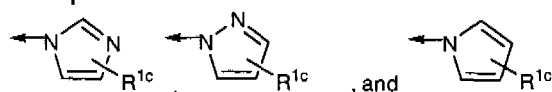
[0020] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, heterociclo, que es una molécula heterocíclica de cinco, seis o siete miembros, saturada o

860
260

insaturada, que contiene desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno, y azufre,

[0021] o $\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ es una amina secundaria de cicloalquilo de tres a seis miembros, que optativamente tiene uno a tres heteroátomos incorporados en el anillo, y que es optativamente sustituido desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo,

[0022] o $\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ es un heteroarilo que se selecciona del grupo compuesto por:



[0023] donde R^{1c} es H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalcoxi, NO_2 , $\text{N}(\text{R}^{1d})_2$, $\text{NH}(\text{CO})\text{R}^{1d}$, o $\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^{1d}$, donde cada R^{1d} es independientemente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-6} cicloalquilo,

[0024] o R^{1c} es $\text{NH}(\text{CO})\text{OR}^{1e}$, donde R^{1e} es C_{1-6} alquilo o C_{3-6} cicloalquilo;

[0025] $p = 0$ o 1 ;

[0026] V se selecciona entre O, S, o NH;

[0027] cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR^{15} , o CR^{15} ; cuando V es NH, W se selecciona entre NR^{15} o CR^{15} , donde R^{15} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0028] las líneas de guiones representan un enlace doble opcional;

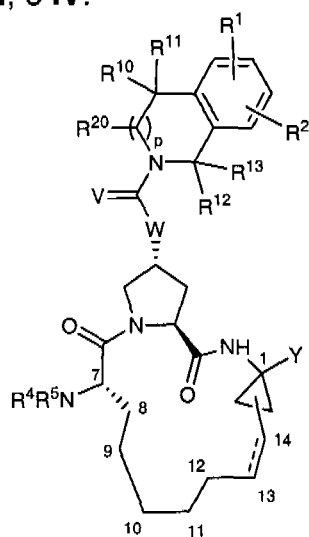
[0029] R^{21} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con

861
jke

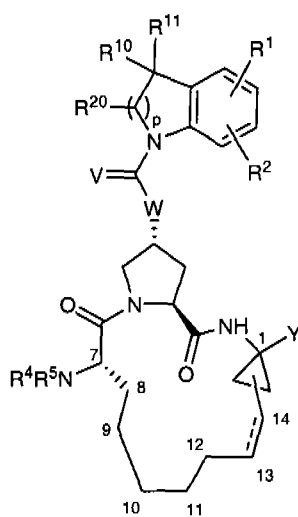
hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{21} es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

[0030] R^{22} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; con la salvedad que el compuesto que tiene la Fórmula I no comprende un compuesto que tiene la Fórmula II, III, o IV como se define a continuación.

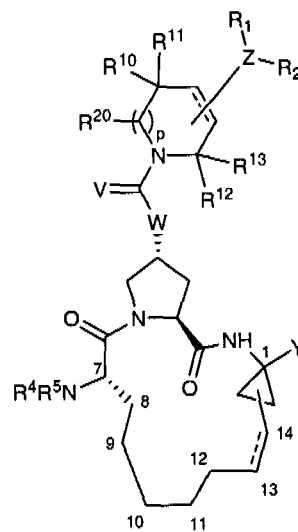
[0031] Las realizaciones proveen un compuesto que tiene la Fórmula II, III, o IV:



II



III



IV

[0032] donde:

362
362

[0033] a) R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{6-10} arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, 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 , $NHS(O)_2R^8$, $CH_nNR^6R^7$, $OCH_nNR^6R^7$, o OCH_nR^9 donde R^9 es imidazolilo o pirazolilo; dicho tienilo, pirimidilo, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6-10} arilo, piridilo, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0034] b) $m = 0, 1, \text{ o } 2$;

[0035] c) R^4 es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo fenilo o bencilo, dicho fenilo o bencilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

863
263

[0036] d) R^5 es H, C_{1-6} alquilo, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$, o $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

[0037] e) R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxí- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0038] f) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahidrofurano unido a través de la posición C3 o C4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la Posición C4 del anillo tetrapiranilo;

[0039] g) Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alcoxi, o fenilo, o R^9 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6}

864
864

alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R⁹ es un a C1-6 alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro, NR⁶R⁷, o (CO)OH, o R⁹ es un anillo heteroaromático optativamente sustituido hasta dos veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, o C₁₋₆ alcoxi; o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo;

[0040] h) R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C_{6 o 10} arilo, hidrox-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, (CH₂)_nNR⁶R⁷, (CH₂)_nC(O)OR¹⁴ donde R¹⁴ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, o C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidrox, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o R¹⁴ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidrox, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidrox-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6 o 10} arilo, en la definición de R¹⁰ y R¹¹ es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidrox, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidrox-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R¹⁰ y R¹¹ se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R¹⁰ y R¹¹ se combinan como O;

[0041] i) p= 0 o 1;

[0042] j) R¹² y R¹³ son cada uno independientemente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C_{6 o 10} arilo, hidrox-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆

865
365

alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6-10} arilo, en la definición de R^{12} y R^{13} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{12} y R^{13} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con $(CH_2)_nOR^8$;

[0043] k) R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{6-10} arilo, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o $(CH_2)_nNR^6R^7$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6-10} arilo, en la definición de R^{12} y R^{13} es

866
866

optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0044] l) n = 1-4;

[0045] m) V se selecciona entre O, S, o NH;

[0046] n) cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR¹⁵, o CR¹⁵; cuando V es NH, W se selecciona entre NR¹⁵ o CR¹⁵, donde R¹⁵ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0047] o) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

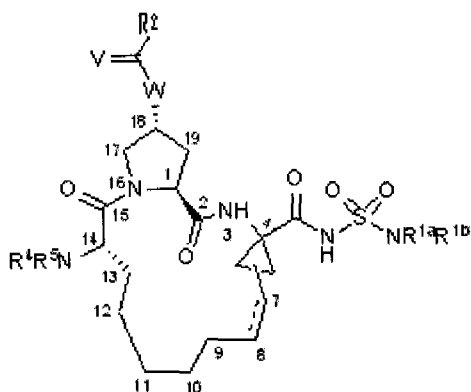
[0048] p) R²¹ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R²¹ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R²¹ es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

[0049] q) R²² es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

867
967

[0050] Las realizaciones proveen un compuesto que tiene la Fórmula

XI:



XI

[0051] donde:

[0052] a) R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo;

[0053] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H y C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

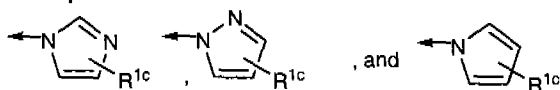
[0054] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H o heterociclo, que es una molécula heterocíclica de cinco, seis o siete miembros, saturada o insaturada, que contiene desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno y azufre;

[0055] o $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina secundaria de cicloalquilo de tres a seis miembros, que optativamente tiene uno a tres heteroátomos incorporados

868
JCS

en el anillo, y que es optativamente sustituido desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, C₁₋₆ alcoxi, amido, o fenilo;

[0056] o NR^{1a}R^{1b} es un heteroarilo que se selecciona del grupo compuesto por:



[0057] donde R^{1c} es H, halo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₃₋₆ cicloalcoxi, NO₂, N(R^{1d})₂, NH(CO)R^{1d}, o NH(CO)NHR^{1d}, donde cada R^{1d} es independientemente H, C₁₋₆ alquilo, o C₃₋₆ cicloalquilo;

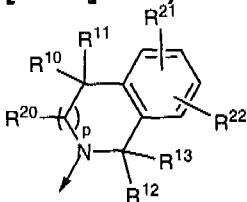
[0058] o R^{1c} es NH(CO)OR^{1e} donde R^{1e} es C₁₋₆ alquilo, o C₃₋₆ cicloalquilo;

[0059] b) W es O o NH;

[0060] c) V se selecciona entre O, S, o NH;

[0061] d) cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR¹⁵, o CR¹⁵; cuando V es NH, W se selecciona entre NR¹⁵ o CR¹⁵, donde R¹⁵ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0062] e) R² es una amina secundaria bicíclica con la estructura:



[0063] donde R²¹ y R²² son cada uno independientemente H, halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₆ o

869
869

₁₀ arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, 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 ($m = 0, 1$ o 2), o $NHS(O)_2R^8$; dicho tienilo, pirimidilo, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_6 o 10 arilo, piridilo, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0064] donde R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_6 o 10 arilo, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, o $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_6 o 10 arilo, en la definición de R^{12} y R^{13} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alqueno,

870
436

C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R¹⁰ y R¹¹ se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R¹⁰ y R¹¹ se combinan como O;

[0065] donde p = 0 o 1;

[0066] donde R¹² y R¹³ son cada uno independientemente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C_{6 o 10} arilo, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, (CH₂)_nNR⁶R⁷, (CH₂)_nC(O)OR¹⁴ donde R¹⁴ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, o C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o R¹⁴ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6 o 10} arilo, en la definición de R¹² y R¹³ es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R¹² y R¹³ se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

[0067] donde R²⁰ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C_{6 o 10} arilo, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, (CH₂)_nNR⁶R⁷, o (CH₂)_nC(O)OR¹⁴ donde R¹⁴ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, o C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, todos los cuales son

871 521

optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6-10} arilo, en la definición de R^{12} y R^{13} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0068] donde $n = 0-4$;

[0069] donde R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alqueno, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0070] o R^2 es $R^{2a}R^{2b}$ cuando $W = NH$ y $V = O$, donde

[0071] R^{2a} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, imidazol, isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres $NR^{2c}R^{2d}$, halo, ciano, nitro,

872
872

hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0072] R^{2b} es H, fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, imidazol, isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR^{2c}R^{2d}, halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0073] dichos R^{2c} y R^{2d} son cada uno independientemente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{2c} y R^{2d} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0074] f) R⁴ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

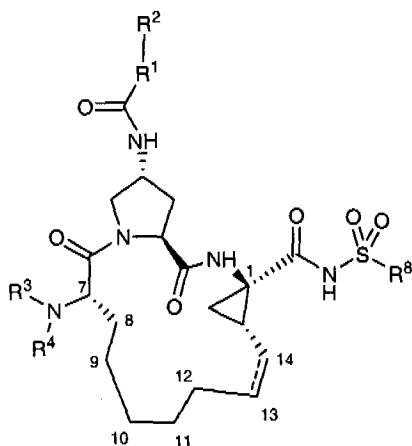
873
825

[0075] g) R^5 es H, C_{1-6} alquilo, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, o $S(O)_2R^8$;

[0076] h) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; y

[0077] i) la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0078] Las realizaciones proveen un compuesto que tiene la Fórmula XVIII:



XVIII

[0079] donde

[0080] a) R^1 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, imidazol, isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol,

874

cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR^5R^6 , halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0081] b) R^2 es H, fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, imidazol, isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR^5R^6 , halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0082] c) R^3 es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0083] d) R^4 es C_{1-6} alquilo, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, o $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$;

[0084] e) R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxí- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido

87/5
875

con hasta 5 fluoro; o R^5 y R^6 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

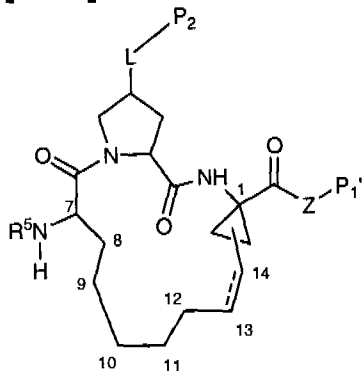
[0085] f) R^7 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos desde una hasta tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^7 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0086] g) R^8 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi; y

[0087] h) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

[0088] o una sal aceptable para uso farmacéutico de los mismos.

[0089] Las realizaciones proveen un compuesto de la fórmula:



[0090] donde:

[0091] a) Z es un grupo configurado para unirse a través de un puente hidrógeno a una unidad proteasa NS3 del imidazol de His57 y para

unirse mediante un puente hidrógeno a un átomo de nitrógeno de Gly137 de una proteasa NS3;

[0092] b) P_1' es un grupo configurado para formar una interacción no polar con al menos una unidad de bolsillo S1' de Ns3 proteasa seleccionada del grupo formado por Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42, y Fe43;

[0093] c) L es un grupo de unión que consiste en entre 1 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por carbono, oxígeno, nitrógeno, hidrógeno, y azufre;

[0094] d) P2 se selecciona entre el grupo formado por arilo insustituido, arilo sustituido, heteroarilo insustituido, heteroarilo sustituido, heterocíclico insustituido y heterocíclico sustituido; P2 está posicionado por L para formar una interacción no polar con al menos una unidad de bolsillo S2 de NS3 proteasa seleccionada del grupo formado por His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81;

[0095] e) la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

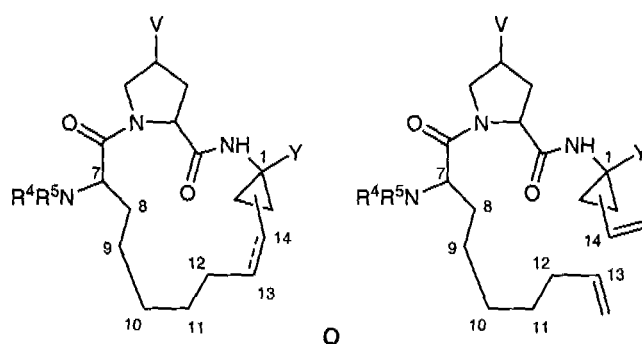
[0096] f) R^5 se selecciona entre el grupo formado por H, $C(O)NR^6R^7$ y $C(O)OR^8$;

[0097] g) R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual

están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo; y

[0098] h) R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahydrofurano unido a través de la posición C3 o C4 del anillo de tetrahydrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C4 del anillo tetrapiranilo; con la salvedad que el compuesto no comprende un compuesto que tiene la Fórmula II, III, o IV según se ha definido.

[0099] Las realizaciones proveen un compuesto que tiene la fórmula:



[0100] donde:

[0101] R^4 es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, fenilo, o bencilo, dicho fenilo o bencilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo,

878
828

C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0102] R⁵ es C₁₋₆ alquilo, C(O)NR⁶R⁷, C(S)NR⁶R⁷, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, S(O)₂R⁸, o (CO)CHR²¹NH(CO)R²²;

[0103] R⁶ y R⁷ son cada uno en forma independiente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R⁶ y R⁷ se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0104] R⁸ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o R⁸ es C₆ o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R⁸ es C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R⁸ es un anillo de tetrahydrofurano unido a través de la posición C3 o C4 del anillo de tetrahydrofurano; o R⁸ es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C4 del anillo tetrapiranilo;

[0105] Y es una sulfonimida de la fórmula -C(O)NHS(O)₂R⁹, donde R⁹ es C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por

879
879

hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, o C₁₋₃ alcoxi, o Y es un ácido carboxílico

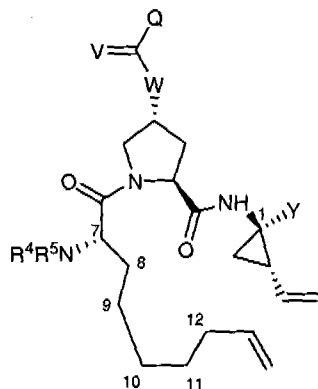
[0106] V se selecciona entre OH, SH, o NH₂;

[0107] la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

[0108] R²¹ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R²¹ es C₆₋₁₀ arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R²¹ es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

[0109] R²² es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

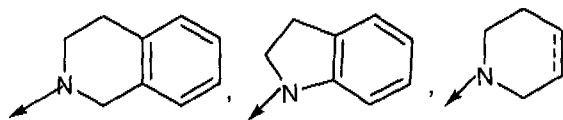
[0110] Las realizaciones proveen un compuesto que tiene la fórmula:



[0111] donde:

880
880

[0112] Q es un anillo central que se selecciona entre:



[0113] donde el anillo central puede ser sustituido o insustituido H, halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo, sustituido C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, sustituido C_{1-6} alcoxi, C_6 o 10 arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, sulfonamido, urea, tiourea, amido, ceto, carboxilo, carbamilo, sulfuro, sulfóxido, sulfona, amino, alcoxiamino, aciloxiheterociclilo, alquilamino, alquilcarboxi, carbonilo, ciclopropilo espirocíclico, ciclobutilo espirocíclico, ciclopentilo espirocíclico, o ciclohexilo espirocíclico,

[0114] o Q es R^1-R^2 , donde R^1 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, imidazol, isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR^6R^7 , halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; y R^2 es H, fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, imidazol, isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR^6R^7 , halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6}

881
881

alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0115] R⁴ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, fenilo, o bencilo, dicho fenilo o bencilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0116] R⁵ es C₁₋₆ alquilo, C(O)NR⁶R⁷, C(S)NR⁶R⁷, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, S(O)₂R⁸, o (CO)CHR²¹NH(CO)R²²;

[0117] R⁶ y R⁷ son cada uno en forma independiente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R⁶ y R⁷ se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0118] R⁸ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o R⁸ es C₆ o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R⁸ es C₁₋₆ alquilo optativamente

882
882

sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahydrofurano unido a través de la posición C3 o C4 del anillo de tetrahydrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiraniilo unido a través de la posición C4 del anillo tetrapiraniilo;

[0119] Y es $COOR^9$, donde R^9 es C_{1-6} alquilo; o Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{1-3} alcoxi, o Y es un ácido carboxílico

[0120] V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S, o NH;

[0121] la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

[0122] R^{21} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueniilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{21} es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

[0123] R^{22} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

883
883

[0124] Las realizaciones proveen farmaceutical composiciones que comprenden compuestos preferidos y vehículos aceptables para uso farmacéutico.

[0125] Las realizaciones proveen un método de tratar a la infección por el virus de hetatitis C en un individuo, donde el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de los compuestos preferidos.

[0126] Las realizaciones proveen un método de aumentar la función hepática en un individuo, donde el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de los compuestos preferidos.

[0127] Las realizaciones proveen a método de aumentar la función hepática en un individuo que tiene una infección por el virus de hepatitis C, donde el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de los compuestos preferidos.

[0128] Las fórmulas químicas que representan los compuestos descritos en la presente también representan sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos, ésteres, y derivados profármaco de los mismos.

Descripción Detallada de la Realización Preferida

Definiciones

[0129] Como se usa aquí, el término "fibrosis hepática", que aquí se usa de manera intercambiable con "fibrosis de hígado", se refiere al crecimiento de tejido cicatrizal en el hígado que puede ocurrir en el contexto de una infección como hepatitis crónica.

[0130] Los términos "individuo", "huésped", "sujeto", y "paciente" se usan aquí de manera intercambiable, y se refieren a un mamífero, que incluye, pero no se limita a, primates, incluyendo simios y humanos.

884
350

[0131] Como se usa aquí, el término "función hepática" se refiere a la función normal del hígado, que incluye, pero no se limita a, una función de síntesis, que incluye, pero no taxativamente, la síntesis de proteínas tales como proteínas séricas (por ejemplo albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa, γ -glutamiltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol, y síntesis de ácidos biliares; una función hepática metabólica, que incluye, pero no se limita a, metabolismo de carbohidratos, metabolismo de aminoácidos y de amonio, metabolismo hormonal, y metabolismo lipídico; detoxificación de drogas exógenas, ; una función hemodinámica, que incluye la hemodinamia esplénica y portal; y lo relacionado.

[0132] Como aquí se usa, los términos "inhibidor de proteasa HCV NS3" y "inhibidor de proteasa NS3" se refieren a cualquier agente que inhiba la actividad proteasa del complejo HCV NS3/NS4. A menos que se diga específicamente, el término "inhibidor NS3" se usa de manera intercambiable con los términos "inhibidor de proteasa HCV NS3" e "inhibidor de proteasa NS3".

[0133] Como aquí se usa, el término "poliol" o "poli-ol" denota un carbohidrato que incluye al menos dos hidroxilos unidos a átomos de carbono, e incluye azúcares, (azúcares reductores y no reductores), azúcares alcohólicos y azúcares ácidos. Ejemplos de polioles incluyen azúcares alcohólicos como el manitol y la trehalosa, y poliéteres. Un "azúcar reductor" es uno que contiene un grupo hemiacetalico que puede reducir iones metálicos o reaccionar covalentemente con lisina u otro grupo amino de proteínas, y un

885
880

“azúcar no reductor” es uno que no tiene estas propiedades de un azúcar reductor. Ejemplo de azúcares reductores son fructosa, manosa, maltosa, lactosa, arabinosa, xilosa, ribosa, rhamnosa, galactosa y glucosa. Dentro de los azúcares no reductores, se incluye a sucrosa, trehalosa, sorbosa, melezitosa, y rafinosa. Manitol, xilitol, eritritol, treitol, sorbitol y glicerol son ejemplo de azúcares alcohólicos. Como azúcares ácidos, estos incluyen a L-gluconato y sales metálicas.

[0134] El término “poliéter” como aquí se usa, denota un hidrato de carbono que contiene al menos tres enlaces éter. Entre los poliéteres se puede incluir a otros grupos funcionales. Entre los poliéteres se incluye al polietilenglicol (PEG).

[0135] El término “respuesta viral sostenida” (SVR; también llamada “respuesta sostenida” o “respuesta duradera”), como aquí se usa, se refiere a la respuesta de un individuo a un régimen de tratamiento por infección de HCV, en términos de título de HCV sérico. Generalmente, una 2Respuesta viral sostenida” se refiere a RNA de HCV que no se encuentra detectable (por ejemplo menos de aproximadamente 500, menos de aproximadamente 200 o menos de aproximadamente 100 copias del genoma por mililitro de suero) en el suero del paciente durante un periodo de al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente dos meses, al menos aproximadamente tres meses, al menos aproximadamente cuatro meses, al menos aproximadamente cinco meses o al menos aproximadamente seis meses posteriores a la cesación del tratamiento.

[0136] Los “pacientes con falla de tratamiento” como aquí se usa, generalmente se refiere a pacientes infectados con HCV que han fallado en la

886
886

respuesta a la terapia para HCV, (llamados "no respondedores") o quienes inicialmente hayan respondido a terapia previa, pero en quienes la respuesta terapéutica no se mantuvo (llamados "recaídos"). La terapia previa generalmente puede incluir tratamiento con monoterapia con IFN- α o terapia combinada con IFN- α , donde la terapia combinada puede incluir administración de IFN- α y un agente antiviral tal como ribavirina.

[0137] Como aquí se usa, los términos "tratamiento", "tratado" y similares, se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir completamente o parcialmente una enfermedad o sus síntomas y/o puede ser terapéutica en términos de una parcial o completa cura para una enfermedad y/o un efecto adverso atribuible a la enfermedad. "Tratamiento", como aquí se usa, cubre cualquier tratamiento de la enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) la prevención de ocurrencia de la enfermedad en un sujeto el cual puede estar predispuesto a la enfermedad pero que no ha sido diagnosticado como que la tiene; (b) la inhibición de la enfermedad, por ejemplo la detención de su desarrollo; y (c) alivio de la enfermedad, por ejemplo causando una regresión de la enfermedad.

[0138] Los términos "individuo", "huésped", "sujeto", y "paciente" son usados aquí de manera intercambiable, y se refieren a un mamífero, que incluye, pero no se limita a, murinos, simios, humanos, animales mamíferos de granja, animales mamíferos de deporte, y mamíferos mascotas.

[0139] Como aquí se usa, el término "pirfenidona" se refiere a 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona. Como aquí se usa, el término "análogo de pirfenidona" se refiere a cualquier compuesto de Formula I, IIA o IIB en la

887
882

sección intitulada "Pirfenidona y sus Análogos" que esta debajo. Un "análogo específico de pirfenidona", y todas sus variantes gramaticales, se refieren, y se limitan a, todos y cada uno de los análogos de pirfenidona que se muestran en la Tabla 1 en la sección intitulada "Pirfenidona y sus Análogos" que esta debajo.

[0140] Como aquí se usa, el término "agonista de receptor de Tipo I de Interferón" se refiere a cualquier ligando de origen natural o de origen no natural del receptor de Tipo I de interferón humano, el cual se liga a, y provoca una traducción de señal a través del receptor. Los agonistas de receptor de Tipo I de interferón incluyen interferones, que incluyen interferones de origen natural, interferones modificados, interferones sintéticos, interferones pegylados, proteínas de fusión que comprenden un interferón y una proteína heteróloga, interferones mezclados; anticuerpos específicos para un receptor de interferón; agonistas químicos no peptídicos; y similares.

[0141] Como aquí se usa, el término "agonista de receptor de Tipo II de interferón" se refiere a cualquier ligando del receptor de Tipo II de interferón humano, de origen natural o de origen no natural, que se liga a, y que causa una traducción de señal a través del receptor. Agonistas de receptor de Tipo II de interferón incluye a interferón- γ humano nativo, especies de IFN- γ recombinante, especies glicosiladas de IFN- γ , especies pegiladas de IFN- γ , especies modificadas o variantes de IFN- γ , proteínas de fusión de IFN- γ , anticuerpos agonistas específicos para el receptor, agonistas no peptídicos, y similares.

[0142] Como aquí se usa, el término "agonista de receptor de Tipo III de interferón" se refiere a cualquier ligando de receptor α de IL-28

888
888

humano, de origen natural o de origen no natural ("IL-28R"), cuya secuencia de aminoácidos es descrita por Sheppard, et al., infra., que se liga a, y que causa una traducción de señal a través del receptor.

[0143] Como aquí se usa, el término "agonista de receptor de interferón" se refiere a cualquier agonista de receptor de Tipo I de interferón, agonista de receptor de Tipo II de interferón, o agonista de receptor de Tipo III de interferón.

[0144] El término "evento de dosificación" como se usa aquí, se refiere a la administración de un agente antiviral a un paciente que lo necesite, el cual eventualmente puede abarcar una o mas descargas de una agente antiviral desde un dispositivo de administración de droga. Por lo tanto, el término "evento de dosis", como aquí se usa, incluye, pero no se limita a, la implementación de un dispositivo de administración continua, (por ejemplo una bomba u otro sistema de descargas inyectables controladas); una inyección subcutánea simple seguida de la implementación de un sistema de administración continua.

[0145] "Administración continua" tal como aquí se usa, (por ejemplo en el contexto de "administración continua de una sustancia a un tejido) tiene el significado de referirse al movimiento de droga desde el sitio de administración, por ejemplo hacia dentro de un tejido en una forma que provea una administración de una cantidad deseada de sustancia dentro del tejido, durante un periodo de tiempo seleccionado, donde aproximadamente la misma cantidad de droga se recibe por parte del paciente cada minuto durante el periodo de tiempo seleccionado.

889
889

[0146] "Descarga controlada" tal como aquí se usa, (por ejemplo en el contexto de "descarga controlada de droga") abarca la descarga de sustrato (por ejemplo, un agonista de receptor Tipo I o Tipo III de interferón, por ejemplo de IFN- α) a una velocidad seleccionada o controlada de alguna manera, el intervalo, y/o la cantidad, la cual no está sustancialmente influida por el ambiente de uso. "Descarga controlada" abarca entonces, pero no necesariamente se limita a, una administración sustancialmente continua, y una administración siguiendo un patrón (por ejemplo, administración intermitente durante un periodo de tiempo que se interrumpe por intervalos de tiempo regulares o irregulares).

[0147] "Siguiendo un patrón" o "temporal" como se usan en el contexto de administración de droga, abarca la administración de la droga siguiendo un patrón, generalmente un patrón sustancialmente regular, sobre un periodo de tiempo preseleccionado (por ejemplo una inyección de bolo). Administración de droga "siguiendo un patrón" o "temporal" abarca la administración de droga a una velocidad o rango de velocidades crecientes, decrecientes, sustancialmente constantes, o pulsátiles (por ejemplo cantidad de droga por unidad de tiempo, o volumen de formulación de droga por unidad de tiempo), y posteriormente abarca una administración que es continua o sustancialmente continua, o crónica.

[0148] El término "dispositivo de administración controlada de droga" abarca cualquier dispositivo donde la administración (por ejemplo la velocidad, tiempo de descarga) de una droga u otra sustancia deseada que está contenida en él esta controlada por o determinada por el dispositivo en si

89/0 89/0

mismo, y o esta sustancialmente influenciada por el ambiente de uso, o se descarga a una velocidad que es reproducible dentro del ambiente de uso.

[0149] Por "sustancialmente continuo" tal como se usa, por ejemplo, en el contexto de "infusión sustancialmente continua" o "administración sustancialmente continua" se entiende como la administración de droga en una manera que es sustancialmente ininterrumpida durante un periodo de administración de droga preseleccionado, donde la cantidad de droga recibida por el paciente durante cualquier intervalos de 8 horas en el periodo preseleccionado nunca cae a cero. Más aun, administración de droga "sustancialmente continua" puede además abarcar la administración de droga a una velocidad o rango de velocidades sustancialmente constante (por ejemplo, cantidad de droga por unidad de tiempo, o volumen de formulación de droga por unidad de tiempo) la cual es sustancialmente ininterrumpida durante un periodo de tiempo preseleccionado.

[0150] "Estado sustancialmente estacionario" como se usa en el contexto de un parámetro biológico que puede variar en función del tiempo, se entiende como el parámetro biológico que exhibe un valor sustancialmente constante en el curso del tiempo, tal como el área bajo la curva definida por el valor del parámetro biológico como función del tiempo durante cualquier periodo de 8 horas durante el curso de tiempo (AUC8hr), y que no esta mas que aproximadamente un 20% por arriba o aproximadamente 20% por debajo, y preferiblemente, no mas de aproximadamente 15% por arriba y aproximadamente 15% por debajo, y mas preferiblemente no mas de 10% por arriba y 10% por abajo del área promedio bajo la curva del parámetro biológico durante un periodo de 8 horas durante el curso del tiempo (AUC8hr). El

891 891

AUC8hr promedio está definido como cociente (q) del área bajo la curva del parámetro biológico durante el curso completo de tiempo (AUCtotal), dividido por el numero de intervalos de 8 horas que hay en el tiempo total (total/3 días), esto es $q = (AUCtotal)/(total/3días)$. Por ejemplo, en el contexto de una concentración sérica de una droga, la concentración sérica de la droga se mantiene en un estado sustancialmente estacionario durante el curso de tiempo cuando el área bajo la curva de la concentración sérica de la droga en el tiempo, durante cualquier periodo de 8 horas durante el curso de tiempo (AUC8hr) no es mas de aproximadamente 20% por arriba y 20% por debajo que el área promedio bajo la curva de la concentración sérica de la droga , durante un periodo de 8 horas en el curso del tiempo (AUC8hr promedio), esto es, el AUC8hr no es mas de 20% por arriba o 20% por debajo que el AUC8hr promedio para la concentración sérica de la droga durante el curso del tiempo.

[0151] Como aquí se usa, "enlace de hidrógeno" se refiere a una fuerza atractiva entre un átomo electronegativo (como oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno) y un átomo de hidrogeno, el cual está ligado covalentemente a otro átomo electronegativo (como oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno). Ver, por ejemplo, Stryer et al, "Biochemistry", Quinta Edición 2002, Freeman & Co. N.Y. Típicamente, el enlace de hidrógeno es entre un átomo de hidrógeno y dos electrones no compartidos de otro átomo. Un enlace de hidrógeno entre hidrógeno y un átomo electronegativo ligado al hidrógeno no covalentemente puede estar presente cuando el átomo de hidrógeno esta a una distancia de aproximadamente 2,5 ángstrom a 3,8 ángstrom del átomo electronegativo unido no covalentemente, y el ángulo formado por los tres átomos (átomo electronegativo unido covalentemente al hidrógeno, hidrógeno,

892812

y átomo electronegativo unido no covalentemente al hidrógeno) se desvía de los 180 grados por aproximadamente 45° o menos. La distancia entre el átomo de hidrógeno y el átomo electronegativo unido no covalentemente al hidrógeno puede llamarse "longitud del enlace de hidrógeno" y el ángulo formado por los tres átomos (átomo electronegativo unido covalentemente al hidrógeno, hidrógeno, y átomo electronegativo unido no covalentemente al hidrógeno) puede nombrarse como "ángulo de enlace de hidrógeno". En algunos casos, se forman enlaces de hidrógeno más fuertes cuando la longitud de enlace de hidrógeno es mas corta; por lo tanto, en algunos casos, las longitudes de los enlaces de hidrógeno pueden estar en un rango de aproximadamente 2,7 ángstrom a aproximadamente 3,6 ángstrom, a aproximadamente 2,9 ángstrom a 3,4 ángstrom. En algunos casos se forman enlaces de hidrógeno más fuertes cuando el ángulo esta más cerca de la linealidad; por lo tanto, en algunos casos, los ángulos de enlace de hidrógeno, se puede desviar de los 180 grados por aproximadamente 25 grados o menos, o por aproximadamente 10 grados o menos.

[152] Como aquí se usa, "interacciones no polares" se refiere a la proximidad de moléculas no polares, o proximidad de moléculas o especies con baja polaridad, lo suficiente para interacciones de van der Waals entre las moléculas y/o lo suficiente para excluir moléculas polares de solvente tales como moléculas de agua. Ver, por ejemplo Stryer et. al. "Biochemistry", Quinta Edición 2002, Freeman & Co. N.Y. Típicamente, la distancia entre átomos (excluyen los átomos de hidrógeno), de especies no polares que interactúan puede estar en el rango de aproximadamente 2,9 ángstrom a aproximadamente 6 ángstrom. En algunos casos, el espacio que separa las

893,93

especies no polares interactuantes es menor que el espacio que acomodaría a una molécula de agua. Como aquí se usa, una especie no polar o con baja polaridad se refiere a especies con bajo momento dipolar (típicamente momentos dipolares menores que el momento dipolar del enlace O-H del agua y del enlace N-H del NH₃) y/o especies que no están típicamente presentes en enlaces de hidrógeno o interacciones electrostáticas. Ejemplo de especies con baja polaridad son alquil, alquenil, y especies aril no sustituidas.

[153] Como aquí se usa, una proteasa de NS3 bolsillo S1' se refiere a una molécula de proteasa NS3 que interacciona con el aminoácido posicionado a un residuo de distancia hacia la terminación C del sitio de clivaje del polipéptido sustrato clivado por la proteasa NS3 (por ejemplo las moléculas de proteasa NS3 que interactúan con el aminoácido S en el polipéptido sustrato DLEVVT-STWVLV). Ejemplos de especies incluyen, pero no se limitan a, átomos del esqueleto peptídico o de las cadenas laterales de los aminoácidos Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42, y Phe43, ver Yao et al. Structure 1999, 7, 1353.

[0154] Como aquí se usa, una proteasa NS3 de bolsillo S2, se refiere a una molécula de proteasa NS3 que interacciona con el aminoácido posicionado a dos residuos hacia terminación N del sitio de clivaje de un polipéptido sustrato clivado por la proteasa NS3 (por ejemplo las moléculas de proteasa NS3 que interaccionan con el aminoácido V en el polipéptido sustrato DLEVVTSTWVLV). Ejemplos de estas especies incluyen a, pero no se limitan a, átomos del esqueleto peptídico o de las cadenas laterales de los aminoácidos His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81, ver Yao. et. al., Structure 1999, 7, 1353.

894

894

[0155] Como aquí se usa, un primer residuo "posicionado por" una segundo residuo se refiere a la orientación espacial del primer residuo que queda determinada por las propiedades del segundo residuo al cual el primer átomo o residuo se halla unido covalentemente. Por ejemplo, una fenil carbono puede posicionar un átomo de oxígeno unido al fenil carbono en una posición espacial tal que el átomo de oxígeno forma un enlace de hidrógeno con un residuo hidroxil en un sitio activo NS3.

[0156] Antes de que las realizaciones sean posteriormente descritas, se debe entender que esta invención no se limita a la realizaciones particulares descritas, tal como pueden, por supuesto, variar. También se debe entender que la terminología usada aquí es con propósito de describir solamente las realizaciones particulares, y no intenta ser limitante.

[0157] Donde se proveen rangos de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta un décimo de la unidad del limite inferior a menos que el contexto dicte claramente otra cosa, el limite superior y el inferior del rango y todo otro valor establecido o intermedio en ese rango establecido es abarcado por las realizaciones. Los valores superior e inferior de estos rangos mas pequeños pueden incluirse independientemente en los rangos más pequeños y también están abarcados dentro de las realizaciones, sujetos a cualquier límite específicamente excluido del rango establecido. Donde el rango establecido incluya uno o ambos limites, los rangos que excluyen a ambos dos límites están también incluidos en las realizaciones.

[0158] A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos que aquí se usan, tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por alguien de conocimiento ordinario en el arte, a

895
890

quien las realizaciones pertenecen. Aunque cualquier método o material similar o equivalente a aquellos descritos aquí puedan ser también usados en la práctica o en las pruebas de las realizaciones, los métodos y materiales preferidos son ahora descritos. Todas las publicaciones aquí mencionadas, están incorporadas como referencias para exponer y describir los métodos y /o materiales en conexión con los cuales las publicaciones se citan.

[0159] Debe notarse que como aquí y en las reivindicaciones del apéndice se usan las formas singulares "un", "y", y "el" incluyen referentes plurales, salvo que el contexto dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo, en referencia a "un método" se incluye una pluralidad de tales métodos y en referencia a "una dosis" se incluye referencia a una o mas dosis y equivalentes de ellas conocidas por los expertos en el arte, a así sucesivamente.

[0160] Las publicaciones aquí mencionadas se proveen solamente en virtud de su fecha de publicación previa a la fecha de archivo de la presente invención. Nada de lo aquí expresado debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tenga derechos prioritarios sobre dicha publicación por fecha previa de invención. Además, las fechas de publicación provistas pueden ser diferentes de las de las verdaderas publicaciones lo cual debe ser confirmado de manera independiente.

[0161] Las realizaciones proveen compuestos de Formula I-XIX, así como composiciones farmacéuticas y formulaciones que comprenden cualquier compuesto de Formula I-XIX. Un compuesto tratado es útil para el tratamiento de infección flaviviral, tal como la infección por HCV y otros desordenes, como se discute mas abajo.

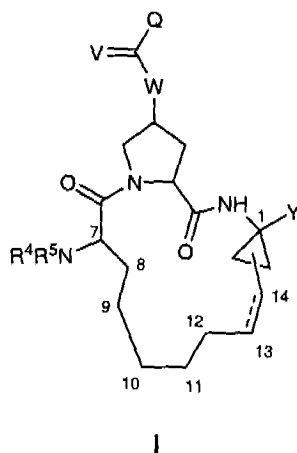
Composiciones

896
896

[0162] Más abajo se describen varias realizaciones de composiciones. Para facilitar la discusión, la descripción de estas realizaciones se divide en Secciones A, B, C, D y E. Varios términos que pueden estar definidos dentro de una Sección particular se entiende que se aplican dentro de esa Sección, y también se aplican en todo lugar donde se haga referencia a esa Sección en particular. Del mismo modo, cualquier referencia, dentro de una sección, a una numeración o marcación en particular debe entenderse como en el contexto del correspondiente esquema de numeración o marcación usado dentro de esa Sección, mas que en el contexto de un esquema de numeración o marcación posiblemente similar o idéntico usado en una Sección no relacionada, a menos que esté indicado.

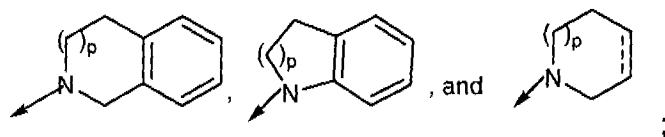
Sección A

[0163] Las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general I:



[0164] donde:

[0165] Q es un anillo central que se selecciona entre:



[0166] donde el anillo central puede ser insustituido o sustituido con H, halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo, sustituido C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, sustituido C₁₋₆ alcoxi, C_{6 o 10} arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, sulfonamido, urea, tiourea, amido, ceto, carboxilo, carbamilo, sulfuro, sulfóxido, sulfona, amino, alcóxiamino, aciloxiheterociclilo, alquilamino, alquilcarboxi, carbonilo, ciclopropilo espirocíclico, ciclobutilo espirocíclico, ciclopentilo espirocíclico, o ciclohexilo espirocíclico,

[0167] o Q es R¹-R², donde R¹ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, imidazol, isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR⁶R⁷, halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; y R² es H, fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, imidazol, isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR⁶R⁷, halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆

898
898

alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0168] R⁴ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, fenilo, o bencilo, dicho fenilo o bencilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0169] R⁵ es H, C₁₋₆ alquilo, C(O)NR⁶R⁷, C(S)NR⁶R⁷, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, S(O)₂R⁸, o (CO)CHR²¹NH(CO)R²²;

[0170] R⁶ y R⁷ son cada uno en forma independiente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R⁶ y R⁷ se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0171] R⁸ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o R⁸ es C₆ o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R⁸ es C₁₋₆ alquilo optativamente

899
899

sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahydrofurano unido a través de la posición C3 o C4 del anillo de tetrahydrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C4 del anillo tetrapiranilo;

[0172] Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo, o R^9 es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^9 es un C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro, NR^6R^7 , $NR^{1a}R^{1b}$, o $(CO)OH$, o R^9 es un anillo heteroaromático optativamente sustituido hasta dos veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, o C_{1-6} alcoxi; o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo;

[0173] donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo,

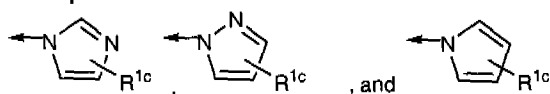
[0174] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H y C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro,

900
900

[0175] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, heterociclo, que es una molécula heterocíclica de cinco, seis o siete miembros, saturada o insaturada, que contiene desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno, y azufre,

[0176] o $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina secundaria de cicloalquilo de tres a seis miembros, que optativamente tiene uno a tres heteroátomos incorporados en el anillo, y que es optativamente sustituido entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo,

[0177] o $NR^{1a}R^{1b}$ es un heteroarilo que se selecciona del grupo compuesto por:



[0178] donde R^{1c} es H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalcoxi, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$, o $NH(CO)NHR^{1d}$, donde cada R^{1d} es independientemente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-6} cicloalquilo,

[0179] o R^{1c} es $NH(CO)OR^{1e}$, donde R^{1e} es C_{1-6} alquilo o C_{3-6} cicloalquilo;

[0180] $p = 0$ o 1 ;

[0181] V se selecciona entre O, S, o NH;

[0182] cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR^{15} , o CR^{15} ; cuando V es NH, W se selecciona entre NR^{15} o CR^{15} , donde R^{15} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

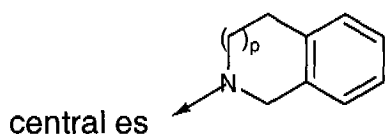
[0183] las líneas de guiones representan un enlace doble opcional;

901
901

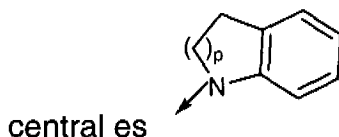
[0184] R^{21} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{21} es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

[0185] R^{22} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

[0186] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general I, en donde el anillo

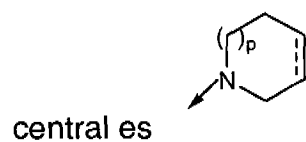


[0187] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general I, en donde el anillo

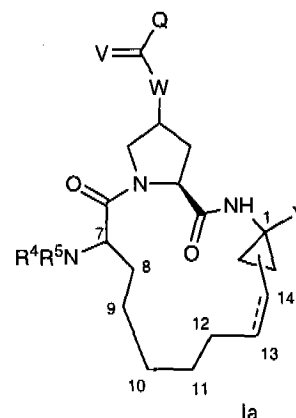


902
102

[0188] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general I, en donde el anillo

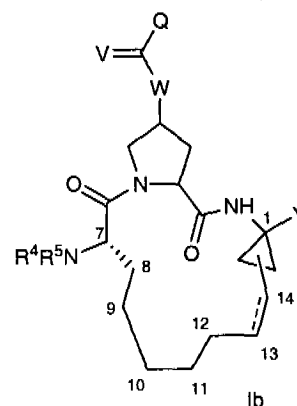


[0189] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección



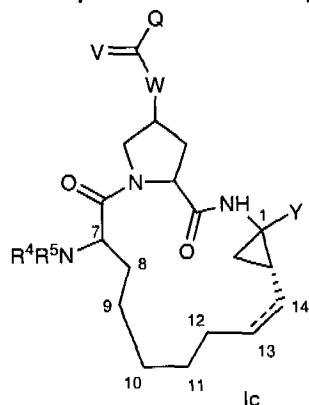
A proveen compuestos que tienen la Fórmula general 1a:

[0190] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección

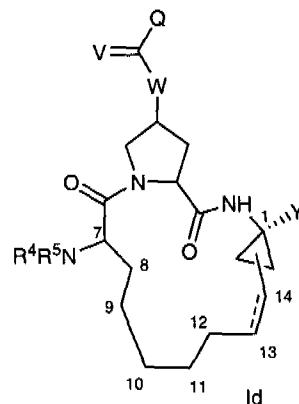


A proveen compuestos que tienen la Fórmula general 1b:

[0191] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general Ic:

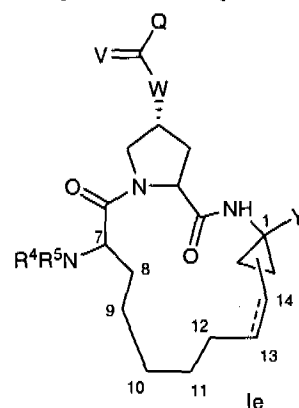


[0192] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección



A proveen compuestos que tienen la Fórmula general Id:

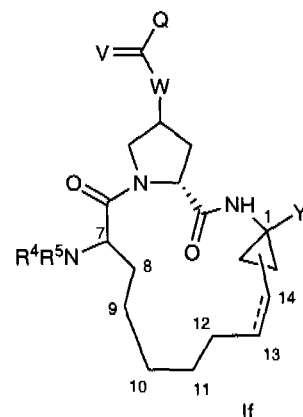
[0193] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección



A proveen compuestos que tienen la Fórmula general le:

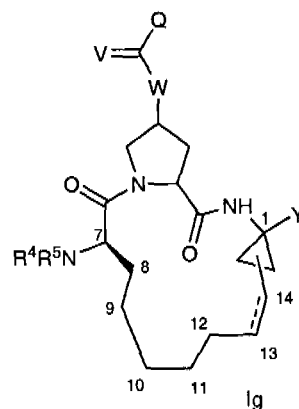
9104
764

[0194] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección



A proveen compuestos que tienen la Fórmula general If:

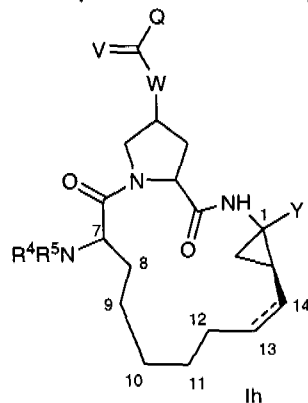
[0195] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección



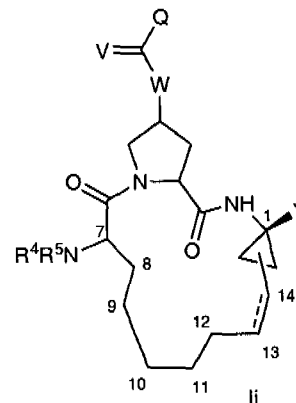
A proveen compuestos que tienen la Fórmula general Ig:

905
902

[0196] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general Ih:

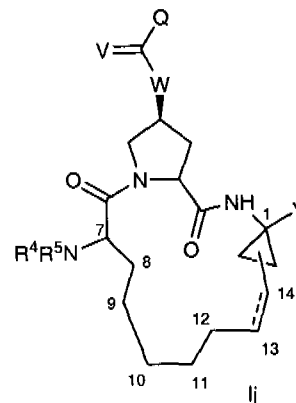


[0197] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección



A proveen compuestos que tienen la Fórmula general Ii:

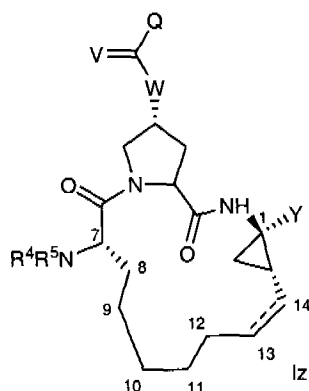
[0198] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección



A proveen compuestos que tienen la Fórmula general Ij:

906
906

[0199] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general Iz:



[0200] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general I, en donde Y es sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 se selecciona entre el grupo formado por C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, y $NR^{1a}R^{1b}$, donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-7} cicloalquilo.

[0201] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general I, en donde el doble enlace C13-C14 es cis.

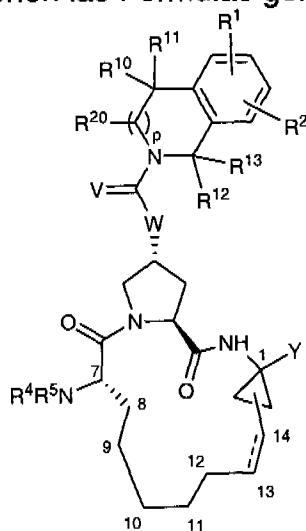
[0202] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección A proveen compuestos que tienen la Fórmula general I, en donde el doble enlace C13-C14 es trans.

[0203] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula general I no incluyen los compuestos que se revelan en la PCT/US04/33970. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula general I no

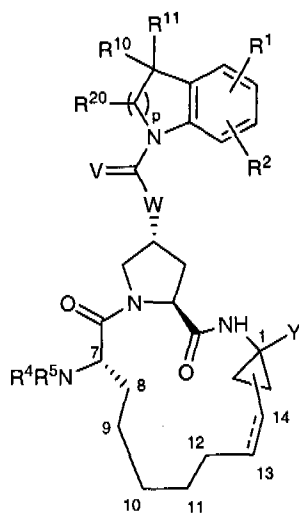
incluyen los compuestos de Fórmulas II, III, y IV en la Sección B a continuación.

Sección B

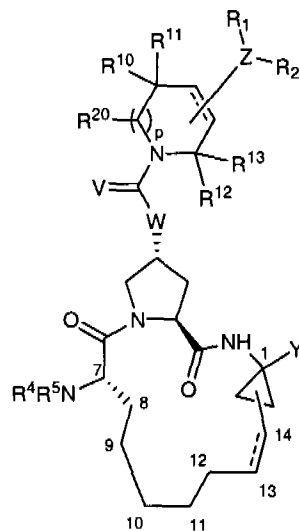
[0204] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen las Fórmulas generales II, III, y IV:



II



III



IV

[0205] donde:

[0206] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_6 o 10 arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, 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 , $NHS(O)_2R^8$, $CH_nNR^6R^7$, $OCH_nNR^6R^7$, o OCH_nR^9 donde R^9 es imidazolilo o pirazolilo; dicho tienilo, pirimidilo, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo,

908
908

C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6 o 10} arilo, piridilo, fenoxi y tiofenoxi en la definición de **R¹** y **R²** son optativamente sustituidos por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0207] m = 0, 1, o 2;

[0208] **R⁴** es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo fenilo o bencilo, dicho fenilo o bencilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0209] **R⁵** es H, C₁₋₆ alquilo, C(O)NR⁶R⁷, C(S)NR⁶R⁷, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, S(O)₂R⁸, o (CO)CHR²¹NH(CO)R²²;

[0210] **R⁶** y **R⁷** son cada uno en forma independiente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o **R⁶** y **R⁷** se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

909
909

[0211] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahidrofurano unido a través de la posición C3 o C4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo tetrapirano unido a través de la posición C4 del anillo tetrapirano;

[0212] Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo, o R^9 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^9 es un **C_{1-6} alquilo** optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro, NR^6R^7 , o $(CO)OH$, o R^9 es un anillo heteroaromático optativamente sustituido hasta dos veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, o C_{1-6} alcoxi; o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo;

[0213] R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_6 o 10 arilo, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$,

910
910

$(CH_2)_n C(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_6 o 10 arilo, en la definición de R^{10} y R^{11} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R^{10} y R^{11} se combinan como O;

[0214] $p = 0$ o 1 ;

[0215] R^{12} y R^{13} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_6 o 10 arilo, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_n NR^6 R^7$, $(CH_2)_n C(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_6 o 10 arilo, en la definición de R^{12} y R^{13} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano,

911
all

nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquénilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R¹² y R¹³ se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R¹² y R¹³ son cada uno en forma independiente C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con (CH₂)_nOR⁸;

[0216] R²⁰ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C_{6 o 10} arilo, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o (CH₂)_nNR⁶R⁷, (CH₂)_nC(O)OR¹⁴ donde R¹⁴ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o R¹⁴ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquénilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6 o 10} arilo, en la definición de R¹² y R¹³ es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquénilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0217] n = 1-4;

[0218] V se selecciona entre O, S, o NH;

[0219] cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR¹⁵, o CR¹⁵; cuando V es NH, W se selecciona entre NR¹⁵ o CR¹⁵, donde R¹⁵ es H, C₁₋₆

9/12
9/12

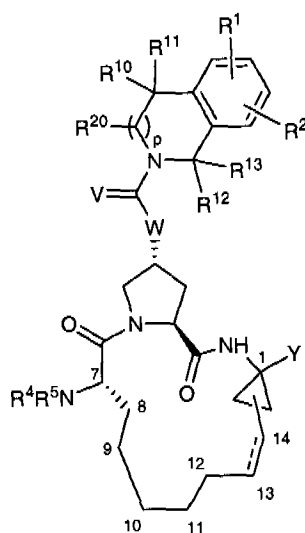
alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0220] la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

[0221] R²¹ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R²¹ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R²¹ es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

[0222] R²² es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

[0223] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general II,



II

[0224] donde:

[0225] R^1 es H, halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0226] R^2 es H, $OCH_nNR^6R^7$, OCH_nR^{16} , halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho R^6 y R^7 en la definición de R^2 siendo cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo; o dicho R^6 y R^7 en la definición de R^2 tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0227] $n = 1-3$;

[0228] $R^4 = H$;

944
94

[0229] R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$ o $C(O)OR^8$, dicho R^6 y R^7 en la definición de R^5 siendo cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo;

[0230] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales están optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahydrofurano unido a través de la posición C3 o C4 del anillo de tetrahydrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C4 del anillo tetrapiranilo;

[0231] Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales están optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo;

[0232] R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son H;

[0233] $p = 0$ o 1 ;

[0234] $V = O$; y

[0235] W se selecciona entre O, NH, o CH_2 .

[0236] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen las Fórmulas generales II, III, y IV, en donde p puede ser 0. En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen las Fórmulas generales II, III, y IV, en donde p puede ser 1.

[0237] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen las Fórmulas generales II, III, y IV, en donde

915
915

cualquiera o ambas de R^1 y R^2 son H. En algunas realizaciones, p es 0. en otras realizaciones p es 1.

[0238] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen las Fórmulas generales II, III, y IV, en donde ni R^1 ni R^2 es H. En algunas realizaciones, p es 0. En otras realizaciones, p es 1.

[0239] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen las Fórmulas generales II, III, y IV, en donde R^2 es $OCH_nNR^6R^7$ o OCH_nR^{16} .

[0240] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen las Fórmulas generales II, III, y IV en donde R^9 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo.

[0241] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen las Fórmulas generales II, III, y IV en donde R^9 es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro.

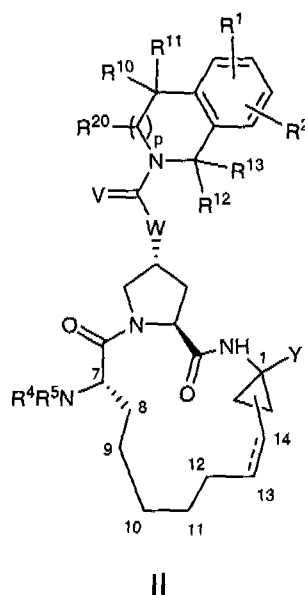
[0242] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen las Fórmulas generales II, III, y IV en donde R^9 es un anillo heteroaromático optativamente sustituido hasta dos veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, o C_{1-6} alcoxi.

916
910

[0243] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen las Fórmulas generales II, III, y IV en donde R^9 es un a C1-6 alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro, NR^6R^7 , o $(CO)OH$.

[0244] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen las Fórmulas generales II, III, y IV en donde la línea de guiones en Fórmula (II), (III), o (IV) representa una ligadura simple.

[0245] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general II:



[0246] donde:

[0247] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_6 o 10 arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, 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 , $C(O)R^8$,

917
917

$C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8 , $NHS(O)_2R^8$, $OCH_nNR^6R^7$, o OCH_nR^{16} donde R^{16} es imidazolilo o pirazolilo; dicho tienilo, pirimidilo, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_6 o 10 arilo, piridilo, fenoxi, y tiofenoxi en la definición de R^1 y R^2 son optativamente sustituidos por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0248] $m = 0, 1, \text{ o } 2$;

[0249] R^4 es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, fenilo, o bencilo, dicho fenilo o bencilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0250] R^5 es H, C_{1-6} alquilo, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$, o $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$;

[0251] R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido

18 918

con hasta 5 fluoro; o R^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0252] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^8 es C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R^8 es un anillo de tetrahydrofurano unido a través de la posición C3 o C4 del anillo de tetrahydrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C4 del anillo tetrapiranilo;

[0253] Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo, o R^9 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o R^9 es un **C_{1-6} alquilo** optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro, NR^6R^7 , o $(CO)OH$, o R^9 es un anillo heteroaromático optativamente sustituido hasta dos veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, o C_{1-6} alcoxi; o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo;

919
919

[0254] R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_6 o 10 arilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, o $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxio, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxio, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_6 o 10 arilo, en la definición de R^{10} y R^{11} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxio, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R^{10} y R^{11} se combinan como O;

[0255] $p = 0$ o 1 ;

[0256] R^{12} y R^{13} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_6 o 10 arilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, o $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxio, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxio, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi,

920
970

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

[0257] R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{6-10} arilo, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, o $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6-10} arilo, en la definición de R^{12} y R^{13} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0258] $n = 0-4$;

[0259] V se selecciona entre O, S, o NH;

92A
921

[0260] cuando **V** es O o S, **W** se selecciona entre O, NR^{15} , o CR^{15} ; cuando **V** es NH, **W** se selecciona entre NR^{15} o CR^{15} , donde R^{15} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

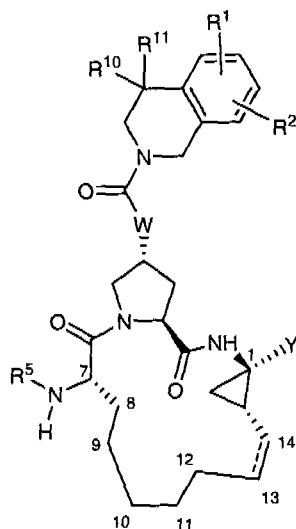
[0261] la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

[0262] R^{21} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo; o R^{21} es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{21} es piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, o tiofenoxi; y

[0263] R^{22} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o fenilo.

[0264] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IIa:

922
927



IIa

[0265] donde:

[0266] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0267] R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

[0268] R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o fenilo;

[0269] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o 3-tetrahidofurilo.

[0270] Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{1-3} alcoxi, o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo;

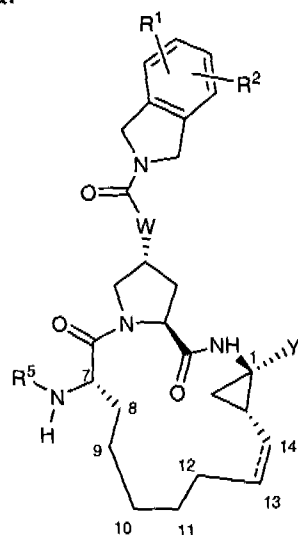
[0271] R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H o C_{1-3} alquilo, o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

923
923

[0272] W se selecciona entre O o NH; y

[0273] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0274] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IIIa:



IIIa

[0275] donde:

[0276] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0277] R^4 es H;

[0278] R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

[0279] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo.

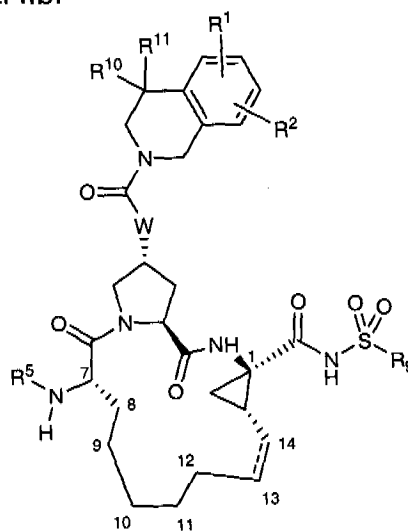
[0280] Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{1-3} alcoxi, o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo;

924 92v

[0281] W se selecciona entre O o NH; y

[0282] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0283] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IIb:



IIb

[0284] donde:

[0285] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0286] R^5 es H, $C(O)OR^8$ o $C(O)NHR^8$;

[0287] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{5-6} cicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo;

[0288] R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

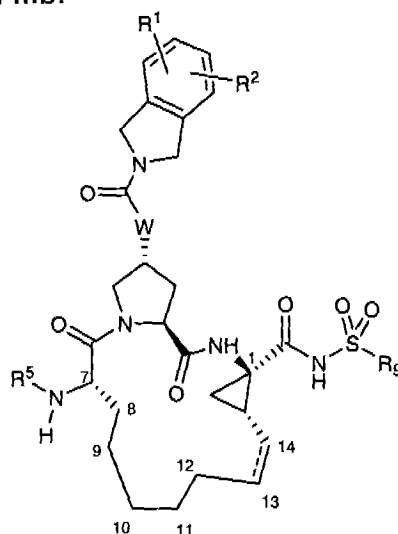
[0289] R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H o C_{1-3} alquilo, o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

[0290] W se selecciona entre O o NH; y

925
920

[0291] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0292] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IIIb:



IIIb

[0293] donde:

[0294] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0295] R^5 es H, $C(O)OR^8$ o $C(O)NHR^8$;

[0296] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{5-6} cicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo;

[0297] R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-5} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

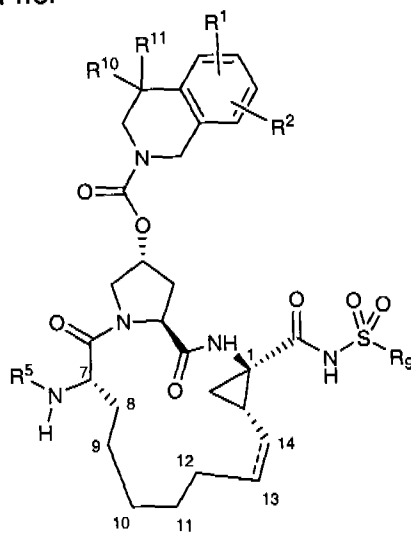
[0298] R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, C_{1-3} alquilo, o C_{4-5} cicloalquilo;

[0299] W se selecciona entre O o NH; y

[0300] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

926
926

[0301] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IIc:



IIc

[0302] donde:

[0303] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, cloro, fluoro, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0304] R^5 es H, $C(O)OR^8$ o $C(O)NHR^8$;

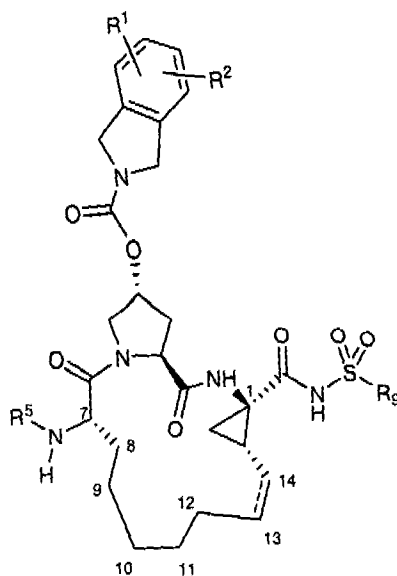
[0305] R^8 es C_{1-6} alquilo o C_{5-6} cicloalquilo;

[0306] R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

(e) R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H o C_{1-3} alquilo, o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo o ciclobutilo; y

(f) la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0307] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IIIc:



IIIc

[0308] donde:

[0309] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, cloro, fluoro, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

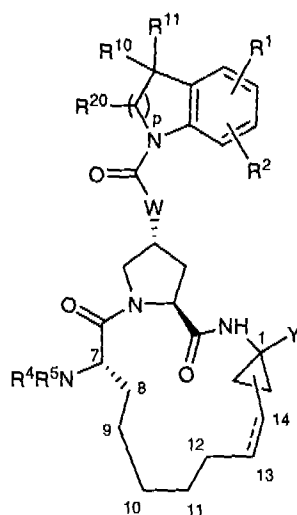
[0310] R^5 es H, $C(O)OR^8$ o $C(O)NHR^8$;

[0311] R^8 es C_{1-6} alquilo o C_{5-6} cicloalquilo;

[0312] R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi; y

[0313] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0314] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IIId:



IIIId

[0315] donde:

[0316] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0317] R^4 es H;

[0318] R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

[0319] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo;

[0320] Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{1-3} alcoxi, o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo;

[0321] R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H o C_{1-3} alquilo, o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

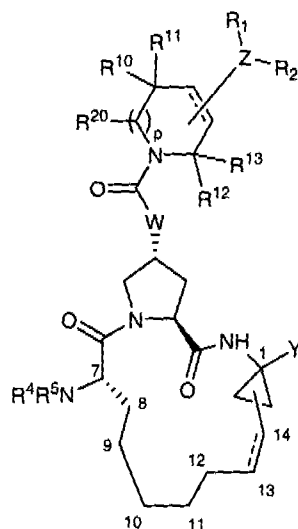
929
929

[0322] R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{6-10} arilo, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, o $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6-10} arilo, en la definición de R^{12} y R^{13} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0323] W se selecciona entre O o NH; y

[0324] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0325] Las realizaciones de la Sección B proveen compuestos que tienen la Fórmula general IVa:



IVa

[0326] donde:

[0327] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxi, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0328] R^4 es H;

[0329] R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

[0330] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo;

[0331] Y es una sulfonimida de la fórmula $-C(O)NHS(O)_2R^9$, donde R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{1-3} alcoxi, o Y es un ácido carboxílico o una sal, solvato o profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo;

[0332] R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H o C_{1-3} alquilo, o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

931-931

[0333] R^{20} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{6-10} arilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, y $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxio, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxio, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6-10} arilo, en la definición de R^{12} y R^{13} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxio, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0334] W se selecciona entre O o NH;

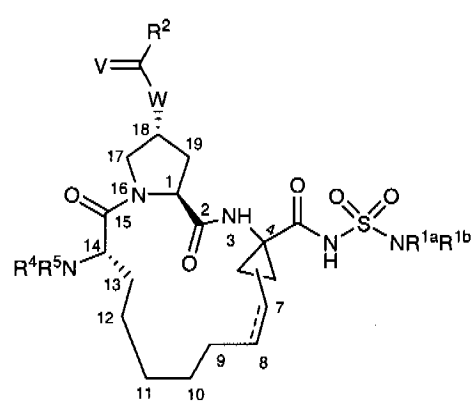
[0335] la línea de guiones representa un enlace doble opcional; y

[0336] where Z es un sistema de anillo arilo heteroarilo fusionado o agregado.

Sección C

[0337] Las realizaciones de la Sección C proveen compuestos que tienen la Fórmula general XI.

932/932



XI

[0338] donde:

[0339] R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo;

[0340] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

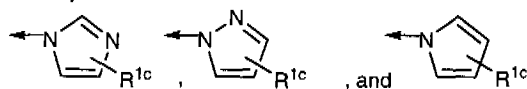
[0341] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o heterociclo, que es una molécula heterocíclica de cinco, seis o siete miembros, saturada o insaturada, que contiene desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno y azufre;

[0342] o $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina secundaria de cicloalquilo de tres a seis miembros, que optativamente tiene uno a tres heteroátomos incorporados

933933

en el anillo, y que es optativamente sustituido entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C₁₋₆ alcoxi, amido, o fenilo;

[0343] o NR^{1a}R^{1b} es un heteroarilo que se selecciona del grupo compuesto por:



[0344] donde R^{1c} es H, halo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₃₋₆ cicloalcoxi, NO₂, N(R^{1d})₂, NH(CO)R^{1d}, o NH(CO)NHR^{1d}, donde cada R^{1d} es independientemente H, C₁₋₆ alquilo, o C₃₋₆ cicloalquilo;

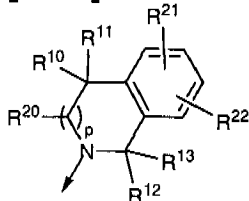
[0345] o R^{1c} es NH(CO)OR^{1e} donde R^{1e} es C₁₋₆ alquilo o C₃₋₆ cicloalquilo;

[0346] W es O o NH;

[0347] V se selecciona entre O, S, o NH;

[0348] cuando V es O o S, W se selecciona entre O, NR¹⁵, o CR¹⁵; cuando V es NH, W se selecciona entre NR¹⁵ o CR¹⁵, donde R¹⁵ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0349] R² es una amina secundaria bicíclica con la estructura:



[0350] donde R²¹ y R²² son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5

934 934

fluoro, C_{6-10} arilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, 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 ($m = 0, 1$ o 2), o $NHS(O)_2R^8$; dicho tienilo, pirimidilo, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos por hasta dos halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6-10} arilo, piridilo, fenoxi, y tiofenoxi en la definición de R^{21} y R^{22} son optativamente sustituidos por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0351] donde R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{6-10} arilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, $(CH_2)_nNR^6R^7$, o $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ donde R^{14} es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_{6-10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6-10} arilo, en la definición de R^{12} y R^{13} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo,

935
938

C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R¹⁰ y R¹¹ se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o R¹⁰ y R¹¹ se combinan como O;

[0352] donde p = 0 o 1;

[0353] donde R¹² y R¹³ son cada uno en forma independiente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C_{6 o 10} arilo, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, (CH₂)_nNR⁶R⁷, (CH₂)_nC(O)OR¹⁴ donde R¹⁴ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o R¹⁴ es C_{6 o 10} arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_{6 o 10} arilo, en la definición de R¹² y R¹³ es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R¹² y R¹³ se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

[0354] donde R²⁰ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C_{6 o 10} arilo, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, (CH₂)_nNR⁶R⁷, (CH₂)_nC(O)OR¹⁴ donde R¹⁴ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, todos los cuales son

936
936

optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^{14} es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; dicho C_6 o 10 arilo, en la definición de R^{12} y R^{13} es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0355] donde $n = 0-4$;

[0356] donde R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^6 y R^7 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0357] o R^2 es $R^{2a}R^{2b}$ cuando $W = NH$ y $V = O$, donde

[0358] R^{2a} es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, imidazol, isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres $NR^{2c}R^{2d}$, halo, ciano, nitro, hidroxí,

937
937

C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0359] R^{2b} es H, fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, imidazol, isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR^{2c}R^{2d}, halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0360] dichos R^{2c} y R^{2d} son cada uno en forma independiente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{2c} y R^{2d} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0361] R⁴ es H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxi-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

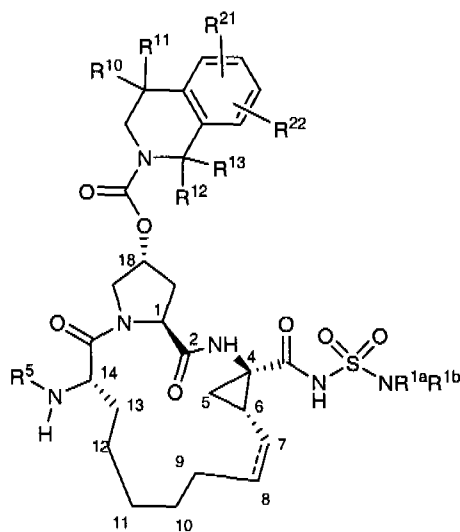
938
938

[0362] R^5 es H, C_{1-6} alquilo, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, o $S(O)_2R^8$;

[0363] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^8 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxilo- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; y

[0364] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0365] Las realizaciones de la Sección C proveen compuestos que tienen la Fórmula general XII.



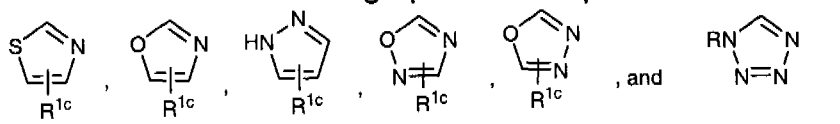
XII

[0366] donde:

939/934

[0367] R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo;

[0368] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o heteroarilo seleccionado del un grupo formado por :



[0369] donde R^{1c} es H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalcoxi, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$, o $NH(CO)NHR^{1d}$, donde cada R^{1d} es independientemente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-6} cicloalquilo;

[0370] o $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina secundaria de cicloalquilo de tres a seis miembros, que optativamente tiene uno a tres heteroátomos incorporados en el anillo, y que es optativamente sustituido entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo;

[0371] R^{21} y R^{22} son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0372] R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

[0373] R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, o fenilo;

[0374] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, o 3-tetrahydrofurilo;

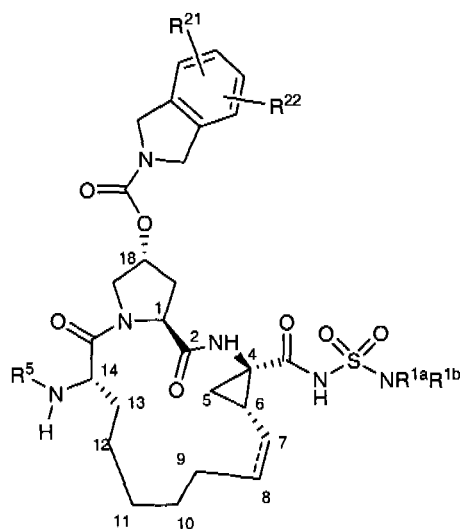
[0375] R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H, halo, o C_{1-3} alquilo, o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

940,40

[0376] R^{12} y R^{13} son cada uno en forma independiente H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_6 o 10 arilo, hidroxi- C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 átomos de halo; y

[0377] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0378] Las realizaciones de la Sección C proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIII.



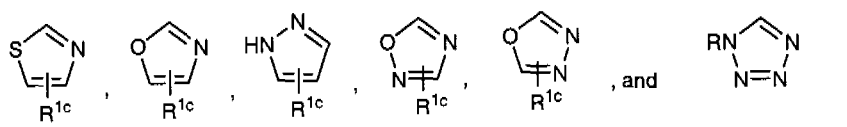
XIII

[0379] donde:

[0380] R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo;

[0381] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o heteroarilo seleccionado del un grupo formado por :

944 921



[0382] donde R^{1c} es H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalcoxi, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$, o $NH(CO)NHR^{1d}$, donde cada R^{1d} es independientemente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-6} cicloalquilo;

[0383] o $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina secundaria de cicloalquilo de tres a seis miembros, que optativamente tiene uno a tres heteroátomos incorporados en el anillo, y que es optativamente sustituido entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido o fenilo;

[0384] R^{21} y R^{22} son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0385] R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

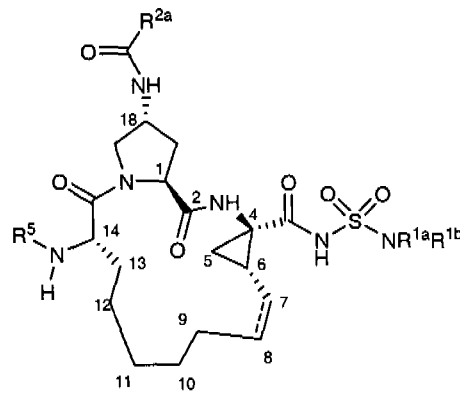
[0386] R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, o fenilo;

[0387] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, o 3-tetrahydrofurilo; y

[0388] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0389] Las realizaciones de la Sección C proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIV.

942
942

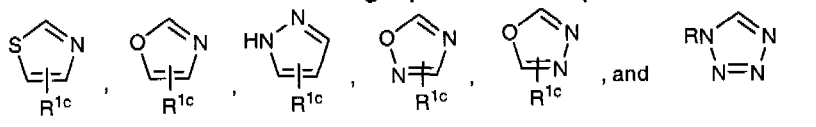


XIV

[0390] donde:

[0391] R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo;

[0392] o R^{1a} y R^{1b} son cada uno en forma independiente H o heteroarilo seleccionado del un grupo formado por :



[0393] donde R^{1c} es H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalcoxi, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$, o $NH(CO)NHR^{1d}$, donde cada R^{1d} es independientemente H, C_{1-6} alquilo, o C_{3-6} cicloalquilo;

[0394] o $NR^{1a}R^{1b}$ es una amina secundaria de cicloalquilo de tres a seis miembros, que optativamente tiene uno a tres heteroátomos incorporados en el anillo, y que es optativamente sustituido entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, C_{1-6} alcoxi, amido, o fenilo;

943/943

[0395] R^{2a} es C_6 o C_{10} arilo optativamente sustituido con hasta tres $NR^{2c}R^{2d}$, halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquénilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0396] dichos R^{2c} y R^{2d} son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquénilo, hidroxí- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^{2c} y R^{2d} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0397] o R^{2a} es un heteroarilo insaturado de cinco o seis miembros, o dicho heteroarilo definido fusionado a otro ciclo sea este heterociclo o cualquier otro ciclo;

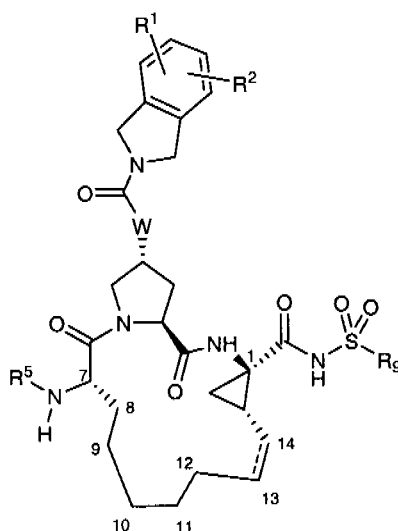
[0398] R^5 es H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, o $C(O)OR^8$;

[0399] R^6 y R^7 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, o fenilo;

[0400] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo; y

[0401] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0402] Las realizaciones de la Sección C proveen compuestos que tienen la Fórmula general XV.



XV

[0403] donde:

[0404] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0405] R^5 es H, $C(O)OR^8$ o $C(O)NHR^8$;

[0406] R^8 es C_{1-6} alquilo, C_{5-6} cicloalquilo, o 3-tetrahidrofurilo;

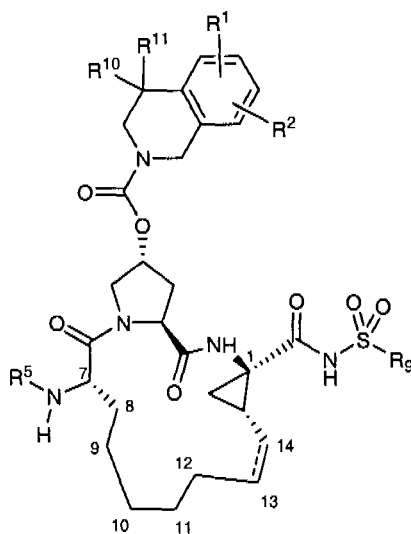
[0407] R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-5} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxí, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0408] W se selecciona entre O o NH; y

[0409] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0410] Las realizaciones de la Sección C proveen compuestos que tienen la Fórmula general XVI.

945 948



XVI

[0411] donde:

[0412] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, cloro, fluoro, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0413] R^5 es H, $C(O)OR^8$ o $C(O)NHR^8$;

[0414] R^8 es C_{1-6} alquilo o C_{5-6} cicloalquilo;

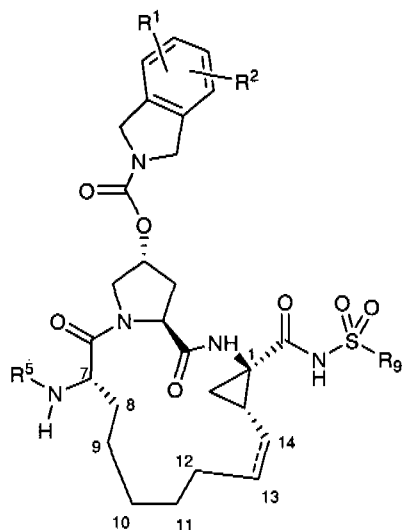
[0415] R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0416] R^{10} y R^{11} son cada uno en forma independiente H o C_{1-3} alquilo, o R^{10} y R^{11} se toman juntos con el carbono al cual están unidos para formar ciclopropilo o ciclobutilo; y

[0417] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

[0418] Las realizaciones de la Sección C proveen compuestos que tienen la Fórmula general XVII.

946
946



XVII

[0419] donde:

[0420] R^1 y R^2 son cada uno en forma independiente H, cloro, fluoro, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi;

[0421] R^5 es H, $C(O)OR^8$ o $C(O)NHR^8$;

[0422] R^8 es C_{1-6} alquilo o C_{5-6} cicloalquilo;

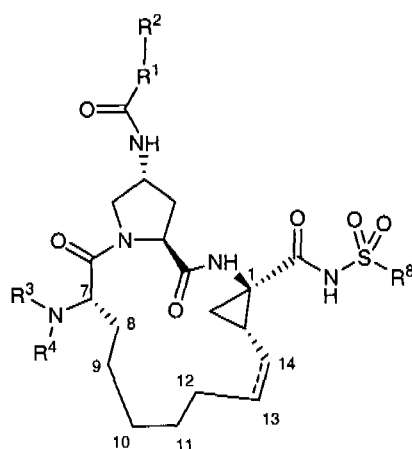
[0423] R^9 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi; y

[0424] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

Sección D

[0425] Las realizaciones de la Sección D proveen compuestos que tienen la Fórmula general XVIII:

947
947



XVIII

[0426] donde:

[0427] R^1 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, imidazol, isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR^5R^6 , halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0428] R^2 es H, fenilo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, oxazol, imidazol, isoxazol, pirazol, isotiazol, naftilo, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzotiazol, benzotiofeno, benzofurano, indol, o bencimidazol, cada uno optativamente sustituido con hasta tres NR^5R^6 , halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilocicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente

948
718

sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0429] R^3 es H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

[0430] R^4 es C_{1-6} alquilo, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, o $S(O)_2R^7$;

[0431] R^5 y R^6 son cada uno en forma independiente H, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R^5 y R^6 se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo;

[0432] R^7 es C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{4-10} alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, o fenilo; o R^7 es C_6 o 10 arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-10} alquilcicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, o C_{1-6} alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro;

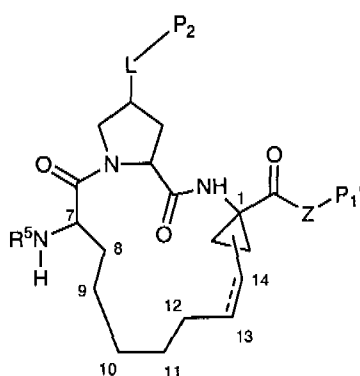
949

[0433] R^8 es C_{1-3} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, o fenilo que es optativamente sustituido por hasta dos halo, ciano, hidroxilo, C_{1-3} alquilo, o C_{1-3} alcoxi; y

[0434] la línea de guiones representa un enlace doble opcional.

Sección E

[0435] Las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIX:



XIX

[0436] donde:

[0437] **Z** es un grupo configurado para unirse a través de un hidrógeno a una Unidad His57 imidazol de la NS3 proteasa y unirse a través de un puente de hidrógeno a un átomo de nitrógeno de una unidad Gly137 de NS3 proteasa;

[0438] **P1'** es un grupo configurado para formar una interacción no polar con al menos una unidad de bolsillo S1' de NS3 proteasa seleccionada

950
750

del grupo formado por Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42, y Fe43;

[0439] **L** es un grupo de unión que consiste en entre 1 y 5 átomos seleccionados del grupo formado por carbono, oxígeno, nitrógeno, hidrógeno, y azufre;

[0440] **P2 se selecciona entre** el grupo formado por arilo insustituido, arilo sustituido, heteroarilo insustituido, heteroarilo sustituido, heterocíclico insustituido y heterocíclico sustituido; **P2** está posicionado por **L** para formar una interacción no polar con al menos una unidad de bolsillo S2 de NS3 proteasa seleccionada del grupo formado por His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81;

[0441] la línea de guiones representa un enlace doble opcional;

[0442] **R⁵** se selecciona entre el grupo formado por C(O)NR⁶R⁷ y C(O)OR⁸;

[0443] **R⁶** y **R⁷** son cada uno en forma independiente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o **R⁶** y **R⁷** se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo; y

[0444] **R⁸** es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o **R⁸** es C₆ o 10 arilo que es

951 961

optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxí, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilcicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxí-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o **R**⁸ es C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o **R**⁸ es un anillo de tetrahidrofurano unido a través de la posición C3 o C4 del anillo de tetrahidrofurano; o **R**⁸ es un anillo tetrapiraniilo unido a través de la posición C4 del anillo tetrapiraniilo.

[0445] Según se usa aquí, "unión por puente hidrógeno" o "unión por medio de hidrógeno" se refiere a una fuerza de atracción entre un átomo electronegativo (como por ejemplo oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno) y un átomo de hidrógeno que está unido de manera covalente a otro átomo electronegativo (como por ejemplo oxígeno, nitrógeno, azufre o halógeno). Véase, por ejemplo, Stryer et. al. "Biochemistry", quinta edición 2002, Freeman & Co. N. Y. Típicamente, la unión por puente hidrógeno es entre un átomo de hidrógeno y dos electrones no compartidos de otro átomo. Una unión por puente hidrógeno entre el hidrógeno y un átomo electronegativo unido al hidrógeno de manera no covalente puede estar presente cuando el átomo de hidrógeno está a una distancia entre aproximadamente 2,5 Ångstrom y aproximadamente 3,8 Ångstrom desde el átomo electronegativo unido de manera no covalente, y el ángulo formado por los tres átomos (átomo electronegativo unido de manera covalente al hidrógeno, hidrógeno, y átomo electronegativo unido de manera no covalente al átomo electronegativo) se desvía de los 180 grados en aproximadamente 45 grados o menos. La distancia entre el átomo de hidrógeno y el átomo electronegativo unido de manera no covalente se puede denominar aquí como la "longitud de la unión

952
P2

por puente hidrógeno”, y el ángulo formado por los tres átomos (átomo electronegativo unido de manera covalente al hidrógeno, hidrógeno, y átomo electronegativo unido de manera no covalente al átomo electronegativo) se puede denominar aquí como el “ángulo de la unión por puente hidrógeno”. En algunos casos, se forman uniones por puente hidrógeno más fuertes cuando la longitud de la unión por puente hidrógeno es más corta; así, en algunos casos, la longitud de las uniones por puente hidrógeno puede variar dentro del rango entre aproximadamente 2,7 Ångstrom y aproximadamente 3,6 Ångstrom, o entre aproximadamente 2,9 Ångstrom y aproximadamente 3,4 Ångstrom. En algunos casos, las uniones por puente hidrógeno más fuertes se forman cuando el ángulo de la unión por puente hidrógeno es más cercano a la linealidad; así, en algunos casos, los ángulos de las uniones por puente hidrógeno se pueden desviar de los 180 grados en aproximadamente 25 grados o menos, o en aproximadamente 10 grados o menos.

[0446] Según se usa aquí, sin interacción polar se refiere a la proximidad de las moléculas o unidades no polares, o a la proximidad de moléculas o unidades con baja polaridad, suficiente para la interacción de van der Waals entre las unidades y/o suficiente para excluir a las moléculas del solvente polar como por ejemplo a las moléculas agua. Véase, por ejemplo, Stryer et. al. “Biochemistry”, quinta edición 2002, Freeman & Co. N. Y. Típicamente, la distancia entre los átomos (excluyendo los átomos de hidrógeno) de las unidades no polares que interactúan puede variar dentro del rango entre aproximadamente 2,9 Ångstrom y aproximadamente 6 Ångstrom. En algunos casos, la distancia que separa las unidades no polares que interactúan es menor que la distancia que podría acomodar una molécula de

983
p3

agua. Según se usa aquí una unidad no polar o una unidad con baja polaridad se refiere a las unidades con bajos momentos dipolares (típicamente momentos dipolares menores que el momento dipolar de las uniones O-H del H₂O y N-H de las uniones del NH₃) y/o a las unidades que no están presentes típicamente en la unión por puente hidrógeno o interacciones electrostáticas. Los ejemplos de unidades con baja polaridad son unidades alquilo, alquenilo, y arilo no sustituido.

[0447] Según se usa aquí, una unidad bolsillo S1' de proteasa NS3 se refiere a una unidad de la proteasa NS3 que interactúa con el aminoácido situado en un residuo C-terminal del sitio de clivaje del sustrato polipéptido clivado por la proteasa NS3 (por ejemplo, la unidades de la proteasa NS3 que interactúan con el aminoácido S en el sustrato polipéptido DLEVVT-STWVLV). Los ejemplos de dicho tipo de unidades incluyen, pero sin limitarse, átomos de los aminoácidos Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42, y Fe43 de la cadena principal del péptido o de las cadenas laterales, véase Yao. Et. al., Structure 1999, 7, 1353.

[0448] Según se usa aquí, una unidad bolsillo S2 de la proteasa NS3 se refiere a una unidad de la proteasa NS3 que interactúa con el aminoácido situado a dos residuos N-terminales del sitio de clivaje del sustrato polipéptido clivado por la proteasa NS3 (por ejemplo, la unidades de la proteasa NS3 que interactúan con aminoácido V en el sustrato polipéptido DLEVVT-STWVLV). Un ejemplo de dicho tipo de unidades incluye, pero sin limitarse, átomos de los aminoácidos His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81 de la cadena principal del péptido o de las cadenas laterales, véase Yao. Et. al., Estructura 1999, 7, 1353.

954 000

[0449] Según se usa aquí, una primera unidad "situada próxima" a otra segunda unidad se refiere a la orientación espacial de una primera unidad según se puede determinar mediante las propiedades de una segunda unidad a la cual el primer átomo o unidad está unido de manera covalente. Por ejemplo, un carbono de un fenilo puede poner un átomo de oxígeno unido al carbono del fenilo en una posición espacial tal que el átomo de oxígeno se une a través de una unión por puente hidrógeno con una unidad oxhidrilo en un sitio activo NS3.

[0450] Aquí también se proveen compuestos que contienen unidades configuradas para interactuar con regiones en particular, residuos aminoácido en particular, o átomos en particular de la proteasa NS3. Algunos compuestos que se proveen aquí contienen una o más unidades configuradas para formar una unión por puente hidrógeno con la proteasa NS3 en una región, residuo aminoácido, o átomo en particular. Algunos compuestos que se proveen aquí contienen una o más unidades configuradas para formar una interacción no polar con la proteasa NS3 en una región, residuo aminoácido, o átomo en particular. Por ejemplo, el compuesto con la Fórmula general XIX puede contener una o más unidades que forman una unión por puente hidrógeno con un átomo de un péptido de la cadena principal o unidad de la cadena lateral situada en el bolsillo de la proteasa NS3 que se une al sustrato. En otro ejemplo, el compuesto con la Fórmula general XIX puede contener una o más unidades que forman interacciones no polares con átomos de la cadena principal o de la cadena lateral del péptido o átomos situados en el bolsillo de la proteasa NS3 que se une al sustrato. En el compuesto de fórmula XIX, la

955
9100

línea cortada entre los carbonos 13 y 14 puede ser una unión simple o una unión doble.

[0451] Según figura en el compuesto con la Fórmula general XIX, Z se puede configurar para formar una unión por puente hidrógeno con un átomo de un péptido de la cadena principal o unidad de la cadena lateral situada en el bolsillo de la proteasa NS3 que se une al sustrato, que incluye, pero sin limitarse, unidad imidazol de His57 de la proteasa NS3 y átomo de nitrógeno de Gly137 de la proteasa NS3. En algunos casos, Z se puede configurar para formar una unión por puente hidrógeno tanto con la unidad imidazol de His57 de la proteasa NS3 como con el átomo de nitrógeno de Gly137 de la proteasa NS3.

[0452] El grupo P1' del compuesto con la Fórmula general XIX se puede configurar para formar una interacción no polar con los átomos de la cadena principal o de la cadena lateral del péptido o con los átomos situados en el bolsillo de la proteasa NS3 que se une al sustrato, que incluyen, pero sin limitarse, los residuos aminoácido que forman el bolsillo S1' de la proteasa NS3. Por ejemplo el grupo P1' puede formar una interacción no polar con por lo menos un aminoácido que se selecciona entre Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42, y Fe43.

[0453] El grupo P2 del compuesto con la Fórmula general XIX se puede configurar para formar una interacción no polar con los átomos de la cadena principal o de la cadena lateral del péptido o con los átomos situados en el bolsillo de la proteasa NS3 que se une al sustrato, que incluyen, pero sin limitarse, los residuos aminoácido que forman el bolsillo S2 de la proteasa NS3. Por ejemplo el grupo P2 puede formar una interacción no polar con por lo

956 706

menos un aminoácido que se selecciona entre His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81. El grupo P2 también se puede configurar para formar una unión por puente hidrógeno con los átomos de la cadena principal o de la cadena lateral del péptido o con los átomos situados en el bolsillo de la proteasa NS3 que se une al sustrato, que incluyen, pero sin limitarse, los residuos aminoácido que forman el bolsillo S2 de la proteasa NS3. Por ejemplo el grupo P2 puede formar una unión por puente hidrógeno con por lo menos un aminoácido que se selecciona entre His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81. En algunos casos, P2 puede formar tanto una interacción no polar como una unión por puente hidrógeno con la cadena principal del péptido o con unidades de la cadena lateral o átomos situados en el bolsillo de la proteasa NS3 que se une al sustrato, donde dichos aminoácidos se seleccionan entre His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81. Dicha unión por puente hidrógeno y sin interacciones polares puede ocurrir con el mismo residuo aminoácido o con otros residuos aminoácido en el bolsillo S2 de la proteasa NS3. En algunas formas de realización, P2 se puede seleccionar entre el grupo que consiste en arilo no sustituido, arilo sustituido, heteroarilo no sustituido, heteroarilo sustituido, heterocíclico no sustituido y heterocíclico sustituido.

[0454] En algunas formas de realización, la posición del grupo P2 queda determinada por el conector L. Por ejemplo, P2 puede estar situado próximo al conector L para formar una interacción no polar con los átomos de la cadena principal o de la cadena lateral del péptido o con los átomos situados en el bolsillo de la proteasa NS3 que se une al sustrato, que incluyen, pero sin limitarse, los residuos aminoácido que forman el bolsillo S2 de la proteasa

957157

NS3. Por ejemplo el grupo P2 puede estar situado próximo a L para formar una interacción no polar con por lo menos un aminoácido que se selecciona entre His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81. En otro ejemplo, P2 puede estar situado próximo al conector L para formar una unión por puente hidrógeno con los átomos de la cadena principal o de la cadena lateral del péptido o con los átomos situados en el bolsillo de la proteasa NS3 que se une al sustrato, que incluyen, pero sin limitarse, los residuos aminoácido que forman el bolsillo S2 de la proteasa NS3. Por ejemplo el grupo P2 puede estar situado próximo a L para formar una unión por puente hidrógeno con por lo menos un aminoácido que se selecciona entre His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81. En algunos casos, P2 puede estar situado para formar tanto una interacción no polar como una unión por puente hidrógeno con un átomo de la cadena principal o de la cadena lateral del péptido o con átomos situados en el bolsillo de la proteasa NS3 que se une al sustrato, como por ejemplo un aminoácido que se selecciona entre His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81. Dicha unión por puente hidrógeno y sin interacciones polares puede ocurrir con el mismo residuo aminoácido o con otros residuos aminoácido en el bolsillo S2 de la proteasa NS3.

[0455] Según figura en el compuesto con la Fórmula general XIX, L puede ser un grupo conector que une a P2 a la cadena principal heterocíclica del compuesto de fórmula XIX. El conector L puede contener cualquiera de una variedad de átomos y unidades apropiados para situar a P2 en el bolsillo de la proteasa NS3 que se une al sustrato. En una forma de realización, L puede contener entre 1 y 5 átomos que se seleccionan entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, hidrógeno, y azufre. En otra forma de realización,

958-755

L puede contener entre 2 y 5 átomos que se seleccionan entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, hidrógeno, y azufre. Por ejemplo, L puede contener un grupo con la fórmula $-W-C(=V)-$, donde V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S o NH. Un ejemplo específico de grupos para L incluye, pero sin limitarse, éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

[0456] El compuesto de fórmula XIX también puede contener un grupo R⁵, donde el grupo R⁵ puede contener una unidad carboxilo. Los ejemplos de unidades carboxilo de R⁵ incluyen $C(O)NR^6R^7$ y $C(O)OR^8$ donde R⁶ y R⁷ son cada uno en forma independiente H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo o fenilo, dicho fenilo optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, hidroxilo-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R⁶ y R⁷ se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo; y donde R⁸ es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, todos los cuales son optativamente sustituidos entre una y tres veces con halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, o fenilo; o R⁸ es C₆₋₁₀ arilo que es optativamente sustituido por hasta tres halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₄₋₁₀ alquilocicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxilo-C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 fluoro, C₁₋₆ alcoxi optativamente sustituido con hasta 5 fluoro; o R⁸ es C₁₋₆ alquilo optativamente sustituido con hasta 5 grupos fluoro; o R⁸ es un anillo de tetrahidrofurano unido a través de la

959 969

posición C3 o C4 del anillo de tetrahidrofurano; o R^8 es un anillo tetrapiranilo unido a través de la posición C4 del anillo tetrapiranilo

[0457] En algunas realizaciones, varias uniones del compuesto de fórmula XIX pueden tener una quiralidad particular.

[0458] Las realizaciones de la Sección E proveen compuestos donde el doble enlace C13-C14 es cis. Las realizaciones de la Sección E proveen compuestos donde el doble enlace C13-C14 es trans.

[0459] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIX, en donde **L** consiste en entre 2 y 5 átomos.

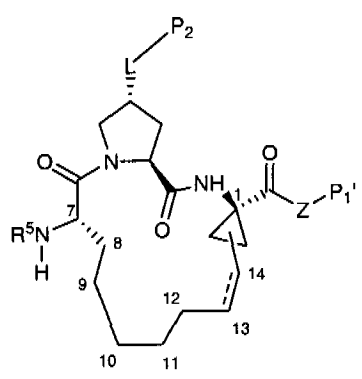
[0460] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIX, en donde **L** comprende un grupo $-W-C(=V)-$, donde V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S o NH.

[0461] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIX, en donde **L** se selecciona entre el grupo formado por éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

[0462] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIX, en donde **P2** también es posicionado por **L** para formar una interacción de un puente de hidrógeno con al menos una unidad de bolsillo S2 de NS3 proteasa seleccionada del grupo formado por His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81.

960
960

[0463] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la fórmula XIXa:



XIXa.

[0464] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIXa, en donde **L** consiste en entre 2 y 5 átomos.

[0465] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIXa, en donde **L** comprende un grupo $-W-C(=V)-$, donde **V** y **W** se seleccionan cada uno individualmente entre O, S, o NH.

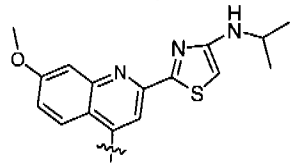
[0466] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIXa, en donde **L** se selecciona entre el grupo formado por éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

[0467] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIXa, en donde **P2** también es posicionado por **L** para formar una interacción de un puente de

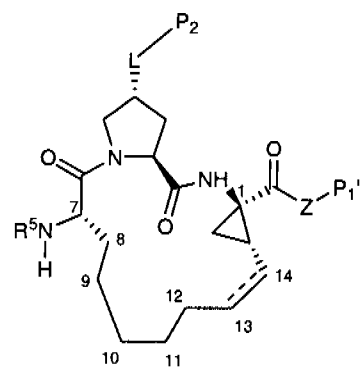
967
761

hidrógeno con al menos una unidad de bolsillo S2 de NS3 proteasa seleccionada del grupo formado por His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81.

[0468] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIX, en donde P2 es



[0469] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la fórmula XIXb:



XIXb

[0470] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIXb, en donde L consiste en entre 2 y 5 átomos.

[0471] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIXb, en donde L

comprende un grupo $-W-C(=V)-$, donde V y W se seleccionan cada uno individualmente entre O, S, o NH.

[0472] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIXb, en donde L se selecciona entre el grupo formado por éster, amida, carbamato, tioéster, y tioamida.

[0473] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIXb, en donde P2 también es posicionado por L para formar una interacción de un puente de hidrógeno con al menos una unidad de bolsillo S2 de NS3 proteasa seleccionada del grupo formado por His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 y Asp81.

[0474] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIXb, donde el doble enlace C13-C14 es cis.

[0475] En las realizaciones preferidas, las realizaciones de la Sección E proveen compuestos que tienen la Fórmula general XIXb, donde el doble enlace C13-C14 es trans.

[0476] Compuestos de la fórmula XIX se pueden preparar en la misma forma general que los compuestos de las Fórmulas I – XVII.

[0477] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula general XIX no incluyen los compuestos que se revelan en la PCT/US04/33970. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula general I no incluyen los compuestos de Fórmulas II, III, y IV en la Sección B precedente.

Composiciones farmacéuticas

963
963

[0478] Las realizaciones suministran además composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden compuestos de las fórmulas generales I-XIX, y sales, ésteres y otros derivados de los mismos. Una composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de la invención y un excipiente adecuado para uso farmacéutico. En el arte se conoce una gran variedad de excipientes adecuados para uso farmacéutico, por lo que no necesitan tratarse detalladamente en la presente. Los excipientes adecuados para uso farmacéutico han sido ampliamente descriptos en una variedad de publicaciones, incluyendo, por ejemplo, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

[0479] Los excipientes adecuados para uso farmacéutico, tales como vehículos, adyuvantes, transportadores o diluyentes, son fácilmente accesibles para el público. Además, las sustancias auxiliares adecuadas para uso farmacéutico, tales como agentes para regulación del pH o amortiguadores, agentes para la regulación de la tonicidad, estabilizantes, agentes humectantes y similares, son fácilmente accesibles para el público. Más adelante se describen con mayor detalle ejemplos de realizaciones de composiciones farmacéuticas y métodos para su preparación.

Inhibición de la actividad enzimática de un flavivirus

[0480] En muchas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe la actividad enzimática de un flavivirus. Si un compuesto de la invención inhibe

0464 209

o no un flavivirus se puede determinar fácilmente usando cualquier método conocido. Las infecciones flavivirales incluyen las causadas por flavivirus, incluyendo, sin carácter limitativo, la hepatitis a virus C, el virus de la fiebre del Oeste del Nilo, el virus GB virus, la encefalitis japonesa, el virus del dengue y el virus de la fiebre amarilla. En muchas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe la actividad enzimática de la proteasa NS3 de un virus de hepatitis C (HCV). Se puede determinar fácilmente si un compuesto de la invención inhibe o no la HCV NS3 usando cualquier método conocido. Métodos típicos incluyen determinar si una poliproteína del HCV u otro polipéptido que comprenda un sitio de reconocimiento NS3 resulta o no clivada por la NS3 en presencia del agente. En muchas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe la actividad enzimática de la NS3 al menos en alrededor del 10%, al menos en alrededor del 15%, al menos en alrededor del 20%, al menos en alrededor del 25%, al menos en alrededor del 30%, al menos en alrededor del 40%, al menos en alrededor del 50%, al menos en alrededor del 60%, al menos en alrededor del 70%, al menos en alrededor del 80%, o al menos en alrededor del 90%, o más, en comparación con la actividad enzimática de la NS3 en ausencia del compuesto.

[0481] En muchas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe la actividad enzimática de una proteasa NS3 HCV con una CI_{50} de menos de alrededor de 50 μM , p. ej., un compuesto de la invención inhibe la actividad enzimática de una proteasa NS3 HCV con una CI_{50} de menos de alrededor de 40 μM , menos de alrededor de 25 μM , menos de alrededor de 10 μM , menos de alrededor de 1 μM , menos de alrededor de 100 nM, menos de alrededor de 80 nM, menos de alrededor de 60 nM, menos de alrededor de 50 nM, menos

965 966

de alrededor de 25 nM, menos de alrededor de 10 nM, o menos de alrededor de 1 nM, o menos.

[0482] En muchas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe la replicación viral del HCV. Por ejemplo, un compuesto de la invención inhibe la replicación viral del HCV en al menos alrededor del 10%, al menos alrededor del 15%, al menos alrededor del 20%, al menos alrededor del 25%, al menos alrededor del 30%, al menos alrededor del 40%, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 60%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, o al menos alrededor del 90%, o más, en comparación con la replicación viral del HCV en ausencia del compuesto. Si un compuesto de la invención inhibe o no la replicación viral del HCV se puede determinar usando métodos conocidos en el arte, incluyendo un ensayo de replicación viral in vitro.

Tratamiento de una infección flaviviral

[0483] Los métodos y composiciones descriptos en la presente son útiles de modo general en el tratamiento de una infección flaviviral.

[0484] Se puede determinar si un método de la invención es efectivo o no para tratar una infección flaviviral midiendo la reducción de la carga viral, la reducción del tiempo hasta la seroconversión (virus no detectable en el suero del paciente), el aumento de la tasa de respuesta viral sostenida a la terapia, la reducción de la morbilidad o mortalidad en los resultados clínicos, o mediante algún otro indicador de respuesta de la enfermedad.

[0485] En general, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que resulta efectiva para reducir la carga viral o alcanzar una respuesta viral sostenida a la terapia.

966
966

[0486] Se puede determinar si un método de la invención es efectivo o no para tratar una infección flaviviral midiendo la carga viral, o midiendo un parámetro asociado con una infección flaviviral, incluyendo sin carácter limitativo, fibrosis hepática, aumento de los niveles de transaminasas séricas y actividad necroinflamatoria en el hígado. Los indicadores de fibrosis hepática se tratan en detalle más adelante.

[0487] El método incluye administrar una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX, optativamente en combinación con una cantidad efectiva de uno o más agentes antivirales adicionales. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad que resulta efectiva para reducir los títulos virales a niveles indetectables, p. ej., a alrededor de 1000, a alrededor de 5000, a alrededor de 500 a alrededor de 1000 o a alrededor de 100 a alrededor de 500 copias de genoma/ml de suero. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad que resulta efectiva para reducir la carga viral a menos de 100 copias de genoma/ml de suero.

[0488] En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad que resulta efectiva para alcanzar una reducción de 1,5-log; 2-log; 2,5-log; 3-log; 3,5-log; 4-log; 4,5-log o de 5-log del título viral en el suero del individuo.

[0489] En muchas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX, y, optativamente, de uno o más agentes

967 967

virales adicionales, es una cantidad que resulta efectiva para alcanzar una respuesta viral sostenida, p. ej., no se encuentra ARN HCV detectable (p. ej., menos de alrededor de 500, menos de alrededor de 400, menos de alrededor de 200, o menos de alrededor de 100 copias de genoma por mililitro de suero) en el suero del paciente durante un período de al menos alrededor de un mes, al menos alrededor de dos meses, al menos alrededor de tres meses, al menos alrededor de cuatro meses, al menos alrededor de cinco meses, o al menos alrededor de seis meses posteriores a la interrupción de la terapia.

[0490] Como se señaló anteriormente, se puede determinar si un método de la invención es o no efectivo para tratar una infección flaviviral midiendo un parámetro asociado con una infección flaviviral, tal como la fibrosis hepática. Los métodos para determinar el grado de fibrosis hepática se tratan en detalle más adelante. En algunas realizaciones, el nivel de un marcador sérico de fibrosis hepática indica el grado de la fibrosis hepática.

[0491] Como ejemplo de carácter ilustrativo, se miden los niveles de alanina aminotransferasa sérica (ALT) usando las técnicas estándar. En general, un nivel de ALT de menos de alrededor de 45 unidades internacionales se considera normal. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad efectiva para reducir los niveles de ALT a menos de alrededor de 45 UI/ml suero.

[0492] Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad que resulta efectiva para reducir el nivel sérico de un marcador de fibrosis hepática en al menos alrededor del 10%, al menos alrededor del

968
969

20%, al menos alrededor del 25%, al menos alrededor del 30%, al menos alrededor del 35%, al menos alrededor del 40%, al menos alrededor del 45%, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 55%, al menos alrededor del 60%, al menos alrededor del 65%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 75%, o al menos alrededor del 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 marcadores séricos incluyen métodos inmunológicos, p. ej., ensayos de inmunoabsorción ligados a una enzima (ELISA), radioinmunoensayos y similares, usando un anticuerpo específico para un marcador sérico determinado.

[0493] En muchas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y un agente antiviral adicional es una cantidad sinérgica. Como se utilizan en la presente, una "combinación sinérgica" o una "cantidad sinérgica" de un compuesto de las fórmulas I-XIX y de 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 mejoría incremental en el resultado del tratamiento que cabe predecir o esperar de la mera suma de (i) el beneficio terapéutico o profiláctico del compuesto de las fórmulas I-XIX administrado en la misma dosis como monoterapia y (ii) el beneficio terapéutico o profiláctico del agente antiviral adicional administrado en la misma dosis como monoterapia.

[0494] En algunas realizaciones, una cantidad seleccionada de un compuesto de las fórmulas I-XIX y una cantidad seleccionada de un agente antiviral adicional son efectivas cuando se usan en terapia combinada para una enfermedad, pero la cantidad seleccionada del compuesto de las fórmulas I-

969 969

XIX y/o la cantidad seleccionada del agente antiviral adicional es inefectiva cuando se usa como monoterapia para la enfermedad. Por lo tanto, las realizaciones abarcan (1) regímenes en los cuales una cantidad seleccionada del agente antiviral adicional potencia el beneficio terapéutico de una cantidad seleccionada del compuesto de las fórmulas I-XIX cuando se usa en terapia combinada para una enfermedad, donde la cantidad seleccionada del agente antiviral adicional no suministra beneficio terapéutico cuando se la usa como monoterapia para la enfermedad (2) regímenes en los cuales una cantidad seleccionada del compuesto de las fórmulas I-XIX potencia el beneficio terapéutico de una cantidad seleccionada del agente antiviral adicional cuando se usa en terapia combinada para una enfermedad, donde la cantidad seleccionada del compuesto de las fórmulas I-XIX no suministra beneficio terapéutico cuando se la usa como monoterapia para la enfermedad y (3) regímenes en los cuales una cantidad seleccionada del compuesto de fórmula I y una cantidad seleccionada del agente antiviral adicional suministran un beneficio terapéutico cuando se usan en terapia combinada para una enfermedad, donde cada una de las cantidades seleccionadas del compuesto de las fórmulas I-XIX y del agente antiviral adicional, respectivamente, no suministran beneficio terapéutico cuando se la usan como monoterapia para la enfermedad. Utilizado en la presente, una "cantidad sinérgicamente efectiva" de un compuesto de las fórmulas I-XIX y un agente antiviral adicional, y sus equivalentes gramaticales, deberá entenderse que incluye cualquier régimen abarcado por cualquiera de los puntos (1)-(3) precedentes.

Tratamiento de una infección por virus de la hepatitis

970
770

[0495] Los métodos y composiciones descriptos en la presente son, de modo general, útiles en el tratamiento de una infección por HCV.

[0496] Se puede determinar si un método de la invención es o no efectivo para tratar una infección por HCV por una reducción de la carga viral, una reducción del tiempo hasta la seroconversión (virus no detectable en el suero del paciente), un aumento de la tasa de respuesta viral sostenida a la terapia, una reducción de la morbilidad o mortalidad en los resultados clínicos o por algún otro indicador de respuesta de la enfermedad.

[0497] En general, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad que resulta efectiva para reducir la carga viral o alcanzar una respuesta viral sostenida ala terapia.

[0498] Se puede determinar si un método de la invención es o no efectivo para tratar una infección por HCV midiendo la carga viral o midiendo un parámetro asociado con la infección por HCV, incluyendo, sin carácter limitativo, fibrosis hepática, aumentos de los niveles de transaminasa sérica y actividad necroinflamatoria en el hígado. Los indicadores de fibrosis hepática se tratan con detalle más adelante.

[0499] El método incluye administrar una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX, optativamente en combinación con una cantidad efectiva de uno o más agentes antivirales adicionales. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad que resulta efectiva para reducir los títulos virales a niveles indetectables, p. ej., a alrededor de 1000 a alrededor de 5000, a alrededor de 500 a alrededor de

971 971

1000 o a alrededor de 100 a alrededor de 500 copias de genoma/ml de suero. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad que resulta efectiva para reducir la carga viral a menos de 100 copias de genoma/ml de suero.

[0500] En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad que resulta efectiva para alcanzar una reducción de 1,5-log; 2-log; 2,5-log; 3-log; 3,5-log; 4-log; 4,5-log o 5-log del título viral en el suero del individuo.

[0501] En muchas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad que resulta efectiva para alcanzar una respuesta viral sostenida, p. ej., HCV ARN no detectable (p. ej., menos de alrededor de 500, menos de alrededor de 400, menos de alrededor de 200, o menos de alrededor de 100 copias de genoma por mililitro de suero) en el suero del paciente durante un período de al menos alrededor de un mes, de al menos alrededor de dos meses, de al menos alrededor de tres meses, de al menos alrededor de cuatro meses, de al menos alrededor de cinco meses, o de al menos alrededor de seis meses posteriores a la interrupción de la terapia.

[0502] Como se señaló anteriormente, se puede determinar si un método de la invención es o no efectivo para tratar una infección por HCV midiendo un parámetro asociado con la infección por HCV, tal como la fibrosis hepática. Los métodos para determinar el grado de fibrosis hepática se tratan

972990

en detalle más adelante. En algunas realizaciones, el nivel de un marcador sérico de fibrosis hepática indica el grado de fibrosis hepática.

[0503] Como ejemplo a título ilustrativo, se miden los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica, usando métodos estándar. En general, un nivel de ALT de menos de alrededor de 45 unidades internacionales se considera normal. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX, y optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad efectiva para reducir los niveles de ALT a menos de alrededor de 45 UI/ml suero.

[0504] Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad que resulta efectiva para reducir el nivel sérico de un marcador de fibrosis hepática en al menos alrededor del 10%, al menos alrededor del 20%, al menos alrededor del 25%, al menos alrededor del 30%, al menos alrededor del 35%, al menos alrededor del 40%, al menos alrededor del 45%, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 55%, al menos alrededor del 60%, al menos alrededor del 65%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 75%, o al menos alrededor del 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 marcadores séricos incluyen métodos inmunológicos, p. ej., ensayos de inmunoabsorción ligados a una enzima (ELISA), radioinmunoensayos y similares, usando un anticuerpo específico para un marcador sérico determinado.

[0505] En muchas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y de un agente antiviral adicional es una

973 979

cantidad sinérgica. Como se utilizan en la presente, una "combinación sinérgica" o una "cantidad sinérgica" de un compuesto de las fórmulas I-XIX y de 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 mejoría incremental en el resultado del tratamiento que cabe predecir o esperar de la mera suma de (i) el beneficio terapéutico o profiláctico del compuesto de las fórmulas I-XIX administrado en la misma dosis como monoterapia y (ii) el beneficio terapéutico o profiláctico del agente antiviral adicional administrado en la misma dosis como monoterapia.

[0506] En algunas realizaciones, una cantidad seleccionada de un compuesto de las fórmulas I-XIX y una cantidad seleccionada de un agente antiviral adicional son efectivas cuando se usan en terapia combinada para una enfermedad, pero la cantidad seleccionada del compuesto de las fórmulas I-XIX y/o la cantidad seleccionada del agente antiviral adicional es inefectiva cuando se usa como monoterapia para la enfermedad. Por lo tanto, las realizaciones abarcan (1) regímenes en los cuales una cantidad seleccionada del agente antiviral adicional potencia el beneficio terapéutico de una cantidad seleccionada del compuesto de las fórmulas I-XIX cuando se usa en terapia combinada para una enfermedad, donde la cantidad seleccionada del agente antiviral adicional no suministra beneficio terapéutico cuando se la usa como monoterapia para la enfermedad (2) regímenes en los cuales una cantidad seleccionada del compuesto de las fórmulas I-XIX potencia el beneficio terapéutico de una cantidad seleccionada del agente antiviral adicional cuando se usa en terapia combinada para una enfermedad, donde la cantidad seleccionada del compuesto de las fórmulas I-XIX no suministra beneficio

terapéutico cuando se la usa como monoterapia para la enfermedad y (3) regímenes en los cuales una cantidad seleccionada del compuesto de fórmula I y una cantidad seleccionada del agente antiviral adicional suministran un beneficio terapéutico cuando se usan en terapia combinada para una enfermedad, donde cada una de las cantidades seleccionadas del compuesto de las fórmulas I-XIX y del agente antiviral adicional, respectivamente, no suministran beneficio terapéutico cuando se la usan como monoterapia para la enfermedad. Utilizado en la presente, una "cantidad sinérgicamente efectiva" de un compuesto de las fórmulas I-XIX y un agente antiviral adicional, y sus equivalentes gramaticales, deberá entenderse que incluye cualquier régimen abarcado por cualquiera de los puntos (1)-(3) precedentes.

Tratamiento de la fibrosis

[0507] Las realizaciones suministran métodos para tratar la fibrosis hepática (incluyendo formas de fibrosis hepática que resultan de la infección por HCV o están asociada con la misma) que, de modo general, incluyen administrar una cantidad terapéutica de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales. Las cantidades efectivas de compuestos de las fórmulas I-XIX, con y sin uno o más agentes antivirales adicionales, así como los regímenes de administración, se tratan más adelante.

[0508] Si el tratamiento con un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, con uno o más agentes virales adicionales, es o no efectivo para reducir la fibrosis hepática se determina por cualquier número de técnicas bien establecidas para medir fibrosis hepática y función hepática. La reducción de la fibrosis hepática se determina analizando una biopsia de hígado. Un

275
925

análisis de biopsia de hígado comprende evaluar dos componentes principales: necroinflamación, evaluado por "grado", como medida de la severidad y de la actividad de la enfermedad en curso, y las lesiones de fibrosis y de remodelación parenquimatosa o vascular, evaluadas como "estadio", que reflejan la progresión de la enfermedad a largo plazo. Ver, p. ej., Brunt (2000) Hepatol. 31:241-246; y METAVIR (1994) Hepatology 20:15-20. Sobre la base del examen de la biopsia de hígado se asigna un puntaje. Hay una serie de sistemas estandarizados de puntajes que suministran una evaluación cuantitativa del grado y la severidad de la fibrosis. Incluyen las escalas de puntaje METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig, e Ishak.

[0509] La escala METAVIR se basa en el análisis de diversas características de una biopsia hepática, que incluyen fibrosis (fibrosis portal, fibrosis centrolobular, y cirrosis); necrosis (necrosis lobulillar y lobular, retracción acidófila y degeneración vacuolar); inflamación (inflamación del tracto portal, acumulaciones linfoides portales y distribución de la inflamación portal); alteraciones de los ductos biliares y el índice de Knodell (puntajes de necrosis periportal, necrosis lobular, inflamación portal, fibrosis, y actividad global de la enfermedad). Las definiciones de cada estadio de la escala METAVIR son las siguientes: puntaje: 0, sin fibrosis; puntaje: 1, agrandamiento en estrella del tracto portal pero sin formación de tabiques; puntaje: 2, agrandamiento del tracto portal con formación de escasos tabiques; puntaje: 3, numerosos tabiques sin cirrosis; y puntaje: 4, cirrosis.

[0510] La escala de Knodell, llamada también Índice de Actividad de la Hepatitis, clasifica las muestras sobre la base de puntajes en cuatro categorías histológicas: I. Necrosis periportal y/o necrosis anastomótica; II.

976 926

Degeneración intralobular y necrosis focal; III. Inflamación portal; y IV. Fibrosis. En el sistema de estadios de Knodell, los puntajes son los siguientes: puntaje: 0, sin fibrosis; puntaje: 1, fibrosis leve (expansión fibrosa portal); puntaje: 2, fibrosis moderada; puntaje: 3, fibrosis severa (fibrosis anastomótica); y puntaje: 4, cirrosis. A mayor puntaje, mayor severidad del daño tisular hepático. Knodell (1981) Hepatol. 1:431.

[0511] En la escala de Scheuer los puntajes son los siguientes: puntaje: 0, sin fibrosis; puntaje: 1, tractos portales agrandados, fibróticos; puntaje: 2, tabiques periportales o portales-portales, pero con arquitectura conservada; puntaje: 3, fibrosis con alteración de la arquitectura, pero sin cirrosis aparente; puntaje: 4, cirrosis probable o definida. Scheuer (1991) J. Hepatol. 13:372.

[0512] La escala de Ishak está descrita en Ishak (1995) J. Hepatol. 22:696-699. Estadio 0, sin fibrosis; Estadio 1, expansión fibrosa de algunas áreas portales, con o sin tabiques fibrosos cortos; Estadio 2, expansión fibrosa de la mayoría de las áreas portales, con o sin tabiques fibrosos cortos; Estadio 3, expansión fibrosa de la mayoría de las áreas portales con anastomosis ocasionales portales a portales (P-P); Estadio 4, expansión fibrosa de las áreas portales con marcadas anastomosis (P-P) así como portales-centrales (P-C); Estadio 5, anastomosis marcada (P-P y/o P-C) con nódulos ocasionales (cirrosis incompleta); Estadio 6, cirrosis, probable o definida.

[0513] El beneficio de la terapia antifibrótica también se puede medir y evaluar usando la escala de Child-Pugh, que comprende un sistema de puntaje multicomponentes basado sobre las anomalías del nivel de bilirrubina sérica, nivel de albúmina sérica, tiempo de protrombina, presencia y severidad

977
977

de ascitis y presencia y severidad de encefalopatía. En base a la presencia y severidad de la anormalidad de estos parámetros, los pacientes pueden ser clasificados en una de tres categorías de severidad creciente de la enfermedad clínica: A, B o C.

[0514] En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I y optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad que produce una variación de una unidad o más en el estadio de la fibrosis, sobre la base de biopsias hepáticas antes y después de la terapia. En realizaciones en particular, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, reduce la fibrosis hepática en al menos una unidad en las escalas METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig, o de Ishak.

[0515] Para evaluar la eficacia del tratamiento con un compuesto de las fórmulas I-XIX también se pueden usar índices secundarios o indirectos de función hepática. También se pueden medir como indicación de la eficacia de un método de tratamiento de la invención las evaluaciones morfométricas computarizadas semiautomatizadas del grado cuantitativo de fibrosis hepática basado en la tinción específica de colágeno y/o en marcadores séricos de fibrosis hepática. Entre los índices secundarios de función hepática se incluyen, sin carácter limitativo, niveles de transaminasas, tiempo de protrombina, bilirrubina, recuento de plaquetas, presión portal, nivel de albúmina y evaluación del puntaje de Child-Pugh.

[0516] Una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX, y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad

978
978

que resulta efectiva para aumentar un índice de función hepática en al menos alrededor del 10%, al menos alrededor del 20%, al menos alrededor del 25%, al menos alrededor del 30%, al menos alrededor del 35%, al menos alrededor del 40%, al menos alrededor del 45%, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 55%, al menos alrededor del 60%, al menos alrededor del 65%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 75%, o al menos alrededor del 80%, o más, en comparación con el índice de función hepática de un individuo no tratado o de un individuo tratado con placebo. Los expertos en el arte podrán medir fácilmente dichos índices de función hepática usando métodos estándar, muchos de los cuales se encuentran en el mercado y se emplean de rutina en ámbitos clínicos.

[0517] También se pueden medir como indicación de la eficacia de un método de tratamiento de la invención marcadores séricos de fibrosis hepática. Los marcadores séricos de fibrosis hepática incluyen, sin carácter limitativo, hialuronato, péptido procolágeno III N-terminal, dominio 7S de colágeno tipo IV, péptido procolágeno I C-terminal, y laminina. Marcadores bioquímicos adicionales de fibrosis hepática incluyen α -2-macroglobulina, haptoglobina, gama globulina, apolipoproteína A, y gama glutamil transpeptidasa.

[0518] Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad que resulta efectiva para reducir el nivel sérico de un marcador de fibrosis hepática en al menos alrededor del 10%, al menos alrededor del 20%, al menos alrededor del 25%, al menos alrededor del 30%, al menos alrededor del 35%, al menos alrededor del 40%, al menos alrededor del 45%,

979
979

al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 55%, al menos alrededor del 60%, al menos alrededor del 65%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 75%, o al menos alrededor del 80%, o más, en comparación con el nivel del marcador en un individuo no tratado o de un individuo tratado con placebo. Los expertos en el arte podrán medir fácilmente dichos marcadores séricos de fibrosis hepática usando métodos estándar, muchos de los cuales se encuentran en el mercado y se emplean de rutina en ámbitos clínicos. Los métodos para medir marcadores séricos incluyen métodos inmunológicos, p. ej., ensayos de inmunoabsorción ligados a una enzima (ELISA), radioinmunoensayos y similares, usando un anticuerpo específico para un marcador sérico determinado.

[0519] Para evaluar la eficacia del tratamiento con un agonista del receptor de interferón y pirfenidona (o un análogo de la pirfenidona) se pueden usar pruebas cuantitativas de reserva de función hepática. Las mismas incluyen: depuración de verde indocianina (ICG), capacidad de eliminación de la galactosa (GEC), prueba de la aminopirina en el aire espirado (ABT), depuración de antipirina, depuración de monoetilglicina-xilidida (MEG-X), y depuración de cafeína.

[0520] Como se emplea en la presente, una "complicación asociada con cirrosis del hígado" se refiere a un trastorno que es una secuela de una enfermedad hepática descompensada, que ocurre posteriormente y como resultado del desarrollo de una fibrosis hepática e incluye, sin carácter limitativo, desarrollo de ascitis, hemorragias por várices esofágicas, hipertensión portal, ictericia, insuficiencia hepática progresiva, encefalopatía,

980
980

carcinoma hepatocelular, insuficiencia hepática que requiere trasplante de hígado y mortalidad por causa hepática.

[0521] Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX, y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad que resulta efectiva para reducir la incidencia (p. ej., la probabilidad de que un individuo desarrolle) de un trastorno asociado con cirrosis del hígado en al menos alrededor del 10%, al menos alrededor del 20%, al menos alrededor del 25%, al menos alrededor del 30%, al menos alrededor del 35%, al menos alrededor del 40%, al menos alrededor del 45%, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 55%, al menos alrededor del 60%, al menos alrededor del 65%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 75%, o al menos alrededor del 80%, o más, en comparación con un individuo no tratado o de un individuo tratado con placebo.

[0522] Si el tratamiento con un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, con uno o más agentes virales adicionales, es o no efectivo para reducir la incidencia de un trastorno asociado con cirrosis del hígado puede ser fácilmente determinado por los expertos en el arte.

[0523] La reducción de la fibrosis hepática aumenta la función del hígado. Por lo tanto, las realizaciones suministran métodos para aumentar la función del hígado que, de modo general, incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales. Las funciones del hígado incluyen, sin carácter limitativo, la síntesis de proteínas, tales como las proteínas del suero (p. ej., albúmina, factores de la coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (p. ej., alanina transaminasa, aspartato

984
981

transaminasa), 5'-nucleosidasa, γ -glutamiltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol y síntesis de ácidos biliares; la función metabólica del hígado, incluyendo, sin carácter limitativo, el metabolismo de los carbohidratos, el metabolismo de los aminoácidos y el amoníaco, el metabolismo de las hormonas y el metabolismo de los lípidos; la detoxificación de drogas exógenas; la función hemodinámica, incluyendo la hemodinamia esplácnica y portal, y similares.

[0524] Los expertos en el arte pueden evaluar fácilmente si una función hepática está o no aumentada usando pruebas bien establecidas de función hepática. La síntesis de marcadores de la función hepática, como albúmina, fosfatasa alcalina, alanina transaminasa, aspartato transaminasa, bilirrubina, y similares se puede evaluar midiendo el nivel de estos marcadores en suero, usando métodos inmunológicos y enzimáticos estándar. La circulación esplácnica y la hemodinamia portal se pueden medir con un catéter para determinar la presión y/o la resistencia portal usando los métodos estándar. Las funciones metabólicas se pueden medir dosando el nivel de amoníaco en el suero.

[0525] Se puede determinar si las proteínas séricas normalmente segregadas por el hígado están o no dentro de los valores normales dosando los niveles de dichas proteínas, usando métodos inmunológicos y enzimáticos estándar. Los expertos en el arte conocen los límites normales de dichas proteínas séricas. Los siguientes son ejemplos con carácter ilustrativo. El nivel normal de alanina transaminasa es de alrededor de 45 UI por mililitro de suero. Los límites normales de aspartato transaminasa son desde alrededor de 5 hasta alrededor de 40 unidades por litro de suero. La bilirrubina se dosa

982 982

usando métodos estándar. Los niveles normales de bilirrubina son usualmente de menos de alrededor de 1,2 mg/dl. Los niveles de albúmina sérica se dosan usando métodos estándar. Los niveles normales de albúmina sérica están entre alrededor de 35 hasta alrededor de 55 g/l. La prolongación del tiempo de protrombina se mide usando los métodos estándar. El tiempo de protrombina normal es de menos de alrededor de 4 segundos más prolongado que el control.

[0526] Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una que es efectiva para aumentar la función hepática en y al menos alrededor del 10%, al menos alrededor del 20%, al menos alrededor del 30%, al menos alrededor del 40%, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 60%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, o más. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es una cantidad efectiva para reducir el nivel elevado de un marcador sérico de función hepática en al menos alrededor del 10%, al menos alrededor del 20%, al menos alrededor del 30%, al menos alrededor del 40%, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 60%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, o más, o para reducir el nivel sérico del marcador de función hepática a sus límites normales. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I-XIX y, optativamente, de uno o más agentes virales adicionales, es también una cantidad efectiva para aumentar un nivel reducido de un marcador sérico de función hepática en al menos alrededor del 10%, al menos alrededor del 20%, al menos alrededor del 30%,

983
983

al menos alrededor del 40%, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 60%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, o más, o para aumentar el nivel del marcador sérico de función hepática a sus límites normales.

Agonistas del receptor de interferón Tipo I

[0527] En cualquiera de los métodos antes descriptos, en algunas realizaciones se administra un agonista del receptor de interferón Tipo I. El agonista del receptor de interferón Tipo I incluye un IFN- α ; un IFN- β ; un IFN-tau; un IFN- ω ; anticuerpos agonistas específicos para un receptor de interferón Tipo I y cualquier otro agonista del receptor de interferón Tipo I, incluyendo agonistas no polipéptidos.

Interferón-Alfa

[0528] En las realización se puede usar cualquier IFN- α conocido. El término "interferón-alfa" como se usa en la presente se refiere a una familia de polipéptidos relacionados que inhiben la replicación viral y la proliferación celular y modula la respuesta inmunitaria. El término "IFN- α " incluye el IFN- α natural; el IFN- α sintético; los derivados de IFN- α (p. ej., interferón pegilado alfa, IFN- α glicosilado, y similares); y análogos del IFN- α natural o sintético; esencialmente, cualquier IFN- α que tiene propiedades antivirales como las descriptas para el IFN- α natural.

[0529] Interferones alfa adecuados incluyen, sin carácter limitativo, IFN- α natural (incluyendo, sin carácter limitativo, IFN- α 2a, IFN- α 2b naturales); interferón alfa-2b recombinante, tal como el interferón Intron-A, disponible en Schering Corporation, Kenilworth, N.J.; interferón alfa-2a recombinante, tal como el interferón Roferon, disponible en Hoffmann-La Roche, Nutley, N. J.;

984/984

interferón alfa-2C recombinante, tal como el interferón alfa 2 Berofor, disponible en Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, Conn.; interferón alfa-n1, una mezcla purificada de interferones alfa naturales, tal como Sumiferon, disponible en Sumitomo, Japón o como Wellferon interferón alfa-n1 (INS), disponible en Glaxo-Wellcome Ltd., London, Gran Bretaña; y el interferón alfa-n3, una mezcla de interferones alfa naturales fabricada por Interferon Sciences y disponible en Purdue Frederick Co., Norwalk, Conn., bajo el nombre comercial de Alferon.

[0530] El término "IFN- α " abarca también el IFN- α de consenso. El IFN- α de consenso (denominado también "CIFN" e "IFN-con" e "interferón de consenso") abarca, sin carácter limitativo, las secuencias de aminoácidos designadas como IFN-con1, IFN-con2 e IFN-con3, que se revelan en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4.695.623 y 4.897.471; y el interferón de consenso como se define por la determinación de una secuencia de consenso de interferones alfa naturales (p. ej., Infergen®, InterMune, Inc., Brisbane, Calif.). El IFN-con1 es el agente interferón de consenso en el producto Infergen® alfacon-1. El producto de interferón de consenso Infergen® se denomina en la presente según su nombre comercial (Infergen®) o según su nombre genérico (interferón alfacon-1). Las secuencias de ADN que codifican el IFN-con pueden ser sintetizadas en la forma descrita en las patentes antes mencionadas o con otros métodos estándar. Tiene particular interés el uso del CIFN.

[0531] También son adecuados para usar en las realizaciones los polipéptidos de fusión que comprenden un IFN- α y un polipéptido heterólogo. Los polipéptidos de fusión IFN- α adecuados incluyen, sin carácter limitativo,

985
980

Albuferon-alfa™ (un producto de fusión de albúmina e IFN- α ; Human Genome Sciences; ver, p. ej., Osborn et al. (2002) J. Pharmacol. Exp. Therap. 303:540-548). También son adecuados para el uso en las realizaciones de la presente las formas del IFN- α con genes mezclados ['gene-shuffled']. Ver., p. ej., Masci et al. (2003) Curr. Oncol. Rep. 5:108-113.

IFN-alfa pegilado

[0532] El término "IFN- α " abarca también derivados del IFN- α que se obtienen (p. ej., mediante modificación química) para alterar determinadas propiedades, tal como la vida media en suero. Por lo tanto, el término "IFN- α " incluye IFN- α glicosilado; IFN- α derivado con polietilenglicol ("IFN- α pegilado"); y similares. El IFN- α pegilado y los métodos para obtenerlo se tratan, p. ej., en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.382.657; 5.981.709 y 5.951.974. El IFN- α pegilado abarca conjugados con PEG y cualquiera de las moléculas de IFN- α antes descritas, incluyendo, sin carácter limitativo, PEG conjugado con interferón alfa-2a (Roferon, Hoffman La-Roche, Nutley, N.J.), interferón alfa 2b (Intron, Schering-Plough, Madison, N.J.), interferón alfa-2c (Berofor Alfa, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania); e interferón de consenso, según se define por determinación de una secuencia de consenso de interferones alfa naturales (Infergen®, InterMune, Inc., Brisbane, Calif.).

[0533] Cualquiera de los polipéptidos IFN- α antes mencionados se puede modificar con una o más fracciones de polietilenglicol, es decir, PEGilado. La molécula de PEG de un polipéptido IFN- α PEGilado se conjuga con una o más cadenas laterales de aminoácidos del polipéptido IFN- α . En algunas realizaciones, el IFN- α PEGilado contiene una fracción PEG solamente en un aminoácido. En otras realizaciones, el IFN- α PEGilado contiene una

986
986

fracción PEG en dos o más aminoácidos, p. ej., el IFN- α contiene una fracción PEG unida a dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez residuos de aminoácidos diferentes.

[0534] El IFN- α puede estar acoplado directamente al PEG (es decir, sin un grupo de enlace) a través de un grupo amino, un grupo sulfhidrilo, un grupo oxhidrilo o un grupo carboxilo.

[0535] En algunas realizaciones, el IFN- α PEGilado está PEGilado en una terminación amino (N-terminal) del polipéptido IFN- α o en sus proximidades, p. ej., la fracción PEG está conjugada con el polipéptido IFN- α en uno o más residuos aminoácidos desde el aminoácido 1 hasta el aminoácido 4, o desde el aminoácido 5 hasta alrededor del 10.

[0536] En otras realizaciones, el IFN- α PEGilado está PEGilado en uno más residuos aminoácidos desde alrededor del 10 hasta alrededor del 28.

[0537] En otras realizaciones, el IFN- α PEGilado está PEGilado en la terminación carboxilo (C-terminal) del polipéptido IFN- α o en sus proximidades, p. ej., en uno o más residuos desde los aminoácidos 156-166, o desde los aminoácidos 150 a 155.

[0538] En otras realizaciones, el IFN- α PEGilado está PEGilado en uno más residuos aminoácidos desde los aminoácidos 100-114.

[0539] La derivación con polietilenglicol de los residuos aminoácidos en los dominios del sitio de ligadura del receptor y/o del sitio activo de la proteína IFN- α , o en sus proximidades, puede alterar el funcionamiento de estos dominios. En determinadas realizaciones, los aminoácidos en los que debe evitarse la PEGilación incluyen los residuos aminoácidos desde los

987
989

aminoácidos 30 hasta los aminoácidos 40; y los residuos aminoácidos desde los aminoácidos 113 hasta los aminoácidos 149.

[0540] En algunas realizaciones, el PEG está unido al IFN- α por medio de un grupo de enlace. El grupo de enlace es cualquier grupo de enlace biocompatible, donde "biocompatible" indica que el compuesto o grupo es no tóxico y puede ser utilizado in vitro o in vivo sin causar lesión, malestar, enfermedad o muerte. El PEG puede estar ligado al grupo de enlace, por ejemplo, por medio de una ligadura éter, una ligadura éster, una ligadura tiol o una ligadura amida. Grupos de enlace biocompatibles incluyen, sin carácter limitativo, un grupo éster, un grupo amida, un grupo imida, un grupo carbamato, un grupo carboxilo, un grupo oxhidrilo, 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 oxicarbonilimidazol (incluyendo, por ejemplo, carbonildimidazol (CDI)), un grupo nitrofenilo (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.

[0541] Los métodos para preparar PEGs ésteres activados succinimidil propionato (SPA) y succinimidil butanoato (SBA) están descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5.672.662 (Harris, et al.) y en la WO 97/03106.

[0542] Los métodos para fijar un PEG a un polipéptido IFN- α son conocidos en el arte y se puede usar cualquier método conocido. Ver, por

988 988

ejemplo, de Park et al, Antimaycer Res., 1:373-376 (1981); Zaplisky and Lee, Polyethylene glycol Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications, J. M. Harris, ed., Plenum Press, NY, Chapter 21 (1992); Patente de los Estados Unidos No. 5.985.265; Patente de los Estados Unidos No. 5.672.662 (Harris, et al.) y la WO 97/03106.

[0543] El IFN- α PEGilado y los métodos para prepararlo se tratan, p. ej., en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.382.657; 5.981.709; 5.985.265; y 5.951.974. El IFN- α PEGilado abarca conjugados de PEG y cualquiera de las moléculas de IFN- α antes descritas, incluyendo, sin carácter limitativo, PEG conjugado con interferón alfa-2a (Roferon, Hoffman LaRoche, Nutley, N.J.), donde el Roferon PEGilado se denomina Pegasys (Hoffman LaRoche); interferón alfa 2b (Intron, Schering-Plough, Madison, N.J.), donde el Intron PEGilado se denomina PEG-Intron (Schering-Plough); interferón alfa-2c (Berofor Alfa, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany); e interferón de consenso (CIFN) como se define por determinación de una secuencia de consenso de interferones alfa naturales (Infergen®, InterMune, Inc., Brisbane, Calif.), donde el Infergen PEGilado se denomina PEG-Infergen.

[0544] En muchas realizaciones, el PEG es una molécula monometoxiPEG que reacciona con grupos amina primaria en el polipéptido IFN- α . Los métodos para modificar polipéptidos con monometoxi PEG por medio de la alquilación reductora son conocidos en el arte. Ver, p. ej., Chamow et al. (1994) Bioconj. Chem. 5:133-140.

[0545] En un ejemplo a título ilustrativo, el PEG está ligado al IFN- α por medio de un grupo de enlace SPA. Los ésteres SPA de PEG, y los métodos para prepararlos, están descritos en la Patente de los Estados

989
989

Unidos No. 5.672.662. Los enlaces SPA suministran el enlace para los grupos amina libres en el IFN- α polipéptido.

[0546] Por ejemplo, una molécula de PEG se fija en forma covalente por medio de un enlace que comprende una ligadura amida entre un grupo propionilo de la fracción PEG y el grupo amino épsilon de un residuo de lisina superficial en IFN- α polipéptido. Dicha ligadura se puede formar, p. ej., por condensación de un éster activado de ácido α -metoxi, omega propanoico de PEG (mPEGspa).

[0547] Como un ejemplo a título ilustrativo, un conjugado de C1FN monoPEGilado preferido para usar en la presente tiene una fracción PEG lineal de alrededor de 30 kD fijada por medio de un enlace covalente al polipéptido C1FN, donde el enlace covalente es un enlace amida entre un grupo propionilo de la fracción PEG y el grupo amino épsilon de un residuo de lisina superficial en el polipéptido C1FN, donde el residuo de lisina superficial se elige entre lis³¹, lis⁵⁰, lis⁷¹, lis⁸⁴, lis¹²¹, lis¹²², lis¹³⁴, lis¹³⁵, o lis¹⁶⁵, y el enlace amida está formado por condensación de un éster activado del ácido α -metoxi, omega propanoico con PEG.

Polietilenglicol

[0548] El polietilenglicol adecuado para la conjugación con un polipéptido IFN- α es soluble en agua a temperatura ambiente y tiene la fórmula general $R(O-CH_2-CH_2)_nO-R$, donde R es hidrógeno o un grupo protector, tal como un grupo alquilo o alcohol, y donde n es un entero entre 1 y 1000. Cuando R es un grupo protector, generalmente tiene de 1 a 8 carbonos.

[0549] En muchas realizaciones, el PEG tiene al menos un grupo oxhidrilo, p. ej., a grupo oxhidrilo terminal, grupo oxhidrilo que es modificado

990
990

para generar un grupo funcional que es reactivo con un grupo amino, p. ej., un grupo amino épsilon de un residuo lisina, un grupo amino libre en el N-terminal de un polipéptido, o cualquier otro grupo amino, tal como un grupo amino de asparagina, glutamina, arginina, o histidina.

[0550] En otras realizaciones, el PEG se deriva para que sea reactivo con grupos carboxilo libres del polipéptido IFN- α , p. ej., el grupo carboxilo libre en la terminación carboxilo del polipéptido IFN- α . Derivados adecuados del PEG que son reactivos con el grupo carboxilo libre en la terminación carboxilo del IFN- α incluyen, sin carácter limitativo, PEG-amina, y derivados hidracina del PEG (p. ej., PEG-NH-NH₂).

[0551] En otras realizaciones, se hace una derivación del PEG para que comprenda un grupo terminal ácido tiocarboxílico, -COSH, que reacciona selectivamente con grupos amino para generar derivados amida. Debido a la naturaleza reactiva del tio ácido, se obtiene la selectividad de ciertos grupos amino sobre otros. Por ejemplo, el -SH exhibe suficiente capacidad de liberarse del grupo al reaccionar con el grupo amino N-terminal bajo condiciones adecuadas de pH, de modo que los grupos ϵ -amino de los residuos de lisina son protonizados y permanece no nucleofílicos. Por otra parte, las reacciones bajo condiciones adecuadas de pH hacen que algunos de los residuos lisina accesibles reaccionen con selectividad.

[0552] En otras realizaciones, el PEG comprende un éster reactivo, tal como un N-hidroxi succinimidato en el extremo de la cadena del PEG. Dicha molécula de PEG que contiene N-hidroxisuccinimidato reacciona con grupos amino selectivos bajo condiciones particulares de pH, tal como neutro 6,5-7,5. Por ejemplo, los grupos amino N-terminales pueden ser modificados

99/91

selectivamente bajo condiciones de pH neutro. No obstante, si la reactividad del reactivo fuera extrema, también pueden reaccionar grupos $-NH_2$ accesibles de la lisina.

[0553] El PEG puede ser conjugado directamente con el polipéptido IFN- α , o a través de un elemento de enlace. En algunas realizaciones, se agrega un elemento de enlace al polipéptido IFN- α , formando un polipéptido IFN- α modificado por el enlace. Dichos elementos de enlace suministran diversas funciones, p. ej., grupos reactivos tales como grupos sulfhidrilo, amino o carboxilo para acoplar un PEG reactivo al polipéptido IFN- α modificado por el enlace.

[0554] En algunas realizaciones, el PEG conjugado con el polipéptido IFN- α es lineal. En otras realizaciones, el PEG conjugado con el polipéptido IFN- α es ramificado. Los derivados ramificados del PEG, tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5.643.575, "PEG estrella" ["star-PEG's"] y PEG multibrazos, tales como los descritos en el catálogo de Shearwater Polymers, Inc. "Polyethilenglycol Derivatives 1997-1998." Los PEG estrella están descritos en el arte, incluyendo, p. ej., en la Patente de los Estados Unidos No. 6.046.305.

[0555] Generalmente se usa PEG con un peso molecular en el rango que oscila entre alrededor de 2 kDa hasta alrededor de 100 kDa, donde el término "alrededor de," en el contexto del PEG, indica que en preparaciones de polietilenglicol algunas moléculas pesarán más y algunas menos que el peso molecular nominal. Por ejemplo, el PEG adecuado para la conjugación con el IFN- α tiene un peso molecular que oscila entre alrededor de 2 kDa hasta alrededor de 5 kDa, desde alrededor de 5 kDa hasta alrededor de 10 kDa,

992982

desde alrededor de 10 kDa hasta alrededor de 15 kDa, desde alrededor de 15 kDa hasta alrededor de 20 kDa, desde alrededor de 20 kDa hasta alrededor de 25 kDa, desde alrededor de 25 kDa hasta alrededor de 30 kDa, desde alrededor de 30 kDa hasta alrededor de 40 kDa, desde alrededor de 40 kDa hasta alrededor de 50 kDa, desde alrededor de 50 kDa hasta alrededor de 60 kDa, desde alrededor de 60 kDa hasta alrededor de 70 kDa, desde alrededor de 70 kDa hasta alrededor de 80 kDa, desde alrededor de 80 kDa hasta alrededor de 90 kDa, o desde alrededor de 90 kDa hasta alrededor de 100 kDa.

Preparación de conjugados PEG-IFN- α

[0556] Como se trató anteriormente, la fracción PEG se puede fijar, directamente o por medio de un elemento de ligadura a un residuo aminoácido en el N-terminal o en sus proximidades, internamente, o en el C-terminal o en sus proximidades del IFN- α polipéptido. La conjugación se puede llevar a cabo en solución o en fase sólida.

Enlace N-terminal

[0557] Los métodos para fijar una fracción PEG a un residuo aminoácido en el N-terminal o en sus proximidades, de un polipéptido IFN- α son conocidos en el arte. Ver, p. ej., Patente de los Estados Unidos No. 5.985.265.

[0558] En algunas realizaciones, se usan métodos conocidos para obtener selectivamente un IFN- α modificado químicamente en el N-terminal. Por ejemplo, se puede usar un método para modificación de proteínas por alquilación reductora, que aprovecha la reactividad diferencial de distintos tipos de grupos amino primarios (lisina versus el N-terminal) disponibles para hacer

993 qb

el derivado en una proteína en particular. Bajo las condiciones apropiadas de reacción, se obtiene la derivación sustancialmente selectiva de la proteína en el N-terminal con un polímero que contiene un grupo carbonilo. La reacción se realiza a un pH que permite aprovechar las diferencias de pK_a entre los grupos ϵ -amino de los residuos de lisina y la del grupo α -amino del residuo N-terminal de la proteína. Mediante dicha fijación con derivación selectiva de una fracción PEG con el IFN- α se controla: la conjugación con el polímero tiene lugar predominantemente en el N-terminal del IFN- α y no se produce modificación significativa de otros grupos reactivos, tales como los grupos amino de la cadena lateral de lisina.

Ligadura C-terminal

[0559] Los procedimientos de acople específicos para N-terminal tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5.985.265 suministran productos predominantemente monoPEGilados. No obstante, los procedimientos de purificación destinados a remover los reactivos excedentes y productos PEGilados menores remueven los polipéptidos bloqueados N-terminal. En términos de terapia, dichos procesos llevan a aumentos significativos de los costos de producción. Por ejemplo, el análisis de la estructura de la bien caracterizada secuencia de aminoácidos en el polipéptido CIFN Infergen® Alfacon-1 revela que el recorte es de aproximadamente el 5% en la terminación carboxilo y, por lo tanto, hay solamente una secuencia mayor C-terminal. Por lo tanto, en algunas realizaciones no se usa el IFN- α PEGilado en el N-terminal, sino en vez el IFN- α polipéptido PEGilado en el C-terminal.

99A T⁴

[0560] En consecuencia, el enfoque efectivo para la síntesis y para la terapia para obtener el producto Infergen mono PEGilado se proyecta de la siguiente manera:

[0561] Se puede preparar un PEG reactivo que sea selectivo para el C-terminal, con o sin espaciadores. Por ejemplo, se puede usar como material inicial polietilenglicol modificado como metil éter en un extremo y con una función amino en el otro.

[0562] Se puede llevar a cabo la preparación u obtención de una carbodiimida hidrosoluble como agente de condensación. El acoplamiento del IFN- α (p. ej., Infergen® Alfacon-1 CIFN o interferón de consenso) con una carbodiimida como reactivo de condensación se lleva a cabo generalmente en medio acuoso con una solución amortiguadora adecuada a un pH óptimo para plasmar el enlace amida. Se puede agregar un PEG de alto peso molecular en forma covalente a la proteína para aumentar el peso molecular.

[0563] Los reactivos seleccionados dependerán de los estudios de optimización del proceso. Un ejemplo de carácter ilustrativo de un reactivo adecuado es la EDAC, o 1-etil-3- (3-dimetilaminopropil) carbodiimida. La hidrosolubilidad de la EDAC permite la adición directa a la reacción, sin necesidad de disolución previa en un solvente orgánico. El reactivo excedente y la isourea formada como subproducto de la reacción de ligadura cruzada son hidrosolubles y se pueden remover fácilmente mediante diálisis o filtrado por gel. Se prepara una solución concentrada de EDAC en agua para facilitar el agregado de una pequeña cantidad molar a la reacción. La solución madre se prepara y se usa de inmediato, debido a la naturaleza lábil del reactivo. La mayoría de los protocolos de síntesis en la literatura sugieren que el medio

995/95

óptimo de reacción está en un rango de pH entre 4,7 y 6,0. De todos modos, las reacciones de condensación prosiguen sin pérdidas significativas en los rendimientos hasta un pH de 7,5. Se puede usar agua como solvente. En vista del uso contemplado para Infergen, el medio preferiblemente será solución amortiguadora de ácido sulfónico 2-(N-morfolino)etano pretitulada a un pH entre 4,7 y 6,0. De todas maneras, también se puede usar fosfato 0,1 M a pH 7-7,5 puesto que el producto está en la misma solución amortiguadora. La relación entre PEG amina y la molécula de IFN- α se optimiza de modo tal que el o los residuos carboxílicos C-terminal son PEGilados selectivamente para dar uno o más derivados PEGilados.

[0564] Aun cuando el uso del PEG amina se mencionó anteriormente por su nombre o estructura, dichos derivados están únicamente a título ejemplificativo, pudiendo usarse también otros grupos, como derivados hidracina, tal como en el PEG-NH-NH₂, que también se condensarán con el grupo carboxilo de la proteína IFN- α . Además de en fase acuosa, las reacciones también se pueden llevar a cabo en fase sólida. El polietilenglicol se puede seleccionar de una lista de compuestos de peso molecular que oscila entre 300-40000. La elección de los diversos polietilenglicoles estará determinada también por la eficiencia de acoplamiento y el rendimiento biológico del derivado purificado in vitro e in vivo, es decir, los tiempos de circulación, los efectos antivirales, etc.

[0565] Adicionalmente, se pueden agregar espaciadores adecuadas al C-terminal de la proteína. Los espaciadores pueden tener grupos reactivos, tales como SH, NH₂ o COOH para acoplarse con el PEG reactivo apropiado para suministrar derivados de IFN- α de alto peso molecular. Se puede

996 910

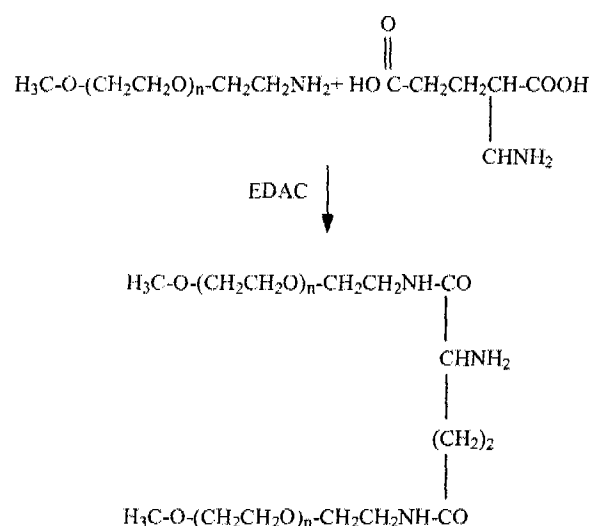
proyectar una metodología combinada en fase sólida/solución para la preparación de interferones PEGilados en C-terminal. Por ejemplo, el C-terminal del IFN- α se extiende en una fase sólida usando un espaciador Gli-Gli-Cis-NH₂ y luego se hace el monopegilado en solución usando reactivos activados ditiopiridil PEG de pesos moleculares adecuados. Como el acoplamiento en el C-terminal es independiente del bloqueo en el N-terminal, el proceso proyectado y sus productos serán beneficiosos en términos de costos (no se desperdicia un tercio de la proteína como en los métodos de pegilación N-terminal) y contribuyendo a la economía de la terapia para tratar infecciones virales.

[0566] Puede haber un grupo carboxilo más reactivo de residuos aminoácidos en otra parte de la molécula para que reaccione con el PEG reactivo y lleve a la monopegilación en el sitio o lleve a múltiples pegilaciones además del grupo -COOH en el C-terminal del IFN- α . Se proyecta que estas reacciones serán mínimas en el mejor de los casos, debido a la libertad estérica en el extremo de C-terminal de la molécula y al obstáculo estérico impuesto por carbodiimidas y los PEG reactivos como en las moléculas de cadena ramificada. Resulta, por lo tanto, el modo preferido de modificación PEG para Infergen y similares dichas proteínas, nativas o expresadas en un sistema huésped, que pueden tener bloqueados en diversos grados N-terminaciones para aumentar las eficiencias y mantener mayor actividad biológica in vivo.

[0567] Otro método para obtener PEGilación en C-terminal es el siguiente. La selectividad de la PEGilación en C-terminal se obtiene con un reactivo estéricamente obstaculizado que excluye reacciones en los residuos

997

[0568] $\text{OH}_3\text{C}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ + ácido glutámico, es decir, $\text{HOCO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ se condensa con un agente adecuado, p. ej., dicitclohexil carbodiimida o EDC hidrosoluble para suministrar el agente PEG de cadena ramificada $\text{OH}_3\text{C}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OCH}_3-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2$.



[0569] Este reactivo se puede usar en exceso para acoplar el grupo amino con el grupo carboxilo libre y flexible del IFN- α para formar en enlace peptídico.

[0570] Si se desea, el IFN- α PEGilado se separa del IFN- α no PEGilado usando cualquier método conocido, incluyendo, sin carácter limitativo, cromatografía por intercambio iónico, cromatografía en gel y combinaciones de las mismas. Por ejemplo, cuando el conjugado PEG-IFN- α

99898

es un IFN- α monoPEGilado, los productos se separan primero con cromatografía por intercambio iónico para obtener material con la carga característica del material monoPEGilado (puede haber presencia de otro material multi-PEGilado con la misma carga aparente), y luego los materiales monoPEGilados se separan con cromatografía en gel.

IFN- α monoPEG (30 kD, lineal)-ilado

[0571] El IFN- α PEGilado adecuado para usar en las realizaciones incluye una molécula de interferón de consenso (CIFN) monoPEGilada formada por un único polipéptido CIFN y una única fracción polietilenglicol (PEG), donde la fracción PEG es lineal y tiene un peso molecular de alrededor de 30 kD y está directa o indirectamente ligada a través de un enlace covalente estable al residuo N-terminal del polipéptido CIFN o a un residuo lisina del polipéptido CIFN. En algunas realizaciones, el IFN- α monoPEG (30 kD, lineal)-ilado es un IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado.

[0572] En algunas realizaciones, la fracción PEG está ligada al grupo alfa amino del residuo N-terminal del polipéptido CIFN o al grupo épsilon-amino de un residuo lisina del polipéptido CIFN. En otras realizaciones, el enlace consiste en una ligadura amida entre la fracción PEG y el grupo alfa amino del residuo N-terminal o del grupo épsilon amino del residuo lisina en el polipéptido CIFN. En otras realizaciones, el enlace consiste en una ligadura amida entre un grupo propionilo de la fracción PEG y el grupo alfa amino del residuo N-terminal o del grupo épsilon amino del residuo lisina en el polipéptido CIFN. En realizaciones adicionales, la ligadura amida está formada por condensación de un éster activado de un ácido alfa-metoxi, omega-propanoico de la fracción PEG y el grupo alfa amino del residuo N-terminal o del grupo épsilon amino del

99999

residuo lisina en el polipéptido CIFN, formando así un enlace hidrolíticamente estable entre la fracción PEG y el polipéptido CIFN.

[0573] En algunas realizaciones, la fracción PEG está ligada al residuo N-terminal en el polipéptido CIFN. En otras realizaciones, la fracción PEG está ligada al grupo alfa amino del residuo N-terminal en el polipéptido CIFN. En otras realizaciones más, la ligadura está formada por un enlace amida entre la fracción PEG y el grupo alfa amino del residuo N-terminal en el polipéptido CIFN. En aún otras realizaciones, la ligadura está formada por un enlace amida entre un grupo propionilo de la fracción PEG y el grupo alfa amino del residuo N-terminal en el polipéptido CIFN. En realizaciones adicionales, el enlace amida está formado por condensación de un éster activado de un ácido alfa-metoxi, omega-propanoico con la fracción PEG y el grupo alfa amino del residuo N-terminal en el polipéptido CIFN.

[0574] En algunas realizaciones, la fracción PEG está ligada a un residuo lisina en el polipéptido CIFN. En otras realizaciones, la fracción PEG está ligada al grupo épsilon amino de un residuo lisina en el polipéptido CIFN. En otras realizaciones más, la ligadura consiste en un enlace amida entre la fracción PEG y el grupo épsilon amino del grupo lisina en el polipéptido CIFN. En aún otras realizaciones, la ligadura consiste en un enlace amida entre un grupo propionilo de la fracción PEG y el grupo épsilon amino del grupo lisina en el polipéptido CIFN. En realizaciones adicionales, el enlace amida está formado condensación de un éster activado del ácido alfa-metoxi, omega-propanoico con la fracción PEG y el grupo épsilon amino del residuo lisina en el polipéptido CIFN.

1000/1000

[0575] En algunas realizaciones, la fracción PEG está ligada un residuo lisina superficial en el polipéptido CIFN. En otras realizaciones, la fracción PEG está ligada al grupo épsilon amino del residuo lisina superficial en el polipéptido CIFN. En otras realizaciones más, la ligadura consiste en un enlace amida entre la fracción PEG y el grupo épsilon amino del residuo lisina superficial en el polipéptido CIFN. En aún otras realizaciones, la ligadura consiste en un enlace amida entre un grupo propionilo de la fracción PEG y el grupo épsilon amino del residuo lisina superficial en el polipéptido CIFN. En realizaciones adicionales, el enlace amida está formado por condensación de un éster activado del ácido alfa-metoxi, omega-propanoico de la fracción PEG y el grupo épsilon amino del residuo lisina superficial en el polipéptido CIFN.

[0576] En algunas realizaciones, la fracción PEG está ligada a una lisina elegida entre lis³¹, lis⁵⁰, lis⁷¹, lis⁸⁴, lis¹²¹, lis¹²², lis¹³⁴, lis¹³⁵, y lis¹⁶⁵ del polipéptido CIFN. En otras realizaciones, la fracción PEG está ligada al grupo épsilon amino de una lisina elegida entre lis³¹, lis⁵⁰, lis⁷¹, lis⁸⁴, lis¹²¹, lis¹²², lis¹³⁴, lis¹³⁵, y lis¹⁶⁵ del polipéptido CIFN. En otras realizaciones, la ligadura consiste en un enlace amida entre la fracción PEG y el grupo épsilon amino del residuo lisina elegido en el polipéptido CIFN. En aún otras realizaciones, la ligadura consiste en un enlace amida entre un grupo propionilo de la fracción PEG y el grupo épsilon amino del residuo lisina elegido en el polipéptido CIFN. En realizaciones adicionales, el enlace amida está formado por condensación de un éster activado del ácido alfa-metoxi, omega propanoico de la fracción PEG y el grupo épsilon amino del residuo lisina elegido en el polipéptido CIFN.

[0577] En algunas realizaciones, la fracción PEG está ligada a una lisina elegida entre lis¹²¹, lis¹³⁴, lis¹³⁵, y lis¹⁶⁵ del polipéptido CIFN. En otras

1001 1001

realizaciones, la fracción PEG está ligada al grupo épsilon amino de una lisina elegida entre lis¹²¹, lis¹³⁴, lis¹³⁵, y lis¹⁶⁵ del polipéptido CIFN. En otras realizaciones más, la ligadura consiste en un enlace amida entre la fracción PEG y el grupo épsilon amino del residuo lisina elegido en el polipéptido CIFN. En aún otras realizaciones, la ligadura consiste en un enlace amida entre un grupo propionilo de la fracción PEG y el grupo épsilon amino del residuo lisina elegido en el polipéptido CIFN. En realizaciones adicionales, el enlace amida está formado por condensación de un éster activado del ácido alfa-metoxi, omega propanoico de la fracción PEG y el grupo épsilon amino del residuo lisina elegido en el polipéptido CIFN.

[0578] En conexión con las moléculas CIFN monopegiladas antes descritas, la invención contempla realizaciones de cada una de dichas moléculas donde el polipéptido CIFN se elige entre interferón alfa-con₁, interferón alfa-con₂, e interferón alfa-con₃, cuyas secuencias de aminoácidos en los polipéptidos CIFN están reveladas en la Patente de los Estados Unidos No. 4.695.623.

Poblaciones de IFN- α

[0579] Además, cualquiera de los métodos de la realizaciones puede emplear una composición de IFN- α PEGilado que comprende una población de moléculas de IFN α monoPEGilado, donde la población está integrada por una o más especies de moléculas IFN α monoPEGilado descritas anteriormente. La composición de la invención comprende una población de polipéptidos IFN- α modificados, cada uno con una única molécula de PEG ligada a un único residuo aminoácido del polipéptido.

1002-1002

[0580] En algunas de estas realizaciones, la población comprende una mezcla de un primer polipéptido IFN- α ligado a una molécula de PEG en un primer residuo aminoácido; y al menos un segundo polipéptido IFN- α ligado a una molécula de PEG en un segundo residuo aminoácido, donde el primero y el segundo polipéptido IFN- α son el mismo o son diferentes, y donde la ubicación del primer residuo aminoácido en la secuencia de aminoácidos del primer polipéptido IFN- α no es la misma que la ubicación del segundo residuo aminoácido en la secuencia de aminoácidos del segundo polipéptido IFN- α . Como ejemplo a título ilustrativo, una composición de la invención comprende una población de polipéptidos IFN- α modificados, población integrada por un polipéptido IFN- α ligado en su terminación amino a una molécula lineal de PEG; y un polipéptido IFN- α ligado a una molécula lineal de PEG en un residuo lisina.

[0581] De modo general, una especie determinada de IFN- α modificado representa entre alrededor del 0,5% hasta alrededor del 99,5% de la población total de moléculas de polipéptido IFN- α monoPEGilado en una población, p. ej., una determinada especie de IFN- α modificado representa alrededor del 0,5%, alrededor del 1%, alrededor del 2%, alrededor del 3%, alrededor del 4%, alrededor del 5%, alrededor del 10%, alrededor del 15%, alrededor del 20%, alrededor del 25%, alrededor del 30%, alrededor del 35%, alrededor del 40%, alrededor del 45%, alrededor del 50%, alrededor del 55%, alrededor del 60%, alrededor del 65%, alrededor del 70%, alrededor del 75%, alrededor del 80%, alrededor del 85%, alrededor del 90%, alrededor del 95%, alrededor del 99%, o alrededor del 99,5% de la población total de moléculas de polipéptido IFN- α monoPEGilado en una población. En algunas realizaciones,

10031003

una composición de la invención comprende una población de polipéptidos IFN- α monoPEGilados, población que comprende al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, al menos alrededor del 90%, al menos alrededor del 95%, o al menos alrededor del 99% de polipéptidos IFN- α ligados a PEG en el mismo sitio, p. ej., en el aminoácido N-terminal.

[0582] En realizaciones particulares de interés, una composición de la invención comprende una población de moléculas de C1FN monoPEGilado, población que consiste en una o más especies de moléculas, donde cada especie de moléculas se caracteriza por un único polipéptido C1FN ligado, directa o indirectamente con una ligadura covalente, a una única fracción de PEG lineal de alrededor de 30 kD de peso molecular, y donde la ligadura es a un residuo lisina en el polipéptido C1FN, o al residuo aminoácido N-terminal del polipéptido C1FN.

[0583] El residuo aminoácido al cual está fijado el PEG es en muchas realizaciones el residuo aminoácido N-terminal. En otras realizaciones, la fracción PEG está fijada (directamente o por medio de un elemento de enlace) a un residuo lisina superficial. En realizaciones adicionales, la fracción PEG está fijada (directamente o por medio de un elemento de enlace) a un residuo lisina elegido entre lis³¹, lis⁵⁰, lis⁷¹, lis⁸⁴, lis¹²¹, lis¹²², lis¹³⁴, lis¹³⁵, y lis¹⁶⁵ del polipéptido C1FN. En otras realizaciones más, la fracción PEG está fijada (directamente o por medio de un elemento de enlace) a un residuo lisina elegido entre lis¹²¹, lis¹³⁴, lis¹³⁵, y lis¹⁶⁵ del polipéptido C1FN.

[0584] Como ejemplo, una composición de la invención comprende una población de moléculas de C1FN monoPEGiladas, integradas por una primera especie de moléculas de polipéptido C1FN monoPEGilado

caracterizada por una fracción PEG ligada al residuo aminoácido N-terminal de un primer polipéptido C1FN, y una segunda especie de moléculas de polipéptido C1FN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada aun primer residuo lisina de un segundo polipéptido C1FN, donde el primero y el segundo polipéptidos C1FN son el mismo o son diferentes. Una composición de la invención puede comprender además al menos una especie adicional de moléculas de polipéptido C1FN monoPEGiladas, caracterizada por una fracción PEG ligada a un residuo lisina en el polipéptido C1FN, donde la localización del sitio de ligadura en cada especie adicional de polipéptido C1FN monoPEGilado no es la misma que el sitio de ligadura en cualquiera de las otras especies. En todas las especies de este ejemplo, la fracción PEG es una fracción de PEG lineal que tiene un peso molecular promedio de alrededor de 30 kD.

[0585] En conexión con cada una de las poblaciones de moléculas de C1FN monoPEGiladas antes descriptas, integradas por una primera especie de moléculas de polipéptido C1FN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada en el residuo aminoácido N-terminal de un primer polipéptido C1FN, y una segunda especie de moléculas de polipéptido C1FN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un primer residuo lisina superficial de un segundo polipéptido C1FN, donde el primero y el segundo polipéptido C1FN son el mismo o son diferentes. Una composición de la invención puede comprender además al menos una especie adicional de moléculas de polipéptido C1FN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un residuo lisina superficial en el polipéptido C1FN, donde la localización del sitio de ligadura en cada especie adicional de polipéptido C1FN monoPEGilado no es la misma que la localización del sitio de ligadura en

1005
1005

cualquiera de las otras especies. En todas las especies de este ejemplo, la fracción PEG es una fracción de PEG lineal que tiene un peso molecular promedio de alrededor de 30 kD.

[0586] En otro ejemplo, una composición de la invención comprende una población de moléculas de CIFN monoPEGiladas, integradas por una primera especie de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada en el residuo aminoácido N-terminal de un primer polipéptido CIFN, y una segunda especie de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un primer residuo lisina seleccionado entre lis³¹, lis⁵⁰, lis⁷¹, lis⁸⁴, lis¹²¹, lis¹²², lis¹³⁴, lis¹³⁵, y lis¹⁶⁵ en un segundo polipéptido CIFN, donde el primero y el segundo polipéptido CIFN son el mismo o son diferentes. Una composición de la invención puede comprender además una tercera especie de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un segundo residuo lisina seleccionado entre lis³¹, lis⁵⁰, lis⁷¹, lis⁸⁴, lis¹²¹, lis¹²², lis¹³⁴, lis¹³⁵, y lis¹⁶⁵ en un tercer polipéptido CIFN, donde el tercer polipéptido CIFN es el mismo o es diferente del primero y del segundo polipéptido CIFN, donde el segundo residuo lisina está localizado en una posición en la secuencia de aminoácidos del tercer polipéptido CIFN que no es la misma que la posición del primer residuo lisina en la secuencia de aminoácidos del segundo polipéptido CIFN. Una composición de la invención puede comprender también al menos una especie adicional de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a lis³¹, lis⁵⁰, lis⁷¹, lis⁸⁴, lis¹²¹, lis¹²², lis¹³⁴, lis¹³⁵, y lis¹⁶⁵, donde la localización del sitio de ligadura en cada especie adicional de polipéptido CIFN monoPEGilado

100626

no es la misma que la localización del sitio de ligadura en cualquiera de las otras especies. En todas las especies de este ejemplo, la fracción PEG es una fracción de PEG lineal que tiene un peso molecular promedio de alrededor de 30 kD.

[0587] En otro ejemplo, una composición de la invención comprende una población de moléculas de CIFN monoPEGiladas, integradas por una primera especie de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada en el residuo aminoácido N-terminal de un primer polipéptido CIFN, y una segunda especie de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un primer residuo lisina seleccionado entre lis¹²¹, lis¹³⁴, lis¹³⁵, y lis¹⁶⁵ en un segundo polipéptido CIFN, donde el primero y el segundo polipéptido CIFN son el mismo o son diferentes. Una composición de la invención puede comprender además una tercera especie de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un segundo residuo lisina seleccionado entre lis¹²¹, lis¹³⁴, lis¹³⁵, y lis¹⁶⁵ en un tercer polipéptido CIFN, donde el tercer polipéptido CIFN es el mismo o es diferente del primero y del segundo polipéptido CIFN, donde el segundo residuo lisina está localizado en una posición en la secuencia de aminoácidos del tercer polipéptido CIFN que no es la misma que la posición del primer residuo lisina en la secuencia de aminoácidos del segundo polipéptido CIFN. Una composición de la invención puede comprender además al menos una especie adicional de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a una lis¹²¹, lis¹³⁴, lis¹³⁵, o lis¹⁶⁵, donde la localización del sitio de ligadura en cada especie adicional de polipéptido CIFN

monoPEGilado no es la misma que la localización del sitio de ligadura en cualquiera de las otras especies. En todas las especies de este ejemplo, la fracción PEG es una fracción de PEG lineal que tiene un peso molecular promedio de alrededor de 30 kD.

[0588] En otro ejemplo de carácter ilustrativo, una composición de la invención comprende una población de moléculas de CIFN monoPEGiladas, integradas por una primera especie de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un primer residuo lisina en un primer polipéptido CIFN; y una segunda especie de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un segundo residuo lisina en un segundo polipéptido CIFN, donde el primero y el segundo polipéptido CIFN son el mismo o son diferentes, y donde la primera lisina está localizada en una posición en la secuencia de aminoácidos del primer polipéptido CIFN que no es la misma que la posición del segundo residuo lisina en la secuencia de aminoácidos del segundo polipéptido CIFN. Una composición de la invención puede comprender además al menos una especie adicional de moléculas de CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un residuo lisina en el polipéptido CIFN, donde la localización del sitio de ligadura en cada especie adicional de polipéptido CIFN monoPEGilado no es la misma que la localización del sitio de ligadura en cualquiera de las otras especies. En todas las especies de este ejemplo, la fracción PEG es una fracción de PEG lineal que tiene un peso molecular promedio de alrededor de 30 kD.

[0589] En otro ejemplo de carácter ilustrativo, una composición de la invención comprende una población de moléculas de CIFN monoPEGiladas,

1008, 1008

integradas por una primera especie de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un primer residuo lisina elegido entre lis³¹, lis⁵⁰, lis⁷¹, lis⁸⁴, lis¹²¹, lis¹²², lis¹³⁴, lis¹³⁵, y lis¹⁶⁵ en un primer polipéptido CIFN; y una segunda especie de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un segundo residuo lisina elegido entre lis³¹, lis⁵⁰, lis⁷¹, lis⁸⁴, lis¹²¹, lis¹²², lis¹³⁴, lis¹³⁵, y lis¹⁶⁵ en un segundo polipéptido CIFN, donde el primero y el segundo polipéptido CIFN son el mismo o son diferentes, y donde el segundo residuo lisina está localizado en una posición en la secuencia de aminoácidos del segundo polipéptido CIFN que no es la misma que la posición del primer residuo lisina en el primer polipéptido CIFN. La composición puede comprender asimismo al menos una especie adicional de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado ligado a una lis³¹, lis⁵⁰, lis⁷¹, lis⁸⁴, lis¹²¹, lis¹²², lis¹³⁴, lis¹³⁵, o lis¹⁶⁵, donde la localización del sitio de ligadura en cada especie adicional de polipéptido CIFN monoPEGilado no es la misma que la localización del sitio de ligadura en cualquiera de las otras especies. En todas las especies de este ejemplo, la fracción PEG es una fracción de PEG lineal que tiene un peso molecular promedio de alrededor de 30 kD.

[0590] En otro ejemplo a título ilustrativo, una composición de la invención comprende una población de moléculas de CIFN monoPEGiladas, integradas por una primera especie de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un primer residuo lisina elegido entre lis¹²¹, lis¹³⁴, lis¹³⁵, y lis¹⁶⁵ en un primer polipéptido CIFN; y una segunda especie de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un segundo residuo lisina elegido

1009
1009

entre lis¹²¹, lis¹³⁴, lis¹³⁵, y lis¹⁶⁵ en un segundo polipéptido CIFN, donde el primero y el segundo polipéptido CIFN son el mismo o son diferentes, y donde el segundo residuo lisina está localizado en una posición en la secuencia de aminoácidos del segundo polipéptido CIFN que no es la misma que la posición del primer residuo lisina en el primer polipéptido CIFN. La composición puede comprender además al menos una especie adicional de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a lis¹²¹, lis¹³⁴, lis¹³⁵, o lis¹⁶⁵, donde la localización del sitio de ligadura en cada especie adicional de polipéptido CIFN monoPEGilado no es la misma que la localización del sitio de ligadura en cualquiera de las otras especies. En todas las especies de este ejemplo, la fracción PEG es una fracción de PEG lineal que tiene un peso molecular promedio de alrededor de 30 kD.

[0591] En otro ejemplo a título ilustrativo, una composición de la invención comprende una población de moléculas de CIFN monoPEGilado, integrada por una primera especie de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un primer residuo lisina superficial en un primer polipéptido CIFN; y una segunda especie de moléculas de polipéptido CIFN monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un segundo residuo lisina superficial en un segundo polipéptido CIFN, donde el primero y el segundo polipéptido CIFN son el mismo o son diferentes, y donde la primera lisina superficial está localizada en una posición en la secuencia de aminoácidos del primer polipéptido CIFN que no es la misma que la posición del segundo residuo lisina superficial en la secuencia de aminoácidos del polipéptido CIFN. Una composición de la invención puede comprender además al menos una especie adicional de moléculas de CIFN

1041 p.10

monoPEGilado caracterizada por una fracción PEG ligada a un residuo lisina superficial en el polipéptido CIFN, donde la localización del sitio de ligadura en cada especie adicional de polipéptido CIFN monoPEGilado no es la misma que la localización del sitio de ligadura en cualquiera de las otras especies. En todas las especies de este ejemplo, la fracción PEG es una fracción de PEG lineal que tiene un peso molecular promedio de alrededor de 30 kD.

[0592] En conexión con cada una de las poblaciones de moléculas de CIFN monoPEGiladas antes descritas, la invención contempla realizaciones en las cuales las moléculas de cada una de dichas poblaciones comprenden un polipéptido CIFN elegido entre interferón alfa-con₁, interferón alfa-con₂, e interferón alfa-con₃.

[0593] Ciertas realizaciones exhiben además un producto que se obtiene mediante el proceso de hacer reaccionar un polipéptido CIFN con un éster de succinimidil alfa-metoxi, omega-propionilpoli(etilen glicol) (mPEGspa) que es lineal y tiene un peso molecular de alrededor de 30 kD, donde los reactivos están presentes inicialmente en una relación molar de alrededor de 1:1 hasta alrededor de 1:5 CIFN:mPEGspa, y donde la reacción se lleva a cabo a un pH de alrededor de 7 hasta alrededor de 9, seguida de la recuperación del CIFN monoPEGilado producto de la reacción. En una realización, los reactivos están presentes inicialmente en una relación molar de alrededor de 1:3 CIFN:mPEGspa y la reacción se lleva a cabo a un pH de alrededor de 8. En otra realización en la que el producto se genera mediante un procedimiento de escalonamiento necesario para las investigaciones toxicológicas y clínicas, los reactivos están presentes inicialmente en una relación molar de 1:2 CIFN:mPEGspa y la reacción se lleva a cabo a un pH de alrededor de 8,0.

1012
1011

[0594] En conexión con el proceso de producto antes descrito, la invención contempla realizaciones en las que el CIFN reactivo se eligen entre interferón alfa-con₁, interferón alfa-con₂, e interferón alfa-con₃.

IFN-β

[0595] El término interferón-beta ("IFN-β") incluye polipéptidos IFN-β naturales; polipéptidos IFN-β no naturales y análogos de IFN-β naturales o no naturales que conservan actividad antiviral de un IFN-β madre natural o no natural.

[0596] Cualquiera de una variedad de interferones beta se puede administrar mediante el método de administración continua de las realizaciones de la presente. Los interferones beta adecuados incluyen, sin carácter limitativo, IFN-β naturales; IFN-β1a, p. ej., Avonex® (Biogen, Inc.), y Rebif® (Serono, SA); IFN-β1b (Betaseron®; Berlex); y similares.

[0597] La formulación del IFN-β puede comprender una especie N-bloqueada, donde el aminoácido N-terminal está acilado con un grupo acilo, tal como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo malonilo y similares. También es adecuado para usar un IFN-β de consenso.

[0598] Los polipéptidos IFN-β se pueden producir mediante cualquier método conocido. Las secuencias de ADN que codifican el IFN-β se pueden sintetizar usando métodos estándar. En muchas realizaciones, los polipéptidos IFN-β son productos de la expresión de secuencias fabricadas de ADN transformadas o traspasadas en huéspedes bacterianos, p. ej., *E. coli*, o en células huésped eucarióticas (p. ej., levadura; células de mamífero, tales como células CHO; y similares). En estas realizaciones, el IFN-β es "IFN-β

10/13 10/12

recombinante". Cuando la célula huésped es una célula huésped bacteriana, el IFN- β se modifica para incluir una metionina N-terminal.

[0599] Debe entenderse que el IFN- β como se lo describe en la presente puede comprender uno o más residuos aminoácidos modificados, p. ej., glicosilaciones, modificaciones químicas y similares.

IFN-tau

[0600] El término interferón-tau incluye polipéptidos IFN-tau naturales, polipéptidos IFN-tau no naturales y análogos de IFN-tau natural o no natural que conservan la actividad antiviral de un IFN-tau madre natural o no natural.

[0601] Interferones tau adecuados incluyen, sin carácter limitativo, IFN-tau natural; Tauferon® (Pepgen Corp.); y similares.

[0602] El IFN-tau puede comprender una secuencia de aminoácidos como la expuesta en cualquiera de los Accesos GenBank Nos. 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 ser alterada en diversas formas conocidas en el arte con el fin de generar cambios determinados de la secuencia. Una variante del polipéptido usualmente será sustancialmente similar a las secuencias suministradas en la presente, es decir, diferirá en al menos un aminoácidos, y puede diferir en al menos dos pero en no más de alrededor de diez aminoácidos. Los cambios de secuencia pueden ser sustituciones, inserciones o deleciones. La sustituciones conservadoras de aminoácidos incluyen típicamente sustituciones dentro de los siguientes grupos: (glicina, alanina); (valina, isoleucina, leucina); (ácido

10/4/93

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

[0603] Modificaciones de interés que pueden o no alterar la secuencia primaria de aminoácidos incluyen derivación química de polipéptidos, p. ej., acetilación o carboxilación; cambios en la secuencia de aminoácidos que introducen o remueven un sitio de glicosilación; cambios en la secuencia de aminoácidos vuelven a la proteína susceptible a la PEGilación; y similares. Están incluidas también modificaciones de la glicosilación, p. ej., las realizadas por modificación de los patrones de glicosilación de un polipéptido durante su síntesis y procesamiento o en pasos ulteriores del procesamiento, p. ej., exponiendo al polipéptido a enzimas que afectan la glicosilación, tales como enzimas glicosilantes o deglicosilantes de mamíferos. También están abarcadas las secuencias que tienen residuos aminoácidos fosforilados, p. ej., fosfotirosina, fosfoserina o fosfotreonina.

[0604] La formulación de IFN-tau puede comprender una especie N-bloqueada, donde el aminoácido N-terminal está acilado con un grupo acilo, tal como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo malonilo y similares. También es adecuado usar un IFN-tau de consenso.

[0605] Los polipéptidos IFN-tau se pueden producir mediante cualquier método conocido. Las secuencias de ADN que codifican el IFN-tau se pueden sintetizar usando métodos estándar. En muchas realizaciones, los polipéptidos IFN-tau son productos de la expresión de secuencias fabricadas de ADN transformadas o traspasadas en huéspedes bacterianos, p. ej., *E. coli*, o en células huésped eucarióticas (p. ej., levadura; células de mamífero, tales como células CHO; y similares). En estas realizaciones, el IFN-tau es "IFN-tau

10/15/14

recombinante". Cuando la célula huésped es una célula huésped bacteriana, el IFN-tau se modifica para incluir una metionina N-terminal.

[0606] Debe entenderse que el IFN-tau como se lo describe en la presente puede comprender uno o más residuos aminoácidos modificados, p. ej., glicosilaciones, modificaciones químicas y similares.

IFN- ω

[0607] El término interferón-omega ("IFN- ω ") incluye polipéptidos IFN- ω naturales, polipéptidos IFN- ω no naturales y análogos de IFN- ω natural o no natural que conservan la actividad antiviral de un IFN- ω madre natural o no natural.

[0608] Cualquiera interferón omega puede ser administrado mediante el método de administración continua de las realizaciones de la presente. IFN- ω adecuados incluyen, sin carácter limitativo, IFN- ω naturales; IFN- ω recombinantes, p. ej., Biomed 510 (BioMedicines); y similares.

[0609] El IFN- ω puede comprender una secuencia de aminoácidos como la expuesta en el GenBank Acceso No. NP_002168 o AAA70091. La secuencia de cualquier polipéptido IFN- ω conocido puede ser alterada en diversas formas conocidas en el arte con el fin de generar cambios determinados de la secuencia. Una variante del polipéptido usualmente será sustancialmente similar a las secuencias suministradas en la presente, es decir, diferirá en al menos un aminoácidos, y puede diferir en al menos dos pero en no más de alrededor de diez aminoácidos. Los cambios de secuencia pueden ser sustituciones, inserciones o deleciones. La sustituciones conservadoras de aminoácidos incluyen típicamente sustituciones dentro de los siguientes grupos: (glicina, alanina); (valina, isoleucina, leucina); (ácido

1016
10/15

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

[0610] Modificaciones de interés que pueden o no alterar la secuencia primaria de aminoácidos incluyen derivación química de polipéptidos, p. ej., acetilación o carboxilación; cambios en la secuencia de aminoácidos que introducen o remueven un sitio de glicosilación; cambios en la secuencia de aminoácidos vuelven a la proteína susceptible a la PEGilación; y similares. Están incluidas también modificaciones de la glicosilación, p. ej., las realizadas por modificación de los patrones de glicosilación de un polipéptido durante su síntesis y procesamiento o en pasos ulteriores del procesamiento, p. ej., exponiendo al polipéptido a enzimas que afectan la glicosilación, tales como enzimas glicosilantes o deglicosilantes de mamíferos. También están abarcadas las secuencias que tienen residuos aminoácidos fosforilados, p. ej., fosfotirosina, fosfoserina o fosfotreonina.

[0611] La formulación de IFN- ω puede comprender una especie N-bloqueada, donde el aminoácido N-terminal está acilado con un grupo acilo, tal como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo malonilo y similares. También es adecuado usar un IFN- ω de consenso.

[0612] Los polipéptidos IFN- ω se pueden producir mediante cualquier método conocido. Las secuencias de ADN que codifican el IFN- ω se pueden sintetizar usando métodos estándar. En muchas realizaciones, los polipéptidos IFN- ω son productos de la expresión de secuencias fabricadas de ADN transformadas o traspasadas en huéspedes bacterianos, p. ej., *E. coli*, o en células huésped eucarióticas (p. ej., levadura; células de mamífero, tales como células CHO; y similares). En estas realizaciones, el IFN- ω es "IFN- ω

10/17/10

recombinante". Cuando la célula huésped es una célula huésped bacteriana, el IFN- ω se modifica para incluir una metionina N-terminal.

[0613] Debe entenderse que el IFN- ω como se lo describe en la presente puede comprender uno o más residuos aminoácidos modificados, p. ej., glicosilaciones, modificaciones químicas y similares.

Agonistas del receptor de interferón tipo III

[0614] En cualquiera de los métodos antes descriptos, el agonista del receptor de interferón es en algunas realizaciones un agonista del receptor de interferón Tipo III (p. ej., "un agonista interferón Tipo III"). Los agonistas interferón Tipo III incluyen un polipéptido IL-28b; y un polipéptido IL-28a; y un polipéptido IL-29; anticuerpo específico para receptor de interferón Tipo III; y cualquier otro agonista del receptor de interferón Tipo III, incluyendo agonistas no polipéptidos.

[0615] La IL-28A, IL-28B y la IL-29 (denominadas en forma colectiva en la presente "Interferones Tipo III" o "IFNs Tipo III") se describen en Sheppard et al. (2003) *Nature* 4:63-68. Cada polipéptido se liga a un receptor heterodimérico que consiste en un receptor IL-10 de cadena β y un receptor IL-28 α . Sheppard et al. (2003), supra. La secuencia de aminoácidos de la IL-28A, IL-28B y la IL-29 se encuentran bajo los Nos. de Acceso GenBank NP_742150, NP_742151, y NP_742152, respectivamente.

[0616] La secuencia de aminoácidos of un polipéptido IFN Tipo III se puede modificar de diversas maneras conocidas en el arte para generar cambios determinados en la secuencia. Una variante del polipéptido usualmente será sustancialmente similar a las secuencias suministradas en la presente, es decir, diferirá en al menos un aminoácidos, y puede diferir en al

10/18 10/17

menos dos pero en no más de alrededor de diez aminoácidos. Los cambios de secuencia pueden ser sustituciones, inserciones o deleciones. El barrido de mutaciones que sistemáticamente introducen alanina u otros residuos se puede usar para determinar los aminoácidos clave. Las sustituciones de interés de aminoácidos específicos incluyen cambios conservadores y no conservadores. Las sustituciones conservadoras de aminoácidos 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).

[0617] Modificaciones de interés que pueden o no alterar la secuencia primaria de aminoácidos incluyen derivación química de polipéptidos, p. ej., acetilación o carboxilación; cambios en la secuencia de aminoácidos que introducen o remueven un sitio de glicosilación; cambios en la secuencia de aminoácidos vuelven a la proteína susceptible a la PEGilación; y similares. Están incluidas también modificaciones de la glicosilación, p. ej., las realizadas por modificación de los patrones de glicosilación de un polipéptido durante su síntesis y procesamiento o en pasos ulteriores del procesamiento, p. ej., exponiendo al polipéptido a enzimas que afectan la glicosilación, tales como enzimas glicosilantes o deglicosilantes de mamíferos. También están abarcadas las secuencias que tienen residuos aminoácidos fosforilados, p. ej., fosfotirosina, fosfoserina o fosfotreonina.

[0618] Están incluidos en la realizaciones polipéptidos que fueron modificados usando técnicas químicas ordinarias con el fin de aumentar su resistencia a la degradación proteolítica, optimizar sus propiedades de solubilidad o volverlos más adecuados como agentes terapéuticos. Por

1019
1018

ejemplo, la columna vertebral del péptido se puede ciclar para mejorar la estabilidad (ver Friedler *et al.* (2000) J. Biol. Chem. **275**:23783-23789). Se pueden usar análogos que incluyen residuos que no son L-aminoácidos naturales, p. ej., D-aminoácidos o aminoácidos sintéticos no naturales. La proteína puede ser PEGilada para mejorar su estabilidad. Los polipéptidos se pueden fusionar a albúmina.

[0619] Los polipéptidos se pueden preparar mediante síntesis *in vitro*, usando métodos convencionales conocidos en el arte, por métodos recombinantes, o se pueden aislar de células inducidas o productoras naturales de la proteína. La secuencia particular y el modo de preparación estarán determinados por la conveniencia, factores económicos, grado de pureza requerido y parámetros similares. Si se desea, se pueden introducir diversos grupos en el polipéptido durante la síntesis o durante la expresión, que permiten la ligadura a otras moléculas o a una superficie. Así, las cisteínas se pueden usar para hacer tioéteres, las histidinas para ligadura a un complejo ion metálico, los grupos carboxilo para formar amidas o ésteres, los grupos amino para formar amidas, y similares.

Agonistas del receptor de interferón Tipo II

[0620] Los agonistas del receptor de interferón Tipo II incluyen cualquier ligando natural o no natural de receptor de interferón humano Tipo II que se liga y causa la transducción de la señal por medio del receptor. Los agonistas del receptor de interferón Tipo II comprenden interferones, incluyendo interferones naturales, interferones modificados, interferones sintéticos, interferones PEGilados, proteínas de fusión que comprenden un interferón y una proteína heteróloga, interferones mezclados; anticuerpo

1020, 10A

específico para un receptor de interferón; agonistas químicos no peptídicos; y similares.

[0621] Un ejemplo específico de un agonista del receptor de interferón Tipo II es el IFN- γ y las variantes del mismo. Si bien las realizaciones de la presente ejemplifican el uso de un polipéptido IFN- γ , resultará fácilmente evidente que cualquier agonista del receptor de interferón Tipo II puede ser usado en un método de la invención.

Interferón-Gama

[0622] Las secuencias de ácido nucleico que codifican polipéptidos IFN- γ se pueden consultar en bases de datos públicas, p. ej., Genbank, revistas, etc. Si bien son de interés diversos polipéptidos IFN- γ de mamíferos, para el tratamiento de enfermedades humanas se usará generalmente la proteína humana. La secuencia de codificación del IFN- γ humano se puede encontrar en Genbank, números de acceso X13274; V00543; y NM_000619. La correspondiente secuencia genómica se puede encontrar en Genbank, números de acceso 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.

[0623] El IFN- γ 1b (Actimmune®; interferón humano) en un polipéptido de cadena simple de 140 aminoácidos. Se hace con técnicas recombinantes en *E.coli* y no es glucosilado. Rinderknecht *et al.* (1984) *J. Biol. Chem.* **259**:6790-6797. El IFN- γ recombinante que se trata en la Patente de los Estados Unidos No. 6.497.871 también es adecuado para su uso en la presente.

1021
1020

[0624] El IFN- γ a usar en los métodos de las realizaciones de la presente puede ser cualquiera de los IFN- γ naturales, IFN- γ recombinantes y derivados de los mismos, en tanto posean actividad IFN- γ , particularmente actividad de IFN- γ humano. El IFN- γ humano exhibe las propiedades antivirales y antiproliferativas características de los interferones, así como una serie de otras acciones inmunomoduladoras, como se conoce en el arte. Si bien el IFN- γ está basado en las secuencias mencionadas anteriormente, la producción de la proteína y el procesamiento proteolítico pueden resultar en variantes de procesamiento del mismo. La secuencia no procesada suministrada por Gray et al., *supra*, consiste en 166 aminoácidos (aa). Si bien originalmente se creyó que el IFN- γ recombinante producido en la *E. coli* tenía 146 aminoácidos, (comenzando en el aminoácido 20), posteriormente se encontró que el IFN- γ natural humano está clivado después del residuo 23, produciendo una proteína de 143 aa, o de 144 aa si la terminal metionina está presente, como se requiere para la expresión en bacterias. Durante la purificación, la proteína madura se puede clivar adicionalmente en el C terminal después de radicación 162 (con referencia a la secuencia de Gray et al.), dando lugar a una proteína de 139 aminoácidos, o de 140 aminoácidos si está presente la metionina del extremo inicial, p. ej., si se requiere para la expresión bacteriana. La metionina N-terminal es un artefacto codificado por la señal AUG de "inicio" del mRNA translacional que, en el caso particular de la expresión en la *E. coli* no queda fuera del proceso. En otros sistemas microbianos o sistemas de expresión eucarióticos, se puede remover la metionina.

1072
1024

[0625] Para su uso en los métodos de la invención se pueden usar cualquiera de los péptidos IFN- γ naturales, y las modificaciones y variantes de los mismos, o una combinación de uno o más péptidos. Los péptidos IFN- γ de interés incluyen fragmentos, y pueden estar diversamente truncados en el carboxilo terminal en relación con la secuencia completa. Dichos fragmentos siguen exhibiendo las propiedades características del interferón gama humano, en tanto estén presentes los aminoácidos 24 hasta alrededor del 149 (numerando a partir de los residuos del polipéptido no procesado). Secuencias ajenas pueden ser sustituidas por la secuencia de aminoácidos después del aminoácido 155 sin pérdida de la actividad. Ver, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No. 5.690.925. Las fracciones del IFN- γ natural incluyen moléculas que se extienden diversamente desde los residuos aminoácidos 24-150; 24-151, 24-152; 24-153, 24-155; y 24-157. Cualquiera de estas variantes, y otras variantes conocidas en el arte y que poseen actividad IFN- γ se pueden usar en los métodos de la presente invención.

[0626] La secuencia de aminoácidos un polipéptido IFN- γ se puede modificar de diversas maneras conocidas en el arte para generar cambios determinados en la secuencia. Una variante del polipéptido usualmente será sustancialmente similar a las secuencias suministradas en la presente, es decir, diferirá en al menos un aminoácidos, y puede diferir en al menos dos pero en no más de alrededor de diez aminoácidos. Los cambios de secuencia pueden ser sustituciones, inserciones o deleciones. El barrido de mutaciones que sistemáticamente introducen alanina u otros residuos se puede usar para determinar los aminoácidos clave. Las sustituciones de interés de aminoácidos específicos incluyen cambios conservadores y no conservadores. La

1023
1022

sustituciones conservadoras de aminoácidos 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).

[0627] Modificaciones de interés que pueden o no alterar la secuencia primaria de aminoácidos incluyen derivación química de polipéptidos, p. ej., acetilación o carboxilación; cambios en la secuencia de aminoácidos que introducen o remueven un sitio de glicosilación; cambios en la secuencia de aminoácidos vuelven a la proteína susceptible a la PEGilación; y similares. Una realización contempla el uso de variantes del IFN- γ con uno o más sitios no naturales de glicosilación y/o PEGilación que se obtienen por ingeniería genética para suministrar polipéptidos derivados glicosilados y/o PEGilados con depuración sérica reducida, tal como las variantes de polipéptido IFN- γ y descritas en la Publicación de Patente Internacional No. WO 01/36001. Están incluidas también modificaciones de la glicosilación, p. ej., las realizadas por modificación de los patrones de glicosilación de un polipéptido durante su síntesis y procesamiento o en pasos ulteriores del procesamiento, p. ej., exponiendo al polipéptido a enzimas que afectan la glicosilación, tales como enzimas glicosilantes o deglicosilantes de mamíferos. También están abarcadas las secuencias que tienen residuos aminoácidos fosforilados, p. ej., fosfotirosina, fosfoserina o fosfotreonina.

[0628] Están incluidos en la realizaciones polipéptidos que fueron modificados usando técnicas químicas ordinarias con el fin de aumentar su resistencia a la degradación proteolítica, optimizar sus propiedades de solubilidad o volverlos más adecuados como agentes terapéuticos. Por

1024
1023

ejemplo, la columna vertebral del péptido se puede ciclar para mejorar la estabilidad (ver Friedler *et al.* (2000) J. Biol. Chem., **275**:23783-23789). Se pueden usar análogos que incluyen residuos que no son L-aminoácidos naturales, p. ej., D-aminoácidos o aminoácidos sintéticos no naturales. La proteína puede ser PEGilada para mejorar su estabilidad. Los polipéptidos se pueden fusionar a albúmina.

[0629] Los polipéptidos se pueden preparar mediante síntesis *in vitro*, usando métodos convencionales conocidos en el arte, por métodos recombinantes, o se pueden aislar de células inducidas o productoras naturales de la proteína. La secuencia particular y el modo de preparación estarán determinados por la conveniencia, factores económicos, grado de pureza requerido y parámetros similares. Si se desea, se pueden introducir diversos grupos en el polipéptido durante la síntesis o durante la expresión, que permiten la ligadura a otras moléculas o a una superficie. Así, las cisteínas se pueden usar para hacer tioéteres, las histidinas para ligadura a un complejo ion metálico, los grupos carboxilo para formar amidas o ésteres, los grupos amino para formar amidas, y similares.

[0630] Los polipéptidos también se pueden aislar y purificar de acuerdo con métodos convencionales de síntesis recombinante. Se puede preparar un lisado del huésped de expresión y purificar el lisado usando HPLC, cromatografía de exclusión, electroforesis en gel, cromatografía por afinidad u otra técnica de purificación. En su mayoría, las composiciones que se usan comprenderán al menos el 20% en peso del producto deseado, más usualmente al menos alrededor del 75% en peso, preferiblemente al menos alrededor del 95% en peso, y para fines terapéuticos, usualmente al menos

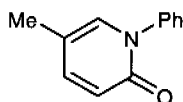
1025
1024

alrededor del 99,5% en peso, en relación con los contaminantes relacionados con el método de preparación del producto y su purificación. Usualmente, los porcentajes se calculan sobre la proteína total.

Pirfenidona y análogos de la misma

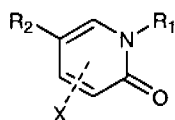
[0631] La pirfenidona (5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona) y análogos específicos de la pirfenidona se revelan para el tratamiento de cuadros fibróticos. Un "cuadro fibrótico" es uno susceptible al tratamiento mediante la administración de un compuesto que tiene acción antifibrótica.

Pirfenidona

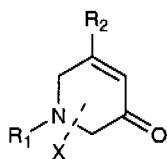


Análogos de la pirfenidona

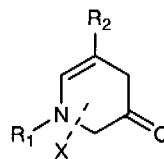
I



IIA



IIB



1026
1026

Descripciones de los sustituyentes R₁, R₂, X

[0632] R₁: carbocíclico (saturado e insaturado), heterocíclico (saturado o insaturado), alquilo (saturado e insaturado). Los ejemplos incluyen fenilo, bencilo, pirimidilo, naftilo, indolilo, pirrolilo, furiol, tienilo, imidazolilo, ciclohexilo, piperidilo, pirrolidilo, morfolinilo, ciclohexenilo, butadienilo, y similares.

[0633] R₁ puede además incluir sustituciones en las fracciones carbocíclica o heterocíclica con sustituyentes tales como halógeno, nitro, amino, hidroxilo, alcoxi, carboxilo, ciano, tio, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos, por ejemplo, 4-nitrofenilo, 3-clorofenilo, 2,5-dinitrofenilo, 4-metoxifenilo, 5-metil-pirrolilo, 2, 5-diclorociclohexilo, guanidinil-ciclohexenilo y similares.

[0634] R₂: alquilo, carbocíclico, arilo, heterocíclico. Los ejemplos incluyen: metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, 4-nitrofenilo, tienilo y similares.

[0635] X: puede ser cualquier número (de 1 a 3) de sustituyentes en el anillo carbocíclico o heterocíclico. Los sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes. Los sustituyentes pueden incluir hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, halo, nitro, carboxilo, hidroxilo, ciano, amino, tio, alquilamino, haloarilo y similares.

[0636] Los sustituyentes pueden ser a su vez, optativamente, sustituidos con 1-3 sustituyentes del grupo integrado por grupos alquilo, arilo, nitro, alcoxi, hidroxilo y halo. Los ejemplos incluyen: metilo, 2,3-dimetilo, fenilo, p-tolilo, 4-clorofenilo, 4-nitrofenilo, 2,5-diclorofenilo, furilo, tienilo y similares.

1027
1026

[0637] Ejemplos específicos incluyen los compuestos enumerados en

la Tabla 1:

Tabla 1

IIA	IIB
5-Metil-1-(2'-piridil)-2-(1H) piridina,	6-Metil-1-fenil-3-(1H) piridona,
6-Metil-1-fenil-2-(1H) piridona,	5-Metil-1-p-tolil-3-(1H) piridona,
5-Metil-3-fenil-1-(2'-thienil)-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-fenil-2-(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'-quinolil)-2-(1H) piridona,	5-Metil-1-(3'-piridil)-3-(1H) piridona,
5-Metil-1-(4'-piridil)-2-(1H) piridona,	5-Metil-1-(2'-Thienil)-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'-Thienil)-2-(1H) piridona,	
5-Metil-1-(2'-thiazolil)-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.	

1028
1028

[0638] Las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3.974.281; 3.839.346; 4.042.699; 4.052.509; 5.310.562; 5.518.729; 5.716.632; y 6.090.822 describen métodos para la síntesis y formulación de la pirfenidona y análogos específicos de la pirfenidona en composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en los métodos de las realizaciones de la presente.

Timosina- α

[0639] La timosina- α (Zadaxin™; disponible en SciClone Pharmaceuticals, Inc., San Mateo, CA) es una forma sintética de la timosina alfa 1, hormona que se encuentra naturalmente en la circulación y es sintetizada por el timo. La timosina- α aumenta la actividad de las células T y las células NK. Zadaxin™, formulado para inyección subcutánea, es una preparación liofilizada estéril y purificada de la timosina alfa 1 sintetizada químicamente, idéntica a la timosina alfa 1 humana. La 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 tiene un peso molecular de 3.108 daltons. El preparado liofilizado contiene 1,6 mg de timosina- α sintética, 50 mg de manitol, y solución amortiguadora de fosfato sódico para ajustar el pH a 6,8.

Ribavirina

[0640] La ribavirina, 1- β -D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, es un análogo nucleósido disponible en ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif., y está descrito en el Merck Index, compuesto No. 8199, Undécima edición. Su fabricación y formulación están descriptas en la Patente de los Estados Unidos No. 4.211.771. Las realizaciones contemplan

1029
1028

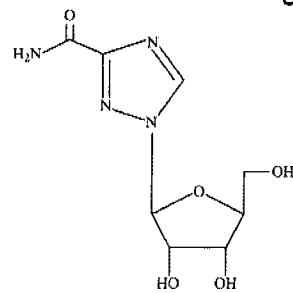
también el uso de derivados de la ribavirina (ver, p. ej., Patente de los Estados Unidos No. 6.277.830). La ribavirina se puede administrar por vía oral en cápsulas o comprimidos. Desde ya, a medida que estén disponibles, se contemplan otras vías de administración de la ribavirina, tales como pulverización nasal, transdérmica, supositorios, formas de liberación sostenida, etc. Cualquier forma de administración será útil en tanto se administren las dosis adecuadas sin destruir el principio activo.

[0641] La ribavirina se administra generalmente en una cantidad que oscila entre alrededor de 400 mg hasta alrededor de 1200 mg, entre alrededor de 600 mg hasta alrededor de 1000 mg, o entre alrededor de 700 hasta alrededor de 900 mg diarios. En algunas realizaciones, la ribavirina se administra durante todo el curso de la terapia con inhibidor de la NS3.

Levovirina

[0642] La levovirina es el enantiómero L de la ribavirina, y tiene la propiedad de aumentar una respuesta inmune de tipo Th1 con respecto a una respuesta inmune de tipo Th2. La levovirina es fabricada por ICN Pharmaceuticals.

[0643] La levovirina tiene la siguiente estructura:

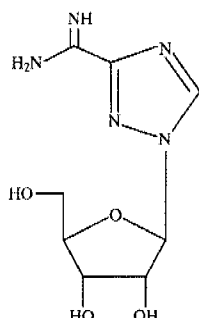


Viramidina

1030
1029

[0644] La viramidina es un derivado 3-carboxamidina de la ribavirina, y actúa como un profármaco de la ribavirina. Las adenosina desaminasas la convierten a ribavirina de manera eficiente.

[0645] La viramidina tiene la siguiente estructura:



Análogos de nucleósidos

[0646] Los análogos de nucleósidos que son apropiados para utilizar en una terapia de combinación sujeto incluyen, sin limitarse, ribavirina, levovirina, viramidina, isatoribine, un nucleósido L-ribofuranosilo según se revela en la Patente de los Estados Unidos No. 5.559.101 y abarcado por la Fórmula I de la Patente de los Estados Unidos No. 5.559.101 (por ejemplo, 1-β-L-ribofuranosiluracilo, 1-β-L-ribofuranosil-5-fluorouracilo, 1-β-L-ribofuranosilcitosina, 9-β-L-ribofuranosiladenina, 9-β-L-ribofuranosilhipoxantina, 9-β-L-ribofuranosilguanina, 9-β-L-ribofuranosil-6-tioguanina, 2-amino-α-L-ribofuranil[1',2':4,5]oxazolina, O²,O²-anhidro-1-α-L-ribofuranosiluracilo, 1-α-L-ribofuranosiluracilo, 1-(2,3,5-tri-O-benzoil-α-ribofuranosil)-4-tiouracilo, 1-α-L-ribofuranosilcitosina, 1-α-L-ribofuranosil-4-tiouracilo, 1-α-L-ribofuranosil-5-fluorouracilo, 2-amino-β-L-arabinofurano[1',2':4,5]oxazolina, O²,O²-anhidro-β-L-arabinofuranosiluracilo, 2'-desoxi-β-L-uridina, 3'5'-Di-O-benzoil-2'-desoxi-4-tio β-L-uridina, 2'-desoxi-β-L-citidina, 2'-desoxi-β-L-4-tiouridina, 2'-desoxi-β-L-timidina, 2'-desoxi-β-L-5-fluorouridina, 2',3'-didesoxi-β-L-uridina, 2'-desoxi-β-L-

1031
103

5-fluorouridina, y 2'-desoxi- β -L-inosina); un compuesto según se revela en la Patente de los Estados Unidos No. 6.423.695 y abarcado por la Fórmula I de la Patente de los Estados Unidos No. 6.423.695; un compuesto según se revela en la Patente de los Estados Unidos Publicación No. 2002/0058635, y abarcado por la Fórmula 1 de la Patente de los Estados Unidos Publicación No. 2002/0058635; un análogo de nucleósido según se revela en WO 01/90121 A2 (Idenix); un análogo de nucleósido según se revela en WO 02/069903 A2 (Biocryst Pharmaceuticals Inc.); un análogo de nucleósido según se revela en WO 02/057287 A2 o WO 02/057425 A2 (ambas Merck/Isis); etcétera.

Antagonistas de FNT

[0647] En algunas formas de realización, un método de la invención comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3 y una cantidad efectiva de un antagonista del factor- α de necrosis tumoral (FNT- α). Los antagonistas del FNT- α que son apropiados para utilizar aquí incluyen agentes que disminuyen el nivel de síntesis de FNT- α , agentes que bloquean o inhiben la unión de FNT- α a un receptor de FNT- α (FNTR), y agentes que bloquean o inhiben la transducción de la señal mediada por FNTR. A no ser que se especifique expresamente de otra manera, se entenderá que toda referencia a un "antagonista del FNT- α " o "antagonista del FNT" significa aquí un antagonista del FNT- α diferente de la pirfenidona o un análogo de pirfenidona.

[0648] Según se usa aquí, los términos "receptor del polipéptido FNT" y "polipéptido FNTR" se refieren a polipéptidos derivados del FNTR (de cualquier especie) que son capaces de unirse al FNT. Se han descrito dos

1032
1031

FNTRs de la superficie celular distintos: FNTR de Tipo II (o FNTR p75 o FNTRII) y FNTR de Tipo I (o FNTR p55 o FNTRI). El FNTR p75 humano maduro de longitud completa es una glucoproteína con un peso molecular de aproximadamente 75-80 kiloDaltons (kD). El FNTR p55 humano maduro de longitud completa es una glucoproteína con un peso molecular de aproximadamente 55-60kD. Unos ejemplos de FNTR polipéptidos se derivan del FNTR de Tipo I y/o FNTR de Tipo II. El FNTR soluble incluye el polipéptido FNTR p75; las fusiones del FNTR p75 con compañeros de fusión heterólogos, por ejemplo, la porción Fc de una inmunoglobulina.

[0649] Un polipéptido FNTR puede ser un FNTR intacto o un fragmento apropiado del FNTR. La Patente de los Estados Unidos No. 5.605.690 provee ejemplos de FNTR polipéptidos, que incluyen FNTR polipéptidos solubles, que son apropiados para utilizar en las formas de realización de la presente. En muchas formas de realización, el polipéptido FNTR comprende un dominio extracelular del FNTR. En algunas formas de realización, el polipéptido FNTR es un polipéptido de fusión que comprende un dominio extracelular del FNTR unido a un dominio constante de una molécula de inmunoglobulina. En otras formas de realización, el polipéptido FNTR es un polipéptido de fusión que comprende un dominio extracelular del FNTR p75 unido a un dominio constante de una molécula de IgG1. En algunas formas de realización, cuando se contempla la administración a humanos, se utiliza una Ig para proteínas de fusión que es humana, por ejemplo, IgG1 humana.

[0650] En las formas de realización de la presente invención se pueden utilizar las formas monovalentes y multivalentes de FNTR polipéptidos. Las formas multivalentes de FNTR polipéptidos poseen más de un sitio de

1033
1032

unión para el FNT. En algunas formas de realización, el FNTR es una forma bivalente, o dimérica, del FNTR. Por ejemplo, según se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5.605.690 y en Mohler et al., 1993, *J. Immunol.*, 151:1548-1561, un anticuerpo polipéptido quimérico con dominios extracelulares de FNTR sustituido para los dominios variables de una de las cadenas pesada o liviana de inmunoglobulina o de ambas podría proveer un polipéptido FNTR para las formas de realización de la presente. En general, cuando las células producen un polipéptido FNTR quimérico:anticuerpo con esas características, el mismo forma una molécula bivalente a través de uniones por puente disulfuro entre los dominios inmunoglobulina. Un polipéptido FNTR quimérico:anticuerpo con esas características se denomina FNTR:Fc.

[0651] En una forma de realización, un método de la invención incluye la administración de una cantidad efectiva del FNTR soluble ENBREL®. ENBREL® es una proteína de fusión dimérica que consiste en la porción extracelular que se une al ligando del FNTR humano de 75 kiloDalton (p75) unido a la porción Fc de la IgG1 humana. El componente Fc de ENBREL® contiene el dominio CH2, el dominio CH3 y región bisagra, 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). El mismo consiste en 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; Patente de los Estados Unidos No. 5.395.760; y Patente de los Estados Unidos No. 5.605.690.

1034
1033

[0652] También son apropiados para utilizar los anticuerpos monoclonales que se unen a FNT- α . Los anticuerpos monoclonales incluyen anticuerpos monoclonales de ratón "humanizados"; anticuerpos quiméricos; anticuerpos monoclonales que son al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, ó 100% humanos en su secuencia de aminoácidos; etcétera. Véase, por ejemplo, WO 90/10077; WO 90/04036; y WO 92/02190. Los anticuerpos monoclonales apropiados incluyen fragmentos de anticuerpos, como por ejemplo Fv, F(ab')₂ y Fab; anticuerpos sintéticos; anticuerpos artificiales; anticuerpos obtenidos por despliegue en fagos; etcétera.

[0653] Los ejemplos de anticuerpos monoclonales que son apropiados incluyen Infliximab (REMICADE®, Centocor); y Adalimumab (HUMIRA™, Abbott). REMICADE® es un anticuerpo quimérico monoclonal anti-FNT- α que incluye aproximadamente 25% de una secuencia de aminoácidos de ratón y aproximadamente 75% de una secuencia de aminoácidos de humano. REMICADE® comprende una región variable de un anticuerpo anti-FNT- α monoclonal de ratón fundido a la región constante de una IgG1 humana. Elliott 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 IgG1 humano, de longitud completa que se identificó utilizando la tecnología de despliegue en fagos. Piascik (2003) *J. Am. Pharm. Assoc.* 43:327-328.

[0654] En el término "antagonista del FNT", también se incluyen los inhibidores de proteína quinasas activadas por estrés (SAPK), y por lo tanto son apropiados para utilizar en un método de la invención. Los inhibidores de

1035
1034

SAPK se conocen en el arte, e incluyen, sin limitarse 2-alquil imidazoles que se revelan en la Patente de los Estados Unidos No. 6.548.520; compuestos imidazol sustituidos en 1,4,5 que se revelan en la Patente de los Estados Unidos No. 6.489.325; compuestos imidazol sustituidos en 1,4,5 que se revelan en la Patente de los Estados Unidos No. 6.569.871; compuestos heteroaril aminofenil cetona que se revelan en la Solicitud Publicada de Patente de los Estados Unidos No. 2003/0073832; compuestos piridil imidazol que se revelan en la Patente de los Estados Unidos No. 6.288.089; y heteroaril aminobenzofenonas que se revelan en la Patente de los Estados Unidos No. 6.432.962. También son interesantes los compuestos que se revelan en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2003/0149041; y Patente de los Estados Unidos No. 6.214.854. Una proteína quinasa activada por estrés es un miembro de una familia de proteína quinasas activadas por mitógeno que se activan en respuesta a estímulos de estrés. Las SAPK incluyen, sin limitarse, las quinasas p38 (Lee et al. (1994) *Nature* 372:739) y c-jun N-terminal (JNK).

[0655] Los métodos para evaluar la actividad antagonista del FNT se conocen en el arte y se dan aquí como ejemplo. Por ejemplo, se puede evaluar la actividad antagonista del FNT con un ensayo ligante competitivo basado en células. En un ensayo con esas características, se mezcla FNT radiomarcado con antagonista del FNT diluido en series y células que expresan FNTR unido a membrana celular. Las porciones de la suspensión se centrifugan para separar el FNT libre del unido y se determina la cantidad de radioactividad en las fracciones libre y unida. La actividad antagonista del FNT se analiza por la

1036
1036

inhibición de la unión del FNT a las células en presencia del antagonista del FNT.

[0656] Como otro ejemplo, se puede analizar la capacidad de neutralizar la actividad in vitro del FNT de los antagonistas de FNT en un bioensayo que utilizan células susceptibles a la actividad citotóxica del FNT como células objetivo. En un ensayo con esas características, se tratan las células objetivo, cultivadas con FNT, con diferentes cantidades de antagonista del FNT y subsiguientemente se examina la citólisis. La actividad antagonista del FNT se analiza mediante la disminución de la citólisis de las células objetivo inducida por FNT en presencia del antagonista del FNT.

Inhibidores de NS5B

[0657] Algunas formas de realización proveen un método que comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3 sujeto y una cantidad efectiva de un inhibidor no estructural de proteína-5 de HCV (NS5; ARN polimerasa dependiente de ARN) a un paciente de HCV que los necesita. Los inhibidores de NS5B apropiados incluyen, sin limitarse, un compuesto según se revela en la Patente de los Estados Unidos No. 6.479.508 (Boehringer-Ingelheim); un compuesto según se revela en cualquiera de las Solicitudes de Patente Internacional Nos. PCT/CA02/01127, PCT/CA02/01128, y PCT/CA02/01129, todas presentadas el 18 de Julio de 2002 por Boehringer Ingelheim; un compuesto según se revela en la Patente de los Estados Unidos No. 6.440.985 (ViroPharma); un compuesto según se revela en WO 01/47883, por ejemplo, JTK-003 (Japan Tobacco); un análogo de dinucleótido según se revela en Zhong et al. (2003) *Antimicrob. Agents Chemother.* 47:2674-2681; un compuesto benzotiadiazina según se revela en Dhanak et al. (2002) *J. Biol.*

1037
1036

Chem. 277(41):38322-7; un inhibidor de NS5B según se revela en WO 02/100846 A1 o WO 02/100851 A2 (ambas de Shire); un inhibidor de NS5B según se revela en WO 01/85172 A1 o WO 02/098424 A1 (ambas de Glaxo Smith Kline); un inhibidor de NS5B según se revela en WO 00/06529 o WO 02/06246 A1 (ambas de Merck); un inhibidor de NS5B según se revela en WO 03/000254 (Japan Tobacco); un inhibidor de NS5B según se revela en EP 1 256.628 A2 (Agouron); JTK-002 (Japan Tobacco); JTK-109 (Japan Tobacco); etcétera.

[0658] En muchas formas de realización, son interesantes en particular los inhibidores de NS5 que son inhibidores específicos de NS5, por ejemplo, inhibidores de NS5 que inhiben la ARN polimerasa NS5 dependiente de ARN y que carecen de efectos inhibidores significativos hacia otras ARN polimerasas dependientes de ARN y hacia ARN polimerasas dependientes de ADN.

Agentes antivirales adicionales

[0659] Otros agentes terapéuticos antivirales adicionales que se pueden administrar en combinación con un compuesto sujeto inhibidor de NS3 incluyen, sin limitarse, inhibidores de inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH); ribozimas que son complementarias de secuencias virales de nucleótidos; inhibidores de ARN antisentido no codificante; etcétera.

Inhibidores de IMPDH

[0660] Los inhibidores de IMPDH que son apropiados para utilizar en una terapia de combinación sujeto incluyen, sin limitarse, VX-497 (éster tetrahidrofuran-3-ílico del ácido (S)-N-3-[3-(3-metoxi-4-oxazol-5-ilfenil)ureido]bencilcarbámico); Vertex Pharmaceuticals; véase, por ejemplo,

1038
1037

Markland et al. (2000) *Antimicrob. Agents Chemother.* 44:859-866); ribavirina; levovirina (Ribapharm; véase, por ejemplo, Watson (2002) *Curr. Opin. Investig. Drugs* 3(5):680-3); viramidina (Ribapharm); etcétera.

Ribozima y Antisentido

[0661] Los agentes antivirales de ribozima y antisentido que son apropiados para utilizar en una terapia de combinación sujeto incluyen, sin limitarse, ISIS 14803 (ISIS Pharmaceuticals/Elan Corporation; véase, por ejemplo, Witherell (2001) *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2(11):1523-9); Heptazyme™; etcétera.

[0662] En algunas formas de realización, se administra un agente antiviral adicional durante todo el transcurso del tratamiento con compuesto inhibidor de NS3. En otras formas de realización, se administra un agente antiviral adicional durante un período de tiempo que se superpone con el del tratamiento con compuesto inhibidor de NS3, por ejemplo, el tratamiento con agente antiviral adicional puede comenzar antes que comience el tratamiento con compuesto inhibidor de NS3 y terminar antes que termine el tratamiento con compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con agente antiviral adicional puede comenzar después que comienza el tratamiento con compuesto inhibidor de NS3 y terminar después que termine el tratamiento con compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con agente antiviral adicional puede comenzar después de que comience el tratamiento con compuesto inhibidor de NS3 y terminar antes que termine el tratamiento con compuesto inhibidor de NS3; o el tratamiento con agente antiviral adicional puede comenzar antes que comience el tratamiento con compuesto inhibidor de NS3 y terminar después que termine el tratamiento con compuesto inhibidor de NS3.

1039
1038

Dosificaciones, Formulaciones, y Rutas de Administración

[0663] En los métodos de la invención, el(los) agente(s) activo(s) (por ejemplo, compuesto de fórmula I, y, optativamente, uno o más agentes virales adicionales) se puede(n) administrar al huésped utilizando cualquier medio conveniente capaz de dar como resultado el efecto terapéutico que se desea. Así, el agente se puede incorporar en una variedad de formulaciones para administración terapéutica. Más en particular, los agentes de las formas de realización de la presente se pueden formular en composiciones farmacéuticas por combinación con vehículos o diluyentes apropiados aceptables para uso farmacéutico, y se pueden formular en preparados en formas sólida, semisólida, líquida o gaseosa, como por ejemplo tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles.

Formulaciones

[0664] El(los) agente(s) activo(s) que se expusieron antes se puede(n) formular utilizando reactivos y métodos que se conocen bien. Las composiciones se proveen en formulación con excipiente(s) aceptable(s) para uso farmacéutico. En el arte se conoce una amplia variedad de excipientes aceptables para uso farmacéutico y no es necesario exponerlos aquí en detalle. Los excipientes aceptables para uso farmacéutico se han descrito ampliamente en una variedad de publicaciones, incluyendo, por ejemplo, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20^{va} edición, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7^{ma} ed., Lippincott,

1040
1039

Williams, & Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe et al., eds., 3^{ra} ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

[0665] El público puede obtener fácilmente los excipientes aceptables para uso farmacéutico, como por ejemplo vehículos, coadyuvantes, vehículos o diluyentes. Más aún, el público puede obtener fácilmente las sustancias auxiliares aceptables para uso farmacéutico, como por ejemplo agentes para ajuste de pH y amortiguadores del pH, agentes para ajustar la tonicidad, estabilizantes, agentes humectantes etcétera.

[0666] En algunas formas de realización, se formula un agente en una solución acuosa amortiguadora de pH. Las soluciones acuosas amortiguadoras de pH que son apropiadas incluyen, sin limitarse, soluciones amortiguadoras de pH al acetato, succinato, citrato, y fosfato con fuerzas que varían entre 5mM y 100mM. En algunas formas de realización, la solución acuosa amortiguadora de pH incluye reactivos que proveen una solución isotónica. Dichos reactivos incluyen, sin limitarse, cloruro de sodio; y azúcares por ejemplo, manitol, dextrosa, sacarosa, etcétera. En algunas formas de realización, la solución acuosa amortiguadora de pH incluye además un tensioactivo no iónico como por ejemplo polisorbato 20 u 80. Opcionalmente las formulaciones pueden incluir además un conservante. Los conservantes apropiados incluyen, sin limitarse, un alcohol bencílico, fenol, clorobutanol, cloruro de benzalconio, etcétera. En muchos casos, la formulación se almacena a aproximadamente 4°C. Las formulaciones también se pueden liofilizar, en cuyo caso incluyen en general crioprotectores tales como sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, manitol, etcétera. Las formulaciones liofilizadas se

1041/1040

pueden almacenar durante largos períodos de tiempo, aún a temperaturas ambientes.

[0667] Como tal, la administración de los agentes se puede conseguir de diferentes maneras, que incluyen administración oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, subcutánea, intramuscular, transdérmica, intratraqueal, etc. En muchas formas de realización, la administración se realiza por inyección de un bolo, por ejemplo, inyección subcutánea de un bolo, inyección intramuscular de un bolo, etcétera.

[0668] Las composiciones farmacéuticas de las formas de realización de la presente se pueden administrar por vía oral, parenteral o mediante un reservorio implantado. Se prefieren la administración oral o por inyección.

[0669] La administración subcutánea de una composición farmacéutica de las formas de realización de la presente se consigue utilizando métodos y dispositivos estándar, por ejemplo, aguja y jeringa, un sistema de administración por catéter para inyección subcutánea, etcétera. Véase, por ejemplo, Patentes de los Estados Unidos Nos. 3.547.119; 4.755.173; 4.531.937; 4.311.137; y 6.017.328. Una combinación de un catéter para inyección subcutánea y un dispositivo para la administración de una composición farmacéutica de las formas de realización a un paciente a través del catéter se denomina aquí "un sistema de administración por catéter para inyección subcutánea". En muchas formas de realización, la administración subcutánea se realiza mediante la administración de un bolo utilizando aguja y jeringa.

[0670] En formas de dosificación farmacéutica, los agentes se pueden administrar en la forma de sus sales aceptables para uso farmacéutico,

1042
1041

o también se pueden utilizar solos o en una asociación apropiada, así como en combinación con otros compuestos que tienen actividad farmacéutica. Los siguientes métodos y excipientes se dan apenas como un ejemplo y de ninguna manera son limitantes.

[0671] Para preparados orales, los agentes se pueden usar solos o en combinación con aditivos apropiados para hacer tabletas, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales, como por ejemplo lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de papa; con aglutinantes, como por ejemplo celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegrantes, como por ejemplo almidón de maíz, almidón de papa o carboximetilcelulosa sódica; con lubricantes, como por ejemplo talco o estearato de magnesio; y si se desea, con diluyentes, agentes amortiguadores del pH, agentes humectantes, conservantes y agentes saborizantes.

[0672] Los agentes se pueden formular en preparados para inyección disolviendo, suspendiendo o emulsionándolos en un solvente acuoso o no acuoso, como por ejemplo en aceites vegetales u otros similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes.

[0673] Además, a los agentes se les puede dar forma de supositorios mezclándolos con una variedad de bases tales como bases emulsionadas o bases solubles en agua. Los compuestos de las formas de realización de la presente se pueden administrar por vía rectal mediante un supositorio. El supositorio puede incluir vehículos tales como manteca de cacao, carbowax y

1043
1042

polietilenglicoles, que se funden a la temperatura corporal, aunque son sólidos a temperatura ambiente.

[0674] Se pueden proveer formas de unidades de dosificación para administración oral o rectal tales como jarabes, elixires, y suspensiones donde cada unidad de dosificación, por ejemplo, cucharada de té, cucharada, tableta o supositorio, contiene una cantidad predeterminada de la composición que contiene uno o más inhibidores. De manera similar, las formas de unidades de dosificación para inyección o administración intravenosa pueden comprender el(los) inhibidor(es) en una composición como una solución en agua estéril, solución salina normal u otro vehículo aceptable para uso farmacéutico.

[0675] Según se usa aquí, el término "forma de dosificación unitaria", se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas como unidades de dosificación para sujetos humanos y animales, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de los compuestos de las formas de realización en una cantidad suficiente calculada para producir el efecto que se desea en asociación con un diluyente, vehículo o vehículo aceptable para uso farmacéutico. Las especificaciones para las formas novedosas de unidades de dosificación de las formas de realización de la presente dependen del compuesto en particular que se emplee y del efecto que se desea conseguir, y de la farmacodinámica que se asocia con cada compuesto en el huésped.

[0676] El público puede obtener fácilmente los excipientes aceptables para uso farmacéutico, como por ejemplo vehículos, coadyuvantes, vehículos o diluyentes. Más aún, el público puede obtener fácilmente las sustancias auxiliares aceptables para uso farmacéutico, como por ejemplo

1044
1043

agentes para ajuste de pH y amortiguadores del pH, agentes para ajustar la tonicidad, estabilizantes, agentes humectantes etcétera.

Otros agentes antivirales

[0677] Según se expuso antes, en algunas formas de realización un método de la invención se lleva a cabo administrando un inhibidor de NS3 que es un compuesto de las fórmulas I-XIX, y opcionalmente uno o más agente(s) antiviral(es) adicional(es).

[0678] En algunas formas de realización, el método incluye además la administración de uno o más agonista(s) del receptor de interferón. Los agonistas del receptor de interferón se describieron antes.

[0679] En otras formas de realización, el método incluye además la administración de pirfenidona o un análogo de pirfenidona. La pirfenidona y los análogos de pirfenidona se describieron antes.

[0680] Los agentes antivirales adicionales que son apropiados para utilizar en terapia de combinación incluyen, sin limitarse, análogos de nucleótidos y nucleósidos. Los ejemplos no limitantes incluyen azidotimidina (AZT) (zidovudine), y análogos y derivados de la misma; 2',3'-didesoxiinosina (DDI) (didanosina), y análogos y derivados de la misma; 2',3'-didesoxicitidina (DDC) (didesoxicitidina), y análogos y derivados de la misma; 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxitimidina (D4T) (stavudina), y análogos y derivados de la misma; combivir; abacavir; adefovir dipoxil; cidofovir; ribavirina; análogos de ribavirina; etcétera.

[0681] En algunas formas de realización, el método incluye además la administración de ribavirina. La ribavirina, 1- β -D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, que se puede obtener de ICN Pharmaceuticals, Inc.,

1045
1044

Costa Mesa, Calif., se describe en el Merck Index, undécima edición, como compuesto No. 8199. Su fabricación y formulación se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4.211.771. Las formas de realización también contemplan el uso de derivados de la ribavirina (véase, *por ejemplo*, Patente de los Estados Unidos No. 6.277.830). La ribavirina se puede administrar por vía oral en forma de cápsulas o tabletas, o en la misma forma de administración o en otra diferente y por la misma ruta o por otra diferente que el agonista del receptor de interferón. Por supuesto, se contemplan otros tipos de administración de ambos medicamentos, a medida que se pueda disponer de ellos, como por ejemplo por spray nasal, transdérmica, intravenosa, por supositorio, mediante una forma de dosificación de liberación sostenida, etc. Cualquier forma de administración servirá siempre y cuando se suministren las dosificaciones correctas sin destruir el ingrediente activo.

[0682] En algunas formas de realización, se administra un agente antiviral adicional durante todo el transcurso del tratamiento con compuesto inhibidor de NS3. En otras formas de realización, se administra un agente antiviral adicional durante un período de tiempo que se superpone con el del tratamiento con compuesto inhibidor de NS3, por ejemplo, el tratamiento con agente antiviral adicional puede comenzar antes de comenzar el tratamiento con compuesto inhibidor de NS3 y terminar antes de que termine el tratamiento con compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con agente antiviral adicional puede comenzar después de que comience el tratamiento con compuesto inhibidor de NS3 y terminar después de que termine el tratamiento con compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con agente antiviral adicional puede comenzar después de que comience el tratamiento con compuesto

1046
1040

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

[0683] Los compuestos inhibidores de NS3 de las formas de realización son apropiados para utilizar en formulaciones que requieran buena *efect.* solubilidad en agua. Por ejemplo, los compuestos de las formas de realización se pueden utilizar en formulaciones libres de azúcar alcoholes y polioles, como por ejemplo azúcar alcoholes trihídricos o superiores, por ejemplo, glicerina, eritritol, glicerol, arabitol, xilitol, sorbitol, y manitol, y libres de otros alcoholes, como por ejemplo propilenglicol y poli(etilenglicol) (PEG), u otros agentes que se utilizan para compensar una inadecuada solubilidad en agua. En un *efect.* aspecto, las formas de realización proveen el compuesto sujeto inhibidor de NS3 en una formulación en cápsula, tableta o caplet, donde dicha formulación en cápsula, tableta o caplet provee una adecuada biodisponibilidad debido a la gran solubilidad en agua del compuesto. En algunas formas de realización, la solubilidad del compuesto sujeto permite la administración de dosificaciones iguales o mayores que 1mg de compuesto droga/kg de peso corporal del paciente.

Métodos de Tratamiento

Monoterapias

[0684] El compuesto inhibidor de NS3 de las realizaciones puede usarse en una terapia aguda o crónica para la enfermedad de HCV. En muchas realizaciones, el compuesto inhibidor de NS3 se administra por un

1047
1046

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

[0685] En muchas realizaciones, se administra un compuesto inhibidor de NS3 de las realizaciones por vía oral.

[0686] Respecto de los métodos descritos previamente para tratar la enfermedad de HCV en un paciente, puede administrarse un compuesto inhibidor de NS3 de las realizaciones al paciente a una dosificación de entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día, en entre 1 y 5 dosis divididas por día. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de NS3 se administra a una dosificación de entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal del paciente por día, en entre 1 y 5 dosis divididas por día.

1048
1047

[0687] La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con materiales vehículo para producir una forma de dosificación puede variar dependiendo del huésped a tratar y el modo de administración particular. Una preparación farmacéutica típica puede contener entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de ingrediente activo (p/p). En otras realizaciones, la preparación farmacéutica puede contener entre aproximadamente 20% y aproximadamente 80% de ingrediente activo.

[0688] Aquellos entrenados en la técnica podrán apreciar fácilmente que los niveles de dosificación pueden variar en función del compuesto inhibidor de NS3 específico, la severidad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto ante los efectos colaterales. Las dosificaciones preferidas de un compuesto inhibidor de NS3 dado pueden ser determinadas fácilmente por aquellos entrenados en la técnica, empleando una variedad de medios. Un medio preferido consiste en medir la potencia fisiológica de un agonista de receptores de interferón dado.

[0689] En muchas realizaciones, se administran múltiple dosis de un compuesto inhibidor de NS3. Por ejemplo, se administra un compuesto inhibidor de NS3 una vez por mes, dos veces por mes, tres veces por mes, semana por medio (qow), una vez por semana (qw), dos veces por semana (biw), tres veces por semana (tiw), cuatro veces por semana, cinco veces por semana, seis veces por semana, día por medio (qod), cada día (qd), dos veces por día (qid), o tres veces por día (tid), durante un período de tiempo que varía entre aproximadamente un día y aproximadamente una semana, entre aproximadamente dos semanas y aproximadamente cuatro semanas, entre aproximadamente un mes y aproximadamente dos meses, entre

1049
1048

aproximadamente dos meses y aproximadamente cuatro meses, entre aproximadamente cuatro meses y aproximadamente seis meses, entre aproximadamente seis meses y aproximadamente ocho meses, entre aproximadamente ocho meses y aproximadamente 1 año, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 2 años, o entre aproximadamente 2 años y aproximadamente 4 años, o más.

Terapias de combinación con ribavirina

[0690] En algunas realizaciones, los métodos proporcionan terapias de combinación que comprenden la administración de un compuesto inhibidor de NS3 como se describió previamente, y una cantidad efectiva de ribavirina. La ribavirina puede administrarse en dosificaciones de aproximadamente 400 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 1200 mg por día.

[0691] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para incluir la co-administración al paciente de una cantidad efectiva para el uso terapéutico de ribavirina, mientras dura el curso deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0692] Otra realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para incluir la co-administración al paciente de entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 1200 mg de ribavirina por vía oral por día, mientras dura el curso deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

[0693] Otra realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para incluir la co-administración al paciente de (a) 1000 mg de ribavirina por vía oral por día si el paciente tiene un peso corporal

1050
1049

menor que 75 kg o (b) 1200 mg de ribavirina por vía oral por día si el paciente tiene un peso corporal mayor o igual que 75 kg, donde la dosificación diaria de ribavirina se divide opcionalmente en 2 dosis mientras dura el curso deseado de tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con levovirina

[0694] En algunas realizaciones, los métodos proporcionan una terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió previamente, y una cantidad efectiva de levovirina. La levovirina generalmente se administra en una cantidad que varía entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 60 mg, entre aproximadamente 60 mg y aproximadamente 125 mg, entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 400 mg, entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 1200 mg, entre aproximadamente 600 mg y aproximadamente 1000 mg, o entre aproximadamente 700 y aproximadamente 900 mg por día, o aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, se administra la levovirina por vía oral en dosificaciones de aproximadamente 400, aproximadamente 800, aproximadamente 1000, o aproximadamente 1200 mg por día, mientras dura el curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con viramidina

[0695] En algunas realizaciones, los métodos proporcionan una terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió previamente, y una cantidad efectiva de viramidina. La

1051
1050

viramidina generalmente se administra en una cantidad que varía entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 60 mg, entre aproximadamente 60 mg y aproximadamente 125 mg, entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 200 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 400 mg, entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 1200 mg, entre aproximadamente 600 mg y aproximadamente 1000 mg, o entre aproximadamente 700 y aproximadamente 900 mg por día, o aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, la viramidina se administra por vía oral en dosificaciones de aproximadamente 800, o aproximadamente 1600 mg por día, mientras dura el curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con timosina-α

[0696] En algunas realizaciones, los métodos proporcionan una terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió previamente, y una cantidad efectiva de timosina-α. La timosina-α (Zadaxin™) generalmente se administra por inyección subcutánea. La timosina-α puede administrarse tid, bid, qd, qod, biw, tiw, qw, qow, tres veces por mes, una vez por mes, en forma sustancialmente continua, o en forma continua mientras dura el curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3. En muchas realizaciones, la timosina-α se administra dos veces por semana, mientras dura el curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

[0697] Las dosificaciones efectivas de timosina-α varían entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 mg, por ejemplo, entre

1082
1051

aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1,0 mg, entre aproximadamente 1,0 mg y aproximadamente 1,5 mg, entre aproximadamente 1,5 mg y aproximadamente 2,0 mg, entre aproximadamente 2,0 mg y aproximadamente 2,5 mg, entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 3,0 mg, entre aproximadamente 3,0 mg y aproximadamente 3,5 mg, entre aproximadamente 3,5 mg y aproximadamente 4,0 mg, entre aproximadamente 4,0 mg y aproximadamente 4,5 mg, o entre aproximadamente 4,5 mg y aproximadamente 5,0 mg. En realizaciones particulares, la timosina- α se administra en dosificaciones que contienen una cantidad de 1,0 mg o 1,6 mg.

[0698] La timosina- α puede administrarse por un período de tiempo que varía entre aproximadamente un día y aproximadamente una semana, entre aproximadamente dos semanas y aproximadamente cuatro semanas, entre aproximadamente un mes y aproximadamente dos meses, entre aproximadamente dos meses y aproximadamente cuatro meses, entre aproximadamente cuatro meses y aproximadamente seis meses, entre aproximadamente seis meses y aproximadamente ocho meses, entre aproximadamente ocho meses y aproximadamente 1 año, entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 2 años, o entre aproximadamente 2 años y aproximadamente 4 años, o más. En una realización, la timosina- α se administra mientras dura el curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con interferón (o inteferones)

[0699] En muchas realizaciones, los métodos proporcionan una terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió previamente, y una cantidad efectiva de un agonista de

1083 1002

receptores de interferón. En algunas realizaciones, se co-administra un compuesto de fórmula I y un agonista de receptores de interferón tipo I o III en los métodos de tratamiento de las realizaciones. Los agonistas de receptores de interferón tipo I apropiados para usar en la presente documentación incluyen cualquier interferón- α (IFN- α). En determinadas realizaciones, el interferón- α es un interferón- α PEGilado. En otras realizaciones determinadas, el interferón- α es un interferón consenso, tal como el interferón alfacon-1 INFERGEN®. En aún otras realizaciones, el interferón- α es un interferón consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado.

[0700] Las dosificaciones efectivas de un IFN- α varían entre aproximadamente 3 μ g y aproximadamente 27 μ g, entre aproximadamente 3 MU y aproximadamente 10 MU, entre aproximadamente 90 μ g y aproximadamente 180 μ g, o entre aproximadamente 18 μ g y aproximadamente 90 μ g. Las dosificaciones efectivas de IFN- α consenso Infergen® incluyen aproximadamente 3 μ g, aproximadamente 6 μ g, aproximadamente 9 μ g, aproximadamente 12 μ g, aproximadamente 15 μ g, aproximadamente 18 μ g, aproximadamente 21 μ g, aproximadamente 24 μ g, aproximadamente 27 μ g, o aproximadamente 30 μ g de droga por dosis. Las dosificaciones efectivas de IFN- α 2a e IFN- α 2b varían entre 3 millones de unidades (MU) y 10 MU por dosis. Las dosificaciones efectivas de IFN- α 2a PEGilado PEGASYS® contienen una cantidad de entre aproximadamente 90 μ g y 270 μ g, o aproximadamente 180 μ g de droga por dosis. Las dosificaciones efectivas de IFN- α 2b PEGilado PEG-INTRON® contienen una cantidad de entre aproximadamente 0,5 μ g y 3,0 μ g de droga por kg de peso corporal por dosis. Las dosificaciones efectivas de interferón consenso PEGilado (PEG-CIFN)

10574
1053

contienen una cantidad de entre aproximadamente 18 µg y aproximadamente 90 µg, o entre aproximadamente 27 µg y aproximadamente 60 µg, o aproximadamente 45 µg de aminoácido CIFN por dosis de PEG-CIFN. Las dosificaciones efectivas de CIFN monoPEG(30 kD, lineal)-ilado contienen una cantidad de entre aproximadamente 45 µg y aproximadamente 270 µg, o entre aproximadamente 60 µg y aproximadamente 180 µg, o entre aproximadamente 90 µg y aproximadamente 120 µg de droga por dosis. El IFN-α puede administrarse diariamente, día por medio, una vez por semana, tres veces por semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, en forma sustancialmente continua o en forma continua.

[0701] En muchas realizaciones, el agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III, y/o el agonista de receptores de interferón Tipo II se administra por un período de entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 7 días, o entre aproximadamente 1 semana y aproximadamente 2 semanas, o entre aproximadamente 2 semanas y aproximadamente 3 semanas, o entre aproximadamente 3 semanas y aproximadamente 4 semanas, o entre aproximadamente 1 mes y aproximadamente 2 meses, o entre aproximadamente 3 meses y aproximadamente 4 meses, o entre aproximadamente 4 meses y aproximadamente 6 meses, o entre aproximadamente 6 meses y aproximadamente 8 meses, o entre aproximadamente 8 meses y aproximadamente 12 meses, o al menos una vez al año, y puede administrarse por períodos de tiempo más prolongados. Los regímenes de dosificación pueden incluir administraciones tid, bid, qd, qod, biw, tiw, qw, qow, tres veces por mes, o mensuales. Algunas realizaciones proporcionan cualquiera de los métodos descriptos previamente, donde se

1055
1054

administra la dosificación deseada de IFN- α al paciente por vía subcutánea, a través de una inyección en bolo qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, o mensual, o se administra al paciente por vía subcutánea diariamente empleando una administración sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado. Otras realizaciones proporcionan cualquiera de los métodos descritos previamente, donde se administra la dosificación deseada de IFN- α PEGilado (PEG-IFN- α) al paciente por vía subcutánea a través de una administración en bolo qw, qow, tres veces por mes, o mensual, mientras dura el tratamiento deseado.

[0702] En otras realizaciones, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3 y un agonista de receptores de interferón Tipo II en los métodos de tratamiento de las realizaciones. Los agonistas de receptores de interferón Tipo II apropiados para usar en la presente documentación incluyen cualquier interferón- γ (IFN- γ).

[0703] Las dosificaciones efectivas de IFN- γ pueden variar entre aproximadamente 0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente 500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, comúnmente entre aproximadamente 1,5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, dependiendo del tamaño del paciente. Esta actividad se basa en unidades internacionales de 10^6 (U) por cada 50 μg de proteína. El IFN- γ puede administrarse diariamente, día por medio, tres veces por semana, o en forma sustancialmente continua o continua.

[0704] En realizaciones específicas de interés, el IFN- γ se administra a un individuo en una forma de dosificación individual de entre aproximadamente 25 μg y aproximadamente 500 μg , entre aproximadamente 50 μg y aproximadamente 400 μg , o entre aproximadamente 100 μg y

1086
1055

aproximadamente 300 µg. En realizaciones particulares de interés, la dosis es de aproximadamente 200 µg de IFN-γ. En muchas realizaciones de interés, se administra IFN-γ1b.

[0705] Cuando la dosificación es de 200 µg de IFN-γ por dosis, la cantidad de IFN-γ por peso corporal (asumiendo un rango de pesos corporales de entre aproximadamente 45 kg y aproximadamente 135 kg) está en el rango de entre aproximadamente 4,4 µg de IFN-γ por kg de peso corporal y aproximadamente 1,48 µg de IFN-γ por kg de peso corporal.

[0706] El área superficial de un sujeto individual generalmente varía entre aproximadamente 1,33 m² y aproximadamente 2,50 m². Por consiguiente, en muchas realizaciones, la dosificación de IFN-γ varía entre aproximadamente 150 µg/m² y aproximadamente 20 µg/m². Por ejemplo, una dosificación de IFN-γ varía entre aproximadamente 20 µg/m² y aproximadamente 30 µg/m², entre aproximadamente 30 µg/m² y aproximadamente 40 µg/m², entre aproximadamente 40 µg/m² y aproximadamente 50 µg/m², entre aproximadamente 50 µg/m² y aproximadamente 60 µg/m², entre aproximadamente 60 µg/m² y aproximadamente 70 µg/m², entre aproximadamente 70 µg/m² y aproximadamente 80 µg/m², entre aproximadamente 80 µg/m² y aproximadamente 90 µg/m², entre aproximadamente 90 µg/m² y aproximadamente 100 µg/m², entre aproximadamente 100 µg/m² y aproximadamente 110 µg/m², entre aproximadamente 110 µg/m² y aproximadamente 120 µg/m², entre aproximadamente 120 µg/m² y aproximadamente 130 µg/m², entre aproximadamente 130 µg/m² y aproximadamente 140 µg/m², o entre aproximadamente 140 µg/m² y

1057, 1056

aproximadamente $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$. En algunas realizaciones, los grupos de dosificación varían entre aproximadamente $25 \mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$. En otras realizaciones, los grupos de dosificación varían entre aproximadamente $25 \mu\text{g}/\text{m}^2$ y aproximadamente $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$.

[0707] En algunas realizaciones, se administra un agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III en un primer régimen de dosificación, seguido por un segundo régimen de dosificación. El primer régimen de dosificación de un agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III (también conocido como "régimen de inducción") generalmente comprende la administración de una mayor dosificación de agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III. Por ejemplo, en el caso del IFN- α consenso Infergen® (CIFN), el primer régimen de dosificación comprende la administración de CIFN a razón de aproximadamente $9 \mu\text{g}$, aproximadamente $15 \mu\text{g}$, aproximadamente $18 \mu\text{g}$, o entre aproximadamente $27 \mu\text{g}$. El primer régimen de dosificación puede comprender un único suceso de dosificación, o al menos dos o más sucesos de dosificación. El primer régimen de dosificación del agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III puede administrarse diariamente, día por medio, tres veces por semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, en forma sustancialmente continua o continua.

[0708] El primer régimen de dosificación del agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III se administra por un primer período de tiempo, donde este período de tiempo puede ser de al menos aproximadamente 4 semanas, al menos aproximadamente 8 semanas, o al menos aproximadamente 12 semanas.

1088
1087

[0709] El segundo régimen de dosificación del agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III (también conocido como el "régimen de mantenimiento") generalmente comprende la administración de una menor cantidad del agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III. Por ejemplo, en el caso del CIFN, el segundo régimen de dosificación comprende la administración de CIFN a una dosis de al menos aproximadamente 3 μ g, al menos aproximadamente 9 μ g, al menos aproximadamente 15 μ g, o al menos aproximadamente 18 μ g. El segundo régimen de dosificación puede comprender un único suceso de dosificación, o al menos dos o más sucesos de dosificación.

[0710] El segundo régimen de dosificación del agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III puede administrarse diariamente, día por medio, tres veces por semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, en forma sustancialmente continua o continua.

[0711] En algunas realizaciones, cuando se administra un régimen de dosificación de "inducción"/"mantenimiento" de un agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III, se incluye una dosis "de cebado" de un agonista de receptores de interferón Tipo II (por ejemplo, IFN- γ). En estas realizaciones, se administra IFN- γ por un período de tiempo de entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 14 días, entre aproximadamente 2 días y aproximadamente 10 días, o entre aproximadamente 3 días y aproximadamente 7 días, antes del inicio del tratamiento con el agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III. Este período de tiempo se conoce como fase "de cebado".

[0712] En algunas de estas realizaciones, se continúa la administración del agonista de receptores de interferón Tipo II durante el período de

1059
1008

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

[0713] En otras realizaciones, el agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III se administra en un único régimen de dosificación. Por ejemplo, en el caso del CIFN, la dosis de CIFN está generalmente en un rango de entre aproximadamente 3 µg y aproximadamente 15 µg, o entre aproximadamente 9 µg y aproximadamente 15 µg. La dosis de agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III generalmente se administra diariamente, día por medio, tres veces por semana, semana por medio, tres veces por mes, una vez por mes, o en forma sustancialmente continua. La dosis del agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III se administra por un período de tiempo que puede ser, por ejemplo, de entre al menos aproximadamente 24 semanas y al menos aproximadamente 48 semanas, o más prolongado.

1060
1009

[0714] En algunas realizaciones, cuando se administra un único régimen de dosificación de un agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III, se incluye una dosis "de cebado" de un agonista de receptores de interferón Tipo II (por ejemplo, IFN- γ). En estas realizaciones, el IFN- γ se administra por un período de tiempo entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 14 días, entre aproximadamente 2 días y aproximadamente 10 días, o entre aproximadamente 3 días y aproximadamente 7 días, antes de comenzar el tratamiento con el agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III. Este período de tiempo se conoce como fase "de cebado". En algunas de estas realizaciones, se continúa el tratamiento con el agonista de receptores de interferón Tipo II durante el período de tratamiento completo con el agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III. En otras realizaciones, el tratamiento con el agonista de receptores de interferón Tipo II se interrumpe antes de terminar el tratamiento con el agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III. En estas realizaciones, el tiempo total de tratamiento con el agonista de receptores de interferón Tipo II (incluyendo la fase "de cebado") es de entre aproximadamente 2 días y aproximadamente 30 días, entre aproximadamente 4 días y aproximadamente 25 días, entre aproximadamente 8 días y aproximadamente 20 días, entre aproximadamente 10 días y aproximadamente 18 días, o entre aproximadamente 12 días y aproximadamente 16 días. En aún otras realizaciones, el tratamiento con el agonista de receptores de interferón Tipo II se interrumpe una vez que comienza el tratamiento con el agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III.

[0715] En otras realizaciones, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3, un agonista de receptores de interferón Tipo I o III, y un agonista de

1061
1060

receptores de interferón Tipo II mientras dura el tratamiento deseado en los métodos de las realizaciones. En algunas realizaciones, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3, un interferón- α , y un interferón- γ mientras dura el tratamiento deseado en los métodos de las realizaciones.

[0716] Algunas realizaciones proporcionan métodos para usar una cantidad de un agonista de receptores de interferón Tipo I o Tipo III, un agonista de receptores de interferón Tipo II, y un compuesto inhibidor de NS3, efectiva para el tratamiento de una infección de HCV en un paciente. En algunas realizaciones, las realizaciones proporcionan métodos para usar una cantidad efectiva de un IFN- α , IFN- γ , y un compuesto inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente. Una realización provee un método para usar una cantidad efectiva de un IFN- α consenso, un IFN- γ y un compuesto inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente.

[0717] En general, se proporciona una cantidad efectiva de un interferón consenso (CIFN) y un IFN- γ apropiado para usar en los métodos de las realizaciones con una relación de dosificación de 1 μ g CIFN: 10 μ g de IFN- γ , donde el CIFN y el IFN- γ son especies no PEGiladas y no glicosiladas.

[0718] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN- α consenso INFERGEN® y un IFN- γ en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1 μ g y aproximadamente 30 μ g de droga por dosis de INFERGEN®, por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez por mes, o

1062
1061

diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 10 μg y aproximadamente 300 μg de droga por dosis de IFN- γ , por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez por mes, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0719] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN- α consenso INFERGEN® y un IFN- γ , en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1 μg y aproximadamente 9 μg de droga por dosis de INFERGEN®, por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez por mes, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 10 μg y aproximadamente 100 μg de droga por dosis de IFN- γ , por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez por mes, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0720] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN- α consenso INFERGEN® y un IFN- γ , en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1 μg de droga por dosis de INFERGEN®, por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw,

1063
1062

qow, tres veces por mes, una vez por mes, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 10 μg y aproximadamente 50 μg de droga por dosis de IFN- γ , por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez por mes, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0721] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN- α consenso INFERGEN® y un IFN- γ , en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 9 μg de droga por dosis de INFERGEN®, por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez por mes, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 90 μg y aproximadamente 100 μg de droga por dosis de IFN- γ , por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez por mes, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0722] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN- α consenso INFERGEN® y un IFN- γ , en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de INFERGEN® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 30 μg de

1064, 1063

droga por dosis de INFERGEN®, por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez por mes, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 200 μg y aproximadamente 300 μg de droga por dosis de IFN-γ, por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez por mes, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0723] Otra realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN-α PEGilado consenso y un IFN-γ en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de un IFN-α PEGilado consenso (PEG-CIFN) que contiene una cantidad de entre aproximadamente 4 μg y aproximadamente 60 μg de peso de aminoácido CIFN por dosis de PEG-CIFN, por vía subcutánea qw, qow, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 30 μg y aproximadamente 1000 μg de droga por semana, en dosis divididas administradas por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, o administradas en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0724] Otra realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN-α PEGilado consenso y un IFN-γ en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de un IFN-α PEGilado consenso (PEG-CIFN) que contiene una cantidad de entre aproximadamente

18 µg y aproximadamente 24 µg de peso de aminoácido CIFN por dosis de PEG-CIFN, por vía subcutánea qw, qow, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 300 µg de droga por semana, en dosis divididas administradas por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, o en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0725] En general, una cantidad efectiva de IFN-α 2a o 2b o 2c e IFN-γ apropiada para usar en los métodos de las realizaciones se proporciona con una relación de dosificación de 1 millón de unidades (MU) IFN-α 2a o 2b o 2c: 30 µg de IFN-γ, donde el IFN-α 2a o 2b o 2c e IFN-γ son especies no PEGiladas y no glicosiladas.

[0726] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de IFN-α 2a o 2b o 2c e IFN-γ en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de IFN-α 2a, 2b o 2c que contiene una cantidad de entre aproximadamente 1 MU y aproximadamente 20 MU de droga por dosis de IFN-α 2a, 2b o 2c por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 600 µg de droga por dosis de IFN-γ, por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

10/66, 1065

[0727] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de IFN- α 2a o 2b o 2c e IFN- γ en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de IFN- α 2a, 2b o 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 3 MU de droga por dosis de IFN- α 2a, 2b o 2c por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 100 μ g de droga por dosis de IFN- γ , por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0728] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de IFN- α 2a o 2b o 2c e IFN- γ en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de IFN- α 2a, 2b o 2c que contiene una cantidad de entre aproximadamente 10 MU de droga por dosis de IFN- α 2a, 2b o 2c por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, en combinación con una dosificación de IFN- γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 300 μ g de droga por dosis de IFN- γ , por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0729] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN- α 2a PEGilado PEGASYS® y un IFN- γ , en el tratamiento de una infección viral en

1067
1066

un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de PEGASYS® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 90 µg y aproximadamente 360 µg de droga por dosis de PEGASYS®, por vía subcutánea qw, qow, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 1000 µg de droga por semana, administrada en dosis divididas por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o administradas en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0730] Otra realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN-α2a PEGilado PEGASYS® y un IFN-γ, en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de PEGASYS® que contiene una cantidad de aproximadamente 180 µg de droga por dosis de PEGASYS®, por vía subcutánea qw, qow, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 300 µg de droga por semana, administrada en dosis divididas por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o administradas en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0731] Otra realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN-α2b PEGilado PEG-INTRON® y un IFN-γ, en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de

10689069

PEG-INTRON® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,75 µg y aproximadamente 3,0 µg de droga por kilogramo de peso corporal por dosis de PEG-INTRON®, por vía subcutánea qw, qow, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 1000 µg de droga por semana, administrada en dosis divididas por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o administradas en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0732] Otra realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para usar una cantidad efectiva de un IFN-α2b PEGilado PEG-INTRON® y un IFN-γ, en el tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de PEG-INTRON® que contiene una cantidad de aproximadamente 1,5 µg de droga por kilogramo de peso corporal por dosis de PEG-INTRON®, por vía subcutánea qw, qow, tres veces por mes, o una vez por mes, en combinación con una dosificación semanal total de IFN-γ que contiene una cantidad de entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 300 µg de droga por semana, administrada en dosis divididas por vía subcutánea qd, qod, tiw, o biw, o administradas en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado con un compuesto inhibidor de NS3.

[0733] Una realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN®, administrado por

1069
1068

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

[0734] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN®, administrado por vía subcutánea qd o tiw; 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw; y ribavirina, administrada por vía oral qd, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0735] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN®, administrado por vía subcutánea qd o tiw; 100 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw; y ribavirina, administrada por vía oral qd, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0736] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo

1070
1069

que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN®, administrado por vía subcutánea qd o tiw; y 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw, donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0737] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN®, administrado por vía subcutánea qd o tiw; y 100 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw, donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0738] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN®, administrado por vía subcutánea qd o tiw; 25 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw; y ribavirina, administrada por vía oral qd, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0739] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN®, administrado por

10A 1
10A 0

vía subcutánea qd o tiw; 200 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw; y ribavirina, administrada por vía oral qd, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0740] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN®, administrado por vía subcutánea qd o tiw; y 25 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw, donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0741] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg de IFN-α consenso INFERGEN®, administrado por vía subcutánea qd o tiw; y 200 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw, donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0742] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o qw, y ribavirina,

10712
1071

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

[0743] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o qw; 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw; y ribavirina, administrada por vía oral qd, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0744] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o qw; 100 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw; y ribavirina, administrada por vía oral qd, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

1073
1092

[0745] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o qw; y 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw, donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0746] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o qw; y 100 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw, donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0747] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o qw, y ribavirina, administrada por vía oral qd, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0748] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo

1074 1073

que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o qw; 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw; y ribavirina, administrada por vía oral qd, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0749] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o qw; 100 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw; y ribavirina, administrada por vía oral qd, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0750] Una realización provee cualquiera de los métodos descritos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o qw; y 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw, donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

10754
1074

[0751] Una realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o qw; y 100 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw, donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0752] Una realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o qw, y ribavirina, administrada por vía oral qd, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0753] Una realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o qw; 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw; y ribavirina, administrada por vía oral qd, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de

1076 1075

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

[0754] Una realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o qw; 100 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw; y ribavirina, administrada por vía oral qd, donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta realización, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para los individuos que pesan menos que 75 kg, y 1200 mg para los individuos que pesan 75 kg o más.

[0755] Una realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o qw; y 50 µg de IFN-γ1b humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw, donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0756] Una realización provee cualquiera de los métodos descriptos previamente, modificado para que comprenda la administración a un individuo que sufre una infección de HCV de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200 µg de IFN-α consenso monoPEG(30 kD, lineal)-ilado, administrado por vía subcutánea cada 10 días o qw; y 100 µg de IFN-γ1b

1077
1076

humano Actimmune®, administrado por vía subcutánea tiw, donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

[0757] Cualquiera de los métodos descritos previamente que comprende la administración de un inhibidor de NS3, un agonista de receptores de interferón Tipo I (por ejemplo, un IFN- α), y un agonista de receptores de interferón Tipo II (por ejemplo, un IFN- γ) puede aumentarse administrando una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- α (por ejemplo, un antagonista de TNF- α distinto de pirfenidona o un análogo de pirfenidona). Los ejemplos no limitantes de antagonistas de TNF- α que son apropiados para usar en estas terapias de combinación incluyen ENBREL®, REMICADE®, y HUMIRA™.

[0758] Una realización provee un método para usar una cantidad efectiva de ENBREL®; una cantidad efectiva de IFN- α ; una cantidad efectiva de IFN- γ ; y una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación ENBREL® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 23 mg por dosis, entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 1 μ g, entre aproximadamente 1 μ g y aproximadamente 10 μ g, entre aproximadamente 10 μ g y aproximadamente 100 μ g, entre aproximadamente 100 μ g y aproximadamente 1 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 15 mg, entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 20 mg, o entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 23 mg de ENBREL®, por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces

1078 1077

por mes, una vez por mes, o una vez mes por medio, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado.

[0759] Una realización provee un método para usar una cantidad efectiva de REMICADE®, una cantidad efectiva de IFN- α con o sin una cantidad efectiva de IFN- γ ; y una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de REMICADE® que contiene una cantidad de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 4,5 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 0,5 mg/kg, entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 1,0 mg/kg, entre aproximadamente 1,0 mg/kg y aproximadamente 1,5 mg/kg, entre aproximadamente 1,5 mg/kg y aproximadamente 2,0 mg/kg, entre aproximadamente 2,0 mg/kg y aproximadamente 2,5 mg/kg, entre aproximadamente 2,5 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg, entre aproximadamente 3,0 mg/kg y aproximadamente 3,5 mg/kg, entre aproximadamente 3,5 mg/kg y aproximadamente 4,0 mg/kg, o entre aproximadamente 4,0 mg/kg y aproximadamente 4,5 mg/kg por dosis de REMICADE®, por vía intravenosa qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez por mes, o una vez mes por medio, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado.

[0760] Una realización provee un método para usar una cantidad efectiva de HUMIRA™, una cantidad efectiva de IFN- α ; una cantidad efectiva de IFN- γ ; y una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección de HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosificación de HUMIRA™ que contiene una cantidad de entre

10/9/9 10:01

aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 35 mg, entre aproximadamente 0,1 μ g y aproximadamente 1 μ g, entre aproximadamente 1 μ g y aproximadamente 10 μ g, entre aproximadamente 10 μ g y aproximadamente 100 μ g, entre aproximadamente 100 μ g y aproximadamente 1 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 mg, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 15 mg, entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 20 mg, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 25 mg, entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 30 mg, o entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 35 mg por dosis de a HUMIRA™, por vía subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez por mes, o una vez mes por medio, o diariamente, en forma sustancialmente continua o continua, mientras dura el tratamiento deseado.

Terapias de combinación con pirfenidona

[0761] En muchas realizaciones, los métodos proporcionan una terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió previamente, y una cantidad efectiva de pirfenidona o un análogo de pirfenidona. En algunas realizaciones, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3, uno o más agonistas de receptores de interferón, pirfenidona o un análogo de pirfenidona en los métodos de tratamiento de las realizaciones. En determinadas realizaciones, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3, un agonista de receptores de interferón Tipo I, y pirfenidona (o un análogo de pirfenidona). En otras realizaciones, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3, un agonista de receptores de interferón Tipo I, un agonista de receptores de interferón Tipo II, y pirfenidona (o un análogo de